



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 441**

51 Int. Cl.:

C07D 233/88 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05708746 .2**

96 Fecha de presentación : **11.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1730119**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Compuestos de imidazol para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.**

30 Prioridad: **23.03.2004 US 555623 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Pfizer Products Incorporated**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Brodney, Michael, Aaron y**
Coffman, Karen, Jean

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Compuestos de imidazol para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

5 Referencia cruzada a la solicitud relacionada

La solicitud presente reivindica el beneficio de la U.S.S.N. 60/555.623 presentada el 23 de marzo de 2004.

Campo de la invención

10

La presente invención se refiere al tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer, en mamíferos, incluyendo seres humanos. Esta invención también se refiere a la inhibición, en mamíferos, incluyendo seres humanos, de la producción de péptidos A β que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de imidazol, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a procedimientos de uso de tales compuestos, es decir, para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, relacionados con la producción de péptido A β .

15

Antecedentes de la invención

20

La demencia se origina a partir de una gran variedad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes que causan demencia son la enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral (AAC) y enfermedades priónicas. La EA afecta casi a la mitad de todas las personas que pasaron de la edad de 85 años, la parte de la población de los Estados Unidos que está creciendo más rápidamente. Como tal, se espera que el número de pacientes con EA en los Estados Unidos aumente desde aproximadamente 4 millones hasta aproximadamente 14 millones para mediados del próximo siglo.

25

El tratamiento de la EA normalmente es el apoyo proporcionado por un miembro de la familia que le atiende. Se ha demostrado que los ejercicios de estimulación de la memoria de manera regular ralentizan, pero no paran la pérdida de memoria. Algunos fármacos, por ejemplo el Aricept®, proporcionan un tratamiento de la EA.

30

El sello distintivo de la EA es la acumulación en el cerebro de depósitos insolubles extracelulares denominados placas amiloides y lesiones anómalas dentro de las células neuronales denominadas ovillos neurofibrilares. Un aumento de la formación de placas se asocia con un aumento del riesgo de EA. De hecho, la presencia de placas amiloides, junto con los ovillos neurofibrilares, es la base para el diagnóstico patológico definitivo de la EA.

35

Los componentes principales de las placas amiloides son los péptidos amiloides A β , también denominados péptidos A β , que están constituidos por varias proteínas que incluyen 38, 40, 42 ó 43 aminoácidos, designadas como los péptidos A β_{1-38} , A β_{1-40} , A β_{1-42} y A β_{1-43} , respectivamente. Se cree que los péptidos A β producen una destrucción de células nerviosas, en parte, debido a que son tóxicos para las neuronas *in vitro* e *in vivo*.

40

Los péptidos A β se derivan de proteínas precursoras del amiloide más grandes (proteínas APP) que consisten en cuatro proteínas que contienen 695, 714, 751 ó 771 aminoácidos, designados como APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁ y APP₇₇₁, respectivamente. Se cree que las proteasas producen los péptidos A β rompiendo secuencias de aminoácidos específicas dentro de las diversas proteínas APP. Las proteasas se denominan "secretasas" porque los péptidos A β que producen se secretan por las células en el entorno extracelular. Estas secretasas se nombran cada una según la(s) rotura(s) que producen en los péptidos A β . La secretasa que forma el extremo amino-terminal de los péptidos A β se denomina beta-secretasa. La secretasa que forma el extremo carboxilo-terminal de los péptidos A β se denomina gamma-secretasa.

45

Esta invención se refiere a compuestos novedosos que inhiben la producción de péptidos A β , a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a procedimientos de uso de tales compuestos para tratar trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos.

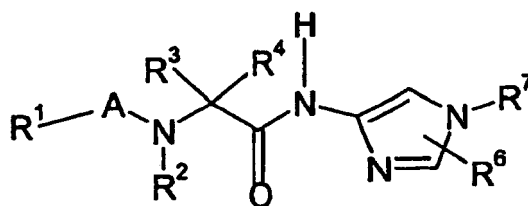
50

Sumario de la invención

55

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I

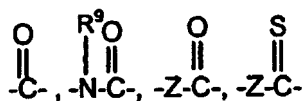
60



65

I

en la que A está ausente o se selecciona de



y SO₂;

Z se selecciona de -CH₂, -CH(OH), -CH(alquilo C₁-C₆), -CH(alcoxilo C₁-C₆), -CH(NR⁹R¹⁰), -CH(CH₂(OH)), -CH(CH(alquil C₁-C₄)(OH)) y -CH(C(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)(OH)), por ejemplo -CH(C(CH₃)(CH₃)(OH)) o -CH(C(CH₃)(CH₂CH₃)(OH));

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, alquenoxilo C₂-C₂₀, hidroxialquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, benzo(cicloalquilo C₃-C₈), benzo(heterocicloalquilo C₃-C₈), cicloalqueno C₄-C₈, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), benzo-bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-14 miembros), en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo y alquenoxilo se sustituye independientemente de forma opcional por halógeno, y en la que dicho cicloalquilo, benzo(cicloalquilo C₃-C₈), cicloalqueno, heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-14 miembros) está sustituido independientemente de forma opcional con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₁₀ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₁₀ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, hidroxialquilo C₁-C₁₀, halógeno, preferiblemente flúor, -OH, -CN, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo (de 3-8 miembros);

R² se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalqueno C₅-C₈, en la que R² está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, halógeno y -OH; o

R¹ y R² junto con el grupo A cuando esté presente y el átomo de nitrógeno al que está unido R², o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R² cuando A está ausente, pueden formar de forma opcional un anillo de cuatro a ocho miembros;

R³ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆ y heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), en la que dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalquilo están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxilo C₁-C₄, halógeno, -OH -S-alquilo (C₁-C₄) y heterocicloalquilo (de 3-8 miembros);

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; o

R³ y R⁴ pueden formar de forma opcional junto con el átomo de carbono al que están unidos un resto seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo y perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R³ y R⁴ está sustituido de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, halógeno, -OH, -CN y alilo;

R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₄-C₁₂ y arilo C₆-C₁₀, heteroarilo (de 5-10 miembros), en la que dicho alquilo, alqueno y alcoxilo de R⁶ están sustituidos cada uno independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y -CN, y en la que dicho cicloalquilo, cicloalqueno y arilo y heteroarilo de R⁶ están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, halógeno y -CN;

R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, hidroxialquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₄-C₁₂, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₂₀), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₂₀), heterocicloalquilo (de 3-12 miembros), heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-15 miembros), en la que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₂₀ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo (de 4-12 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH o halógeno, heterocicloalcoxilo (de 4-12 miembros), arilo C₆-C₁₄, heteroarilo (de 5-15 miembros), ariloxilo C₆-C₁₂ y heteroariloxilo (de 5-12 miembros); o

R⁶ y R⁷ pueden formar de forma opcional junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos respectivamente un anillo de heterocicloalquilo (de 5-8 miembros), un anillo de heterocicloalqueno (de 5-8 miembros) o

ES 2 308 441 T3

un anillo de heteroarilo (de 6-10 miembros), en la que dichos anillos de heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo están sustituidos cada uno independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcóxido C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -(CH₂)_{cero-10} NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_{cero-10}C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ cicloalquilo y C₃-C₁₂;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno de ellos independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀ en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo C₁-C₁₀ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alcóxido C₁-C₆ en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alcóxido C₁-C₆ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₄-C₈, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-14 miembros), en la que dicho alquilo y alcóxido están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y -OH, y en la que dicho cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a seis átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcóxido C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆; o

NR⁹R¹⁰ pueden formar un heterocicloalquilo (de 4-7 miembros), en la que dicho heterocicloalquilo comprende de forma opcional de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, y en la que dicho heterocicloalquilo contiene de forma opcional de uno a tres dobles enlaces, y en la que dicho heterocicloalquilo está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a seis átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcóxido C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialqueno C₂-C₆, hidroxialquino C₂-C₆, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -S(O)_nR¹¹ y -S(O)_nNR⁹R¹⁰;

R¹¹ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₄-C₈, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo (de 5-14 miembros), en la que dicho alquilo de R¹¹ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -CN y cicloalquilo C₃-C₈, y en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor, y en la que dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, -OH, -CN y cicloalquilo C₃-C₈;

n es en cada caso un número entero seleccionado independientemente de cero, 1, 2 y 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de tales compuestos de fórmula I, así como los compuestos racémicos y las mezclas racémicas y otras mezclas de los estereoisómeros de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y base de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibernato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato; estannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcicas.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

ES 2 308 441 T3

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante uno o más de estos tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o una base deseada;
- (ii) eliminando un grupo protector lábil en medio ácido o básico de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o mediante la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Estas tres reacciones se llevan a cabo normalmente en disolución. La sal resultante puede precipitar y se recoge por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en una secuencia de estados sólidos que oscilan entre totalmente amorfos y totalmente cristalinos. El término “amorfo” se refiere a un estado en el que el material carece de ordenación a larga distancia a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos, y aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Con el calentamiento, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden (“transición vítrea”). El término “cristalino” se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada de forma regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, mostrarán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden (“punto de fusión”).

Los compuestos de la invención pueden también existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término “solvato” se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Una clasificación aceptada actualmente para los hidratos orgánicos es la que define hidratos aislados de sitio, de canal o coordinados a iones metálicos (véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)). Los hidratos de sitio aislados son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran dentro de canales de la red en los que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua está unido fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida de forma independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está unido débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, lo normal será una no estequiometría.

Los compuestos de la invención pueden también existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (estado fundido o bien disolución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como “termotrópico” y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como “liotrópico”. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como “anfífilos” y están constituidos por moléculas que tienen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}-\text{Na}^+$, $-\text{COO}-\text{K}^+$, o $-\text{SO}_3-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* by N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

A continuación en el presente documento, todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I tal como se definieron anteriormente en el presente documento, que incluyen todos los hábitos cristalinos y polimorfos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) según se define a continuación en el presente documento y los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente.

A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “A está ausente” significa un enlace directo entre el nitrógeno y R^1 (es decir, $-\text{N}-\text{R}^1$).

ES 2 308 441 T3

A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “alquilo” incluye radicales de hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

5 A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “alquenilo” incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en los que alquilo es según se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

10 A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “alquinilo” incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en los que alquilo es según se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y 2-propinilo.

15 A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “alcoxilo”, significa “alquil-O-”, en el que “alquilo” es según se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos “alcoxilo” incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo y aliloxilo.

A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “alquenoxilo”, significa “alquenil-O-”, en el que “alquenilo” es según se ha definido anteriormente.

20 A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” incluye restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos en los que alquilo es según se ha definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos “bicicloalquilo” y “tricicloalquilo” son grupos carbocíclicos saturados no aromáticos constituidos por dos o tres anillos respectivamente, en los que dichos anillos comparten al menos un átomo de carbono. A menos que se
25 indique lo contrario, para los fines de la presente invención, los grupos bicicloalquilo incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados. Los ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, biciclo-[3.1.0]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-hept-1-ilo, norbornilo, espiro[4.5]decano, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.3]octilo y espiro[4.2]heptilo. Un ejemplo de un grupo tricicloalquilo es adamantilo. Se conocen en la técnica otros grupos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo y tales grupos están englobados en las definiciones de “cicloalquilo”, “bicicloalquilo” y “tricicloalquilo”
30 en el presente documento.

“Cicloalquenilo”, “bicicloalquenilo” y “tricicloalquenilo” se refieren a restos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo carbocíclicos no aromáticos según se ha definido anteriormente, excepto que comprenden uno o más dobles enlaces carbono-carbono que conectan los miembros del anillo de carbono (un doble enlace “endocíclico”) y/o uno o más dobles enlaces carbono-carbono que conectan un miembro de un anillo de carbono y el carbono adyacente que no pertenece a un anillo (un doble enlace “exocíclico”). Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclobutenilo y ciclohexenilo, y un ejemplo no limitante de un grupo bicicloalquenilo es norbornenilo. Se conocen en la técnica otros grupos cicloalquenilo, bicicloalquenilo y tricicloalquenilo, y tales grupos están incluidos en las definiciones de “cicloalquenilo”, “bicicloalquenilo” y “tricicloalquenilo” en el presente
40 documento.

Los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo y bicicloalquenilo también incluyen grupos que están sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de tales grupos con restos oxo son oxociclopentilo, oxociclobutilo, oxociclopentenilo y norcanforilo.

45 Según se usa en el presente documento, el término “benzocicloalquilo” incluye, sin limitación, restos tales como tetrahidronaftilo, indanilo, 1,2-benzocicloheptanilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, el término “arilo” incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo, naftilo, indenilo, indanilo y fluorenilo. “Arilo” engloba grupos de anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático.

55 A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, los términos “heterocíclico” y “heterocicloalquilo” se refieren a grupos cíclicos no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N. Los grupos “heterobicicloalquilo” son grupos cíclicos de dos anillos no aromáticos, en los que dichos anillos comparten uno o dos átomos, y en los que al menos uno de los anillos contienen un heteroátomo (O, S, o N). Los grupos heterobicicloalquilo para los fines de la presente invención, y a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados. Los grupos “heterotricicloalquilo” son grupos cíclicos de tres anillos no aromáticos en los que dichos anillos están condensados unos a otros o forman un grupo espiro (en otras palabras, al menos dos de dichos anillos comparten uno o dos átomos y el
60 tercero comparte uno o dos átomos con al menos uno de dichos dos anillos). Los grupos heterotricicloalquilo de los compuestos de la presente invención pueden incluir uno o más heteroátomos O S y/o N. En una realización, cada anillo en el grupo heterobicicloalquilo o heterotricicloalquilo contiene hasta cuatro heteroátomos (es decir, desde cero hasta cuatro heteroátomos, con la condición de que al menos un anillo contiene al menos un heteroátomo). Los grupos heterocicloalquilo, heterobicicloalquilo y heterotricicloalquilo de la presente invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos heterobicíclicos y heterotricíclicos, pueden comprender dobles o triples enlaces, por ejemplo heterocicloalquenilo, heterobicicloalquenilo y
65 heterotricicloalquenilo.

heterotricicloalqueno. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepínilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, quinolizínilo, quinuclidinilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaspiro[4.3]octilo y 1,4-dioxaspiro[4.2]heptilo.

A menos que se indique lo contrario, según se usa en el presente documento, “heteroarilo” se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S, o N), preferiblemente desde uno hasta cuatro heteroátomos.

Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en los que al menos un anillo del grupo es aromático es un grupo “heteroarilo”. Los grupos heteroarilo de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo y azaindolilo.

Según se aprecia por el experto en la técnica, el uso de la fórmula I es una conveniencia y la invención se entiende que prevé y abarca todas y cada una de las especies incluidas en la misma según se han identificado individualmente y se han expuesto en el presente documento. Por lo tanto, la presente invención contempla cada una de las especies por separado y todas y cada una de las combinaciones y permutaciones de las especies que caen dentro de la fórmula I.

Los grupos anteriores, derivados de los compuestos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por el C o unidos por el N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol, puede ser pirrol-1-ilo (unido por el N) o pirrol-3-ilo (unido por el C). Los términos a los que se refieren estos grupos también engloban todos los tautómeros posibles.

Según se indica, los denominados “profármacos” de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. De este modo, ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a o en el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por rotura hidrolítica. Tales derivados se denominan como “profármacos”. Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención pueden producirse, por ejemplo, mediante la sustitución de las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula I por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como “pro-restos” según se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen, pero no se limitan a,

- (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de fórmula I se sustituye por alquilo (C_1-C_8);
- (ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto de fórmula I se sustituye por alcanoloximetilo (C_1-C_6); y
- (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad de amino primario o secundario ($-NH_2$ o $-NHR$ cuando $R \neq H$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según pueda ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad de amino del compuesto de fórmula I se sustituye(n) por alcanilo (C_1-C_{10}).

Otros ejemplos de grupos de sustitución según los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en la bibliografía mencionada anteriormente.

Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen metabolitos de los compuestos de fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* con la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos, según la invención, incluyen pero no se limitan a,

- (i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo ($-CH_3$ $\rightarrow$ $-CH_2OH$);

- (ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcóxido, un derivado de hidroxilo del mismo (-OR -> -OH);
- (iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario del mismo (-NR¹R²-> -NHR¹ o -NHR²);
- (iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR¹ -> -NH₂);
- (v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenólico del mismo (-Ph -> -PhOH);
- (vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH₂ -> -COOH).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un alqueno o grupo alquénico, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de energía baja, puede producirse el isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto puede adoptar la forma de tautomerismo de protón en los compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Esto indica que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I, que incluyen los compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico), puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o en el caso en el que el compuesto de fórmula I contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que está constituida por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene desde el 0 hasta el 50% en volumen de isopropanol, normalmente desde el 2% hasta el 20%, y desde el 0 hasta el 5% en volumen de una alquilamina, normalmente el 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) referido anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares que comprenden cada una un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tiene propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Elieland S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos de fórmula I farmacéuticamente aceptables, marcados isotópicamente en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, de carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, de cloro, tales como ³⁸Cl, de flúor, tales como ¹⁸F, de yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I, de nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, de oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, de fósforo, tales como ³²P, y de azufre, tales como ³⁵S.

ES 2 308 441 T3

Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin a la vista de su facilidad de incorporación y los medios de detección rápidos.

La sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución por isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

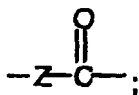
Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y las preparaciones adjuntos que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

También están dentro del alcance de la invención, los compuestos intermedios de fórmula II según se han definido anteriormente en el presente documento, todas las sales, los solvatos y los complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos según se definieron anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula I. La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de los mismos.

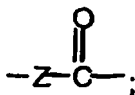
Cuando se preparan compuestos de fórmula I según la invención, será evidente para el experto en la técnica seleccionar de forma rutinaria la forma del compuesto de fórmula II que proporcione la mejor combinación de características para este fin. Tales características incluyen, pero no se limitan a, el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia, y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse con aislamiento.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que A está ausente o es



Z es $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})$ o $-\text{CH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$; R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo (de 6-10 miembros) o benzo(cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$), en la que cuando R^1 es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o benzo(cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$), R^1 está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, preferiblemente flúor, y OH; R^2 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^3 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^6 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o heterocicloalquilo (de 4-10 miembros), en la que R^7 está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, OH, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH o halógeno; y R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno de ellos independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor.

En otro aspecto A está ausente o es



Z es $-\text{CH}_2$ o $-\text{CH}(\text{OH})$; R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o benzo(cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$), en la que cuando R^1 es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o benzo(cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$), R^1 está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes halógeno seleccionados independientemente, preferiblemente flúor; R^2 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o heterocicloalquilo (de 4-10 miembros), en la que R^6 está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, OH, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH; y R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno de ellos independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor.

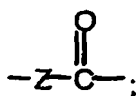
ES 2 308 441 T3

En otro aspecto la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que A está ausente; R¹ es benzo (alquilo C₅-C₆) sustituido de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno, preferiblemente flúor y OH; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, en la que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹ y -C(=O)OR¹¹.

En otro aspecto A está ausente; R¹ es benzo(alquilo C₅-C₆) sustituido de forma opcional con uno a tres sustituyentes halógeno seleccionados independientemente, preferiblemente flúor; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H, -CH₂CH₂SCH₃ -O-alquilo (C₁-C₄) o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, en la que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros).

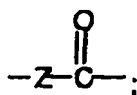
En otro aspecto, R¹ es 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftaleno o indanilo sustituido de forma opcional con 1 a 3 átomos de cloro o flúor.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que A es



Z es -CH₂, -CH(OH) o -CH(alquilo C₁-C₆); R¹ es alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo (de 6-10 miembros), en la que dicho alquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno, preferiblemente flúor y OH; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo (de 4-10 miembros), en la que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH o halógeno.

En otro aspecto, A es



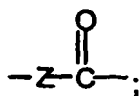
Z es -CH₂ o -CH(OH); R¹ es alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀, en la que dicho alquilo y arilo están sustituidos independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes halógeno seleccionados independientemente, preferiblemente flúor; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀ o heterocicloalquilo (de 4-10 miembros), en la que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH.

En otro aspecto, el grupo heterocicloalquilo (de 4-10 miembros) de R⁷ es azetidino, pirrolidino o piperidino; y el sustituyente heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) de R⁷ es morfolino, pirrolidino o piperidino.

En otro aspecto, -R⁷ es un alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con -NR⁹R¹⁰, morfolino, pirrolidino o piperidino.

En otro aspecto, R⁴ es H y R³ es metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, isopropilo, -CH₂CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

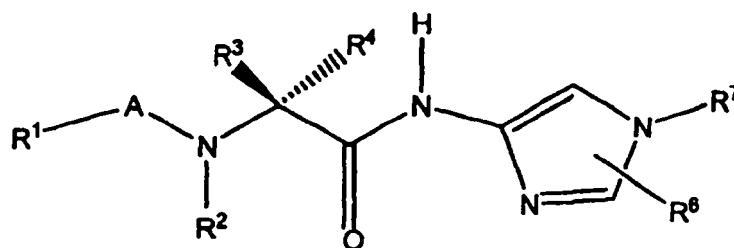
En otro aspecto, en el que R¹ es arilo, A es



Z es -CH₂, y R⁷ es un alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con -NR⁹R¹⁰, morfolino, pirrolidino o piperidino.

ES 2 308 441 T3

En otro aspecto, el compuesto de fórmula I tiene la siguiente estructura, en la que la estereoquímica de los sustituyentes R^3 y R^4 se muestra a continuación:



En otro aspecto, en la estructura de la estereoquímica anterior, R^4 y R^2 son hidrógeno.

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula I, todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, complejos de los mismos y derivados de los mismos que se convierten en un compuesto farmacéuticamente activo con su administración:

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-propionilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 5 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 10 [1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetilamino]-pentanoico;
- 15 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butililamino)-pentanoico;
- 20 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butililamino)-pentanoico;
- 25 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 30 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-4-metil-pentanoico;
- 35 2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;
- Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-acético;
- 40 Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;
- [1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 45 Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-benzoico;
- {1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 50 Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-butírico;
- 55 Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;
- [1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- 60 Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;
- 65 [1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

[1-(1,1-Dimetil-2-metilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5-cloro-indan-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-4-metil-pentanoico;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-benzoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimeteil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amino]-pentanoico;

[7-(2,2-Dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

{1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

(1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-etil-2-Hidroxi-1,1-dimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(3-etil-3-Hidroxi-1,1-dimetil-pentil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

{1-[2-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

- { 1-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-azetidín-3-il]-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 5 [1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- 10 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)-pentanoico;
- 15 [1-(1,1-dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(quinolín-3-ilamino)-pentanoico;
- 20 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 25 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 30 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 35 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- Éster metílico del ácido 5-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-3H-imidazol-4-carboxílico;
- 40 (6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridín-1-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (6-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridín-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 45 (3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazín-8-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 50 (1H-Imidazo[1,2-a]piridín-3-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanoico;
- 55 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxietilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;
- 60 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(3,5-difluoro-bencilamino)-pentanoico;
- [1-(1-Dimetilaminometil-ciclopentil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico; y
- 65 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxí-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico.

Los compuestos de fórmula I de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen propiedades farmacéuticas y medicinales útiles. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben la producción de péptido A β (de este modo, la actividad gamma-secretasa) en mamíferos, incluyendo seres humanos. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, pueden funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos y las enfermedades enumeradas de forma representativa a continuación, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, en un mamífero afectado, incluyendo un ser humano.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para inhibir la producción de péptido A β en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de péptido A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de péptido A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o un estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o un estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de inhibición de la producción de péptido A β en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de A β .

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de A β .

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar una enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de A β .

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal estado.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal estado.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse solos o en combinación con cualquier otro fármaco, incluyendo pero sin limitarse a, cualquier agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, agente antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño,

agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc. En consecuencia, la presente invención se refiere también a las siguientes composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que comprenden un compuesto de fórmula I en combinación con otros fármacos, tal como los del tipo descrito anteriormente.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc.; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; (b) un agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc.; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc.; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc.; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc.; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo; y (b) un agente potenciador de la memoria, por ejemplo, AriceptTM y/o NamendaTM, antidepresivo, por ejemplo, ZoloftTM, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, GeodonTM, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, por ejemplo, CelebrexTM, BextraTM, etc., agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuye LDL o aumenta HDL), por ejemplo, LipitorTM, CaduetTM, etc., antagonista de histamina (H₂), por ejemplo, CimetadineTM, y agente antihipertensor, por ejemplo, NorvascTM, CaduetTM, etc.; en la que los agentes activos “a” y “b” anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

Los compuestos de fórmula I, o cualquiera de las combinaciones descritas en los párrafos inmediatamente precedentes, pueden usarse de forma opcional en conjunción con un inhibidor de la glicoproteína P conocido, tal como verapamilo.

Las referencias del presente documento a enfermedades y estados “asociados con la producción de péptido Aβ” se refieren a enfermedades o estados que están provocados, al menos en parte, por el péptido Aβ y/o la producción del mismo. Por lo tanto, el péptido Aβ es un factor contribuyente, pero no necesariamente el único factor contribuyente a “una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido Aβ”.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse también para modular o inhibir la ruta de señalización Notch en los organismos, incluyendo seres humanos. La ruta de señalización Notch es un mecanismo conservado evolutivamente usado por organismos, que oscilan entre gusanos y seres humanos, para regular la determinación del destino de diversos linajes celulares. Notch pertenece a la familia de genes homeóticos similares al factor de crecimiento epidérmico, que codifican para proteínas transmembrana con números variables de repeticiones similares al factor de crecimiento epidérmico en el dominio extracelular. Hay una evidencia cada vez mayor de un papel de la ruta Notch en la enfermedad humana. Todos los componentes de la ruta tienen aún que ser identificados, pero entre aquellos identificados hasta la fecha, las mutaciones que afectan a su interacción con otros pueden conducir a una variedad de síndromes y estados patológicos.

Por ejemplo, la señalización Notch, está asociada típicamente con la decisión del destino celular. El hallazgo de que la activación Notch estimula el crecimiento de capilares sugiere que los receptores Notch deben activarse para dejar que se produzca este proceso. Por lo tanto, la modulación de Notch proporciona un procedimiento para regular la angiogénesis. De forma específica, la modulación de la señalización Notch puede usarse para modular la angiogénesis (por ejemplo, bloqueando la señalización Notch para bloquear la angiogénesis). Esta inhibición de la angiogénesis *in vivo* puede usarse como medio terapéutico para tratar una variedad de enfermedades, incluyendo pero sin limitarse a cáncer, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y arteriosclerosis.

La ruta Notch también está implicada en el desarrollo y la maduración de células T, según se describe en Radtke, F. *et al.*, Immunity 10: 547-558, 1999. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, candidatos útiles para modular el sistema inmunitario, incluyendo el tratamiento de inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad autoinmunitaria y rechazo de trasplantes.

Además, varios estudios publicados entre 2002 y 2004 han proporcionado pruebas convincentes de que la señalización Notch se eleva frecuentemente en una variedad de tumores humanos (incluyendo, pero sin limitarse a mama, próstata, páncreas y leucemia linfoblástica aguda de células T). Un estudio clave proporciona un fuerte nexo genético con el papel Notch en los tipos de tumores importantes. De forma específica, Weijzen *et al.* demostraron que la señalización Notch mantiene el fenotipo neoplásico en células transformadas por Ras humanas. Weijzen *et al.* (2002) Nature Med 8: 979. Debido a que el 30% de los tumores humanos pueden portar mutaciones activantes en al menos una de las tres isoformas de Ras, este hallazgo plantea la posibilidad de que los inhibidores de Notch sean una potente adición a la terapia anticancerígena. Los hallazgos de otro estudio apoyan un papel central para la señalización Notch aberrante en la patogenia de linfoma/leucemia linfoblástica de aguda de células T. Pear *et al.*, Current Opinion in Hematology (2004), 11 (6), 426-433.

En consecuencia, los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad autoinmunitaria y rechazo de trasplantes.

Según se usa en el presente documento, el término “tratar” se refiere a revertir, aliviar o inhibir el progreso de una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o estado, al que se aplica tal término. Según se usa en el presente documento, “tratar” también puede referirse a disminuir la probabilidad o incidencia de la presentación de una enfermedad, trastorno o estado en un mamífero en comparación con una población control no tratada, o en comparación con el mismo mamífero antes del tratamiento. Por ejemplo, según se usa en el presente documento, “tratar” puede referirse a prevenir una enfermedad, trastorno o estado, y puede incluir retrasar o prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o estado, o retrasar o prevenir los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o estado. Según se usa en el presente documento, “tratar” puede también referirse a reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o estado o de los síntomas asociados con tal enfermedad, trastorno o estado antes de la afección de un mamífero con la enfermedad, trastorno o estado. Tal prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o estado antes de la afección se refiere a la administración de la composición de la presente invención, según se describe en el presente documento, a un sujeto que en el momento de la administración no está afectado con la

enfermedad, trastorno o estado. Según se usa en el presente documento “tratar” también puede referirse a prevenir la recurrencia de una enfermedad, trastorno o estado o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad, trastorno o estado. Los términos “tratamiento” y “terapéuticamente”, según se usan en el presente documento, se refieren al acto de tratar, siendo “tratar” según se ha definido anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse según se describe en los siguientes esquemas de reacción y análisis. A menos que se indique lo contrario, según se hace referencia en los esquemas de reacción y análisis que siguen, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , A, Z y n son según se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden existir como mezclas racémicas, diastereoisómeros o como isómeros ópticos individuales.

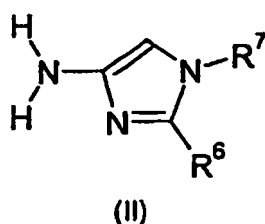
La separación de una mezcla de isómeros de compuestos de fórmula I en isómeros individuales pueden conseguirse según los procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares a los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación.

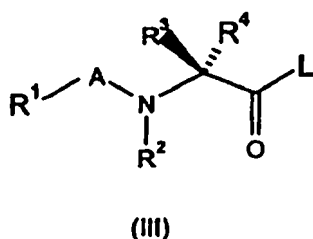
Las reacciones descritas a continuación se realizan en disolventes que son apropiados para los reactivos y materiales empleados y que son adecuados para su uso en las reacciones descritas. En la descripción de los procedimientos sintéticos descritos a continuación, también debe entenderse que todas las condiciones de reacción, reales o bien propuestas, incluyendo la elección del disolvente, temperatura de reacción, tiempo de duración de la reacción, presión de la reacción y otras condiciones de la reacción (tales como condiciones anhidras, en argón, en nitrógeno, etc.), y procedimientos de tratamiento final, son aquellas condiciones que son habituales para esa reacción, como sería fácilmente reconocible por un experto en la técnica. Pueden también usarse procedimientos alternativos.

Los compuestos de fórmula II en la que R^7 contienen un resto alcohol pueden oxidarse usando procedimientos de oxidación habituales conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, reactivos de Dess-Martin, oxidación de Swern, o uso de SO_3 -piridina, CrO_3 , para dar compuestos de fórmula II en la que R^7 contiene una cetona o un aldehído. Los compuestos de fórmula II en la que R^7 es una cetona o un aldehído pueden convertirse en los compuestos correspondientes de fórmula II en la que R^7 es una imina (mediante reacción con una amina), olefina (mediante una reacción de Wittig), alcohol (mediante una reacción de Grignard), u otro derivado (mediante reacciones habituales).

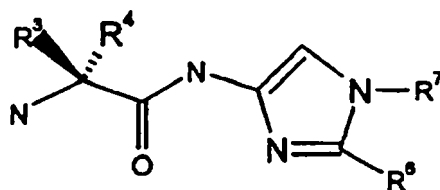
Los compuestos de fórmula I de la presente invención y sus sales pueden prepararse mediante un procedimiento de reacción que comprende un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula III

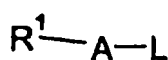


o hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



(IV)

con un compuesto de fórmula V



(V)

en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , y A son según se han definido anteriormente y L es hidroxilo o un grupo saliente adecuado. Si se desea, el derivado de 4-amino-imidazol de fórmula I o intermedio sintético de fórmula IV pueden convertirse en una sal por procedimientos conocidos para aquellos expertos en la técnica.

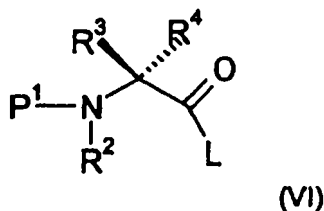
Los ejemplos de compuestos específicos de fórmula III y V en la que L es hidroxilo o un grupo saliente adecuado son aquellos en los que L representa un átomo halógeno, tal como Cl, Br, o I, o A-L es un éster alquílico o arílico.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II y un ácido carboxílico de fórmula III, o un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V. Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI.

La reacción entre los compuestos de fórmula II y los compuestos de fórmula III, entre los compuestos de fórmula IV y los compuestos de fórmula V, y entre los compuestos de fórmula II y los compuestos de fórmula VI, pueden llevarse a cabo por procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxilo, estas reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado sobre polímero, tal como, por ejemplo, carbodiimida, es decir 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente único o una combinación de varios disolventes seleccionados de diclorometano (CH_2Cl_2), cloroformo (CHCl_3), tetrahidrofurano (THF), dietil éter (Et_2O), 1,4-dioxano, acetonitrilo, (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL-EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente por reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, o dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, dietil éter, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura desde aproximadamente -30°C hasta aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, el acoplamiento de aminoimidazol puede lograrse como sigue. Un compuesto de fórmula I puede prepararse por el acoplamiento de un amino-imidazol II con III en el que $\text{C}(=\text{O})\text{L}$ es un éster, en presencia de trialquilaluminio, preferiblemente trimetilaluminio en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a una temperatura apropiada, tal como desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o en viales enroscados). De forma similar, el compuesto IV puede prepararse haciendo reaccionar un amino-imidazol II, trimetilaluminio y N-Boc de un éster de alfa-aminoácido, seguido por la eliminación del grupo Boc usando procedimientos habituales.

Los compuestos amino protegidos de fórmula VI, en la que P^1 es un grupo bloqueante tal como un grupo N-Boc, pueden prepararse por procedimientos que se conocen bien en la bibliografía, por ejemplo los procedimientos descritos en el libro de Theodora W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis". Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse por un procedimiento análogo al anterior haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI, seguido de el desbloqueo del grupo P^1 . Puede realizarse la desprotección por procedimientos bien conocidos, por ejemplo cuando P^1 es N-Boc, se elimina por cualquier procedimiento bien conocido en la bibliografía, por ejemplo HCl (g) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, dietil éter o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. También se conocen, y pueden usarse otros muchos grupos protectores de amino, tales como bencilo o p-metoxibencilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, etc. Los procedimientos para desbloquear tales grupos se conocen también en la bibliografía y pueden usarse.



5

10 Los compuestos de fórmula II, III, IV, V y VI, en algunos casos, son compuestos conocidos o pueden obtenerse según procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula III y V, en la que L es un grupo saliente según se ha definido anteriormente, pueden obtenerse según procedimientos convencionales a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula III cuando X es hidroxilo.

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula V usando procedimientos conocidos.

20 Un grupo éster de R⁷ de los compuestos de fórmula I o II puede convertirse en la amida correspondiente usando un procedimiento similar para la formación del enlace amida, preferiblemente usando trimetilaluminio en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, tal como THF/tolueno.

25 Un grupo ceto de R⁷ de los compuestos de fórmula I o II puede convertirse en la amina correspondiente usando un procedimiento de aminación reductora bien establecido haciendo reaccionar tal cetona con una amina apropiada, con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes secos (tales como Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros), y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, o el NaBH₄ unido a polímero, NaBH₃CN unido a polímero, o NaB(OAc)₃H unido a polímero correspondientes, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) conocido en la bibliografía para reducir un enlace imina para dar una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol o tolueno, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C.

35 Los compuestos en los que R⁶ es un grupo halógeno pueden generarse haciendo reaccionar el material de partida en el que R⁶ es H con NBS (N-bromosuccinamida), NCS (N-clorosuccinamida), o SO₂Cl₂, I₂ en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono o cloroformo. El grupo halógeno puede sustituirse entonces por otro grupo usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como intercambio halógeno-metal, seguido por extinción con un electrófilo, o usando condiciones típicas de acoplamiento de Suzuki empleando un catalizador tal como un complejo de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, con carbonato de sodio como una base, en un disolvente adecuado tal como THF, DME, o etanol, y un ácido borónico.

45 El 4-amino-imidazol II puede prepararse por los siguientes procedimientos conocidos en la bibliografía química (por ejemplo, Tetrahedron, 1995, 51, 2875-2894; J. Chem. Soc. Perkin 1, 1987, 2819-2828; Bull. Chem. Soc. Fr. 1994, 131, 200-209; Tetrahedron Lett. 1996, 4423-4426; Tetrahedron 1996, 37, 4423-4426; Tetrahedron, 1994, 50, 5741-5752; Heterocycles, 1994, 37, 1511-1520; Tetrahedron Lett. 1999, 1623-1626; Organic Lett. 2002, 4, 4133-4134; Organic Lett. 2000, 2, 1233-1236; J. Med. Chem. 1990, 33, 1091-1097; o por los procedimientos descritos a continuación.

50 El esquema 1 ilustra los procedimientos adecuados para preparar compuestos de amino-imidazol de fórmula I. En referencia al esquema 1, el tratamiento de una disolución de 1,4-dinitroimidazol (J. Phys. Chem. (1995) Vol. 99, págs. 5009-5015) en dimetilsulfóxido (DMSO), piridina-agua, agua, un alcohol, o un sistema disolvente de alcohol-agua, pero preferiblemente en un alcohol inferior tal como metanol, desde aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 50°C, preferiblemente desde aproximadamente -5°C hasta 35°C, con una alquil o arilamina primaria (NR⁹R¹⁰) da 4-nitroimidazoles sustituidos en 1-N de fórmula 2A. El 1,4-dinitroimidazol es una sustancia muy energética, semiestable y debe almacenarse en un congelador en todo momento que no se esté usando. Las mediciones termodinámicas han mostrado que potencialmente puede generar bastante energía a 35°C en condiciones adiabáticas para explotar violentamente. Debe tenerse precaución extrema en todo momento que se esté usando este material. La reducción del compuesto nitro de fórmula 2A para dar la amina de fórmula 3A puede lograrse exponiendo una mezcla de un compuesto de fórmula 2A y un catalizador de metal noble, en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de los mismos, en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 atmósfera a 100 atmósferas, siendo una presión preferida de gas hidrógeno es de aproximadamente una atmósfera a aproximadamente diez atmósferas. El paladio es el catalizador de metal noble preferido. El metal puede suspenderse convenientemente en un soporte sólido inerte tal como carbón vegetal y filtrarse para proporcionar la amina de fórmula 3A. Como alternativa, puede lograrse pasar del grupo nitro de fórmula 2A a la amina de fórmula 3A exponiendo una mezcla de un compuesto de fórmula 2A a zinc/HCl o hierro/HCl o con NaBH₄/NiCl₂ o con NaBH₂S₃.

65

La amina resultante de fórmula 3A se hace reaccionar inmediatamente con un cloruro ácido, anhídrido de ácido, o un derivado de ácido carboxílico activado (definido por la fórmula III), en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o 2,6-lutidina, desde aproximadamente -78°C hasta 40°C. La reacción entre los compuestos de fórmula 3A y los compuestos de fórmula III puede llevarse a cabo por procedimientos habituales.

Por ejemplo, cuando L de la fórmula III es un grupo hidroxilo, estas reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado sobre polímero, tal como, por ejemplo, carbodiimida, es decir 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente único o una combinación de varios disolventes seleccionado de diclorometano (CH₂Cl₂), cloroformo (CHCl₃), tetrahidrofurano (THF), dietil éter (Et₂O), 1,4-dioxano, acetonitrilo, (CH₃CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL-EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente por reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo C₁-C₄, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, o dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, dietil éter, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura desde aproximadamente -30°C hasta aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, el acoplamiento de aminoimidazol puede lograrse como sigue. Un compuesto de fórmula I puede prepararse por el acoplamiento de un amino-imidazol 3A con un compuesto de fórmula III en la que C(=O)L es un éster, en presencia de trialquilaluminio preferiblemente trimetilaluminio en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a una temperatura apropiada, tal como desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales enroscados).

Como alternativa, la amina resultante de fórmula 3A se hace reaccionar inmediatamente con un cloruro ácido, anhídrido de ácido, o un derivado de ácido carboxílico activado (definido por la fórmula IV), en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o 2,6-lutidina, desde aproximadamente -78°C hasta 40°C para formar un compuesto de fórmula 4A. La reacción entre los compuestos de fórmula 3A y los compuestos de fórmula IV pueden llevarse a cabo por procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L de la fórmula IV es un grupo hidroxilo, estas reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado sobre polímero, tal como, por ejemplo, carbodiimida, es decir 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida; o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente único o una combinación de varios disolventes seleccionados de diclorometano (CH₂Cl₂), cloroformo (CHCl₃), tetrahidrofurano (THF), dietil éter (Et₂O), 1,4-dioxano, acetonitrilo, (CH₃CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL-EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente por reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo C₁-C₄, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, o dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, dietil éter, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura desde aproximadamente -30°C hasta aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, el acoplamiento de aminoimidazol puede lograrse como sigue. Un compuesto de fórmula 4A pueden prepararse por el acoplamiento un amino-imidazol 3A con un compuesto de fórmula IV en la que C(=O)L es un éster, en presencia de trialquilaluminio preferiblemente trimetilaluminio en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a una temperatura apropiada, tal como desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales enroscados). Los compuestos amino protegidos definidos como PG, tal como un compuesto con un grupo Boc, de fórmula IV pueden prepararse por procedimientos que se conocen bien en la bibliografía, por ejemplo los procedimientos descritos en el libro de Theodora W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis".

Los compuestos definidos por la fórmula 5A pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 4A desbloqueando el grupo PG. Puede realizarse la desprotección por procedimientos bien conocidos, por ejemplo cuando PG es N-Boc, se elimina por cualquier procedimiento bien conocido en la bibliografía, por ejemplo HCl (g) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, dietil éter o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. También se conocen, y pueden usarse muchos otros grupos protectores de amino, tales como bencilo o p-metoxi-bencilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, etc. Los procedimientos para desbloquear tales grupos son también bien conocidos en la bibliografía y pueden usarse.

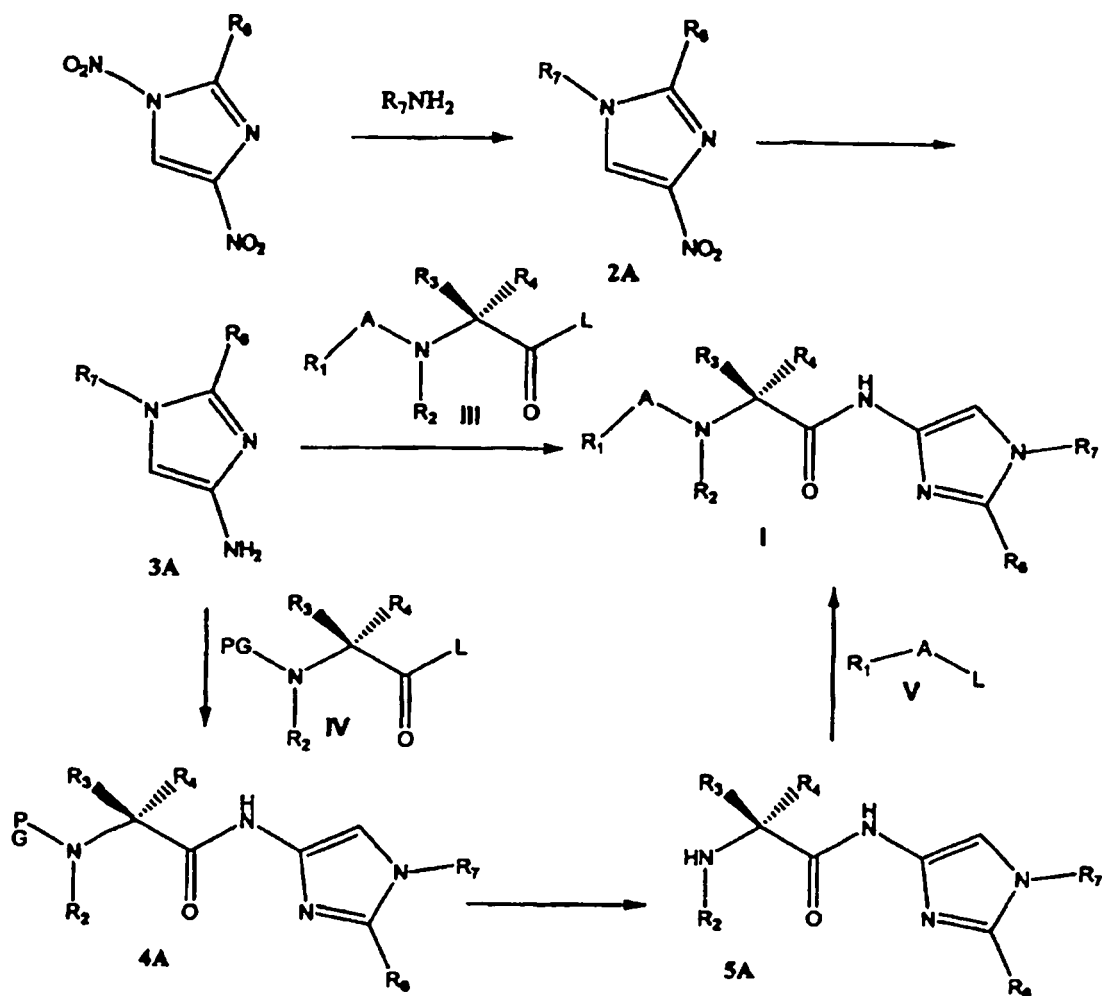
Los compuestos de la fórmula I pueden formarse por reacción entre los compuestos de fórmula 5A y los compuestos de fórmula V pueden llevarse a cabo por procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxilo, estas reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado sobre polímero, tal como, por ejemplo, carbodiimida, es decir 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida(EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-me-

tilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente único o una combinación de varios disolventes seleccionados de diclorometano (CH_2Cl_2), cloroformo (CHCl_3), tetrahidrofurano (THF), dietil éter (Et_2O), 1,4-dioxano, acetonitrilo, (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL-EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente por reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, o dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, dietil éter, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura desde aproximadamente -30°C hasta aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, el acoplamiento de aminoimidazol puede lograrse como sigue. Un compuesto de fórmula I pueden prepararse por el acoplamiento de un aminoimidazol 5A con V en el que L es un éster, en presencia de trialquilaluminio preferiblemente trimetilaluminio en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a una temperatura apropiada, tal como desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales enroscados).

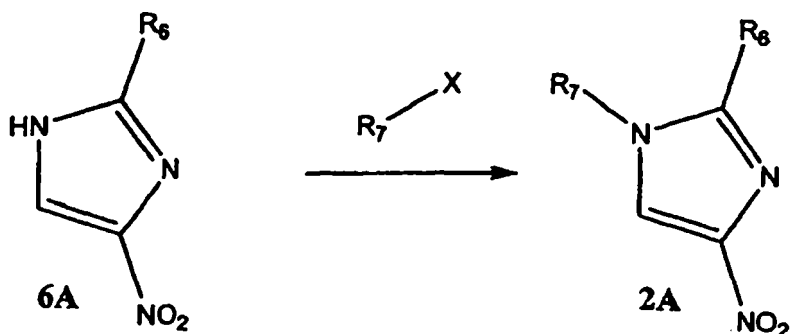
Como alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden formarse por reacción entre los compuestos de fórmula 5A y los compuestos de fórmula V cuando L es un aldehído o cetona usando un procedimiento de aminación reductora bien establecido haciendo reaccionar tal cetona o aldehído con una amina apropiada 5A, con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes secos (tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 anhidro), y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, o el NaBH_4 unido a polímero, NaBH_3CN unido a polímero, o $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ unido a polímero correspondientes, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) conocido en la bibliografía para reducir un enlace imina en una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol o tolueno, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C .

Esquema 1



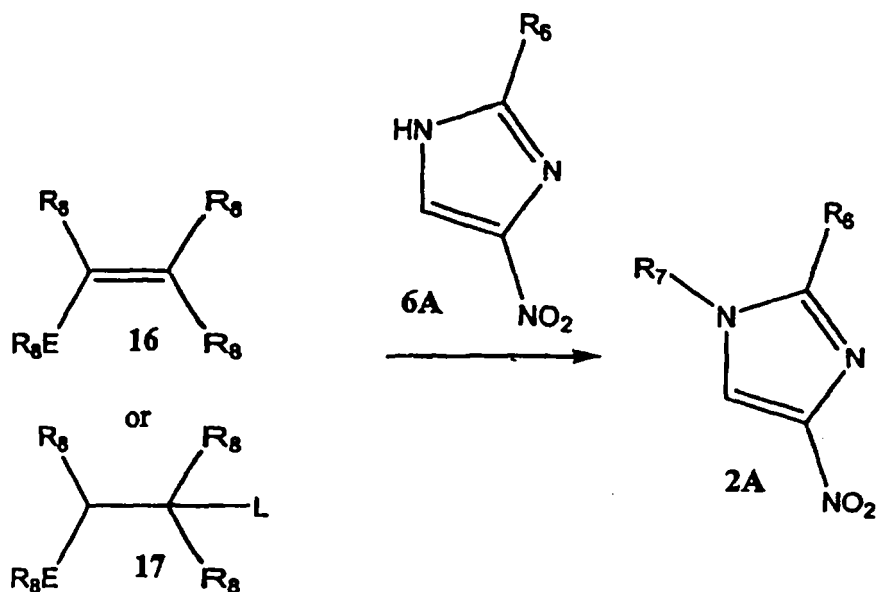
El esquema 2 ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos de imidazol definidos por la fórmula 2A. El tratamiento de nitroimidazol 6A con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, alquil-litio, alcóxidos, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloruro de metileno, éter, preferiblemente dimetilformamida, desde aproximadamente -60°C hasta 40°C, en el que se prefiere desde -10°C hasta 20°C, seguido de adición de R^7 -X en el que X se define como Cl, Br, I, F, alquilsulfonato, o sulfonato de arilo seguido de calentar la reacción desde 23°C hasta 150°C en el que se prefiere 30-80°C, da imidazoles de fórmula 2A. La reducción del compuesto nitro y la reacción de acoplamiento se llevan a cabo de una forma similar a la descrita anteriormente y es útil para preparar compuestos de la fórmula I.

Esquema 2



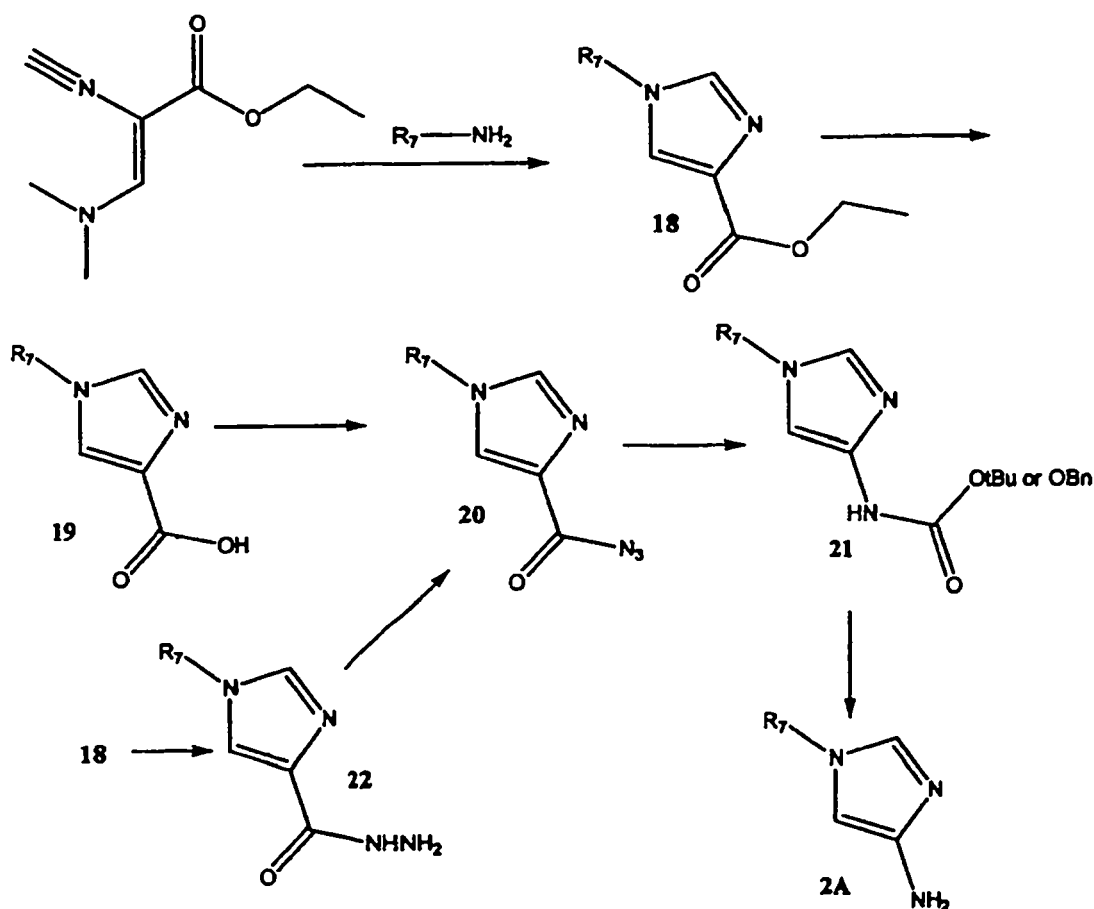
El esquema 3 ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos de nitro-imidazol definidos por la fórmula 2A. Un material de partida clave para la síntesis es el compuesto de doble enlace (un compuesto de fórmula 16 ó 17) sustituido con el grupo ER^8 y de uno a tres grupos seleccionado de R^8 , en el que ER^8 se define como un grupo atractor de electrones seleccionado de $C(=O)R^9$, $C(=O)OR^9$, $C_9(=O)NR^9R^{10}$, $S(=O)_2R^9$, $S(=O)_2NR^9R^{10}$, $S(=O)_2OR^9$, ciano, y heteroarilo. De forma adicional, los compuestos de fórmula 16 ó 17 pueden definirse como en los que ER^8 está conectado a uno de los grupos R^8 o directamente en el doble enlace carbono-carbono para formar un anillo y por lo tanto incluye compuestos tales como 2-ciclopenten-1-ona y 2-ciclohexen-1-ona. Como alternativa, los compuestos de fórmula 17 en la que L se define como Cl, Br, I, $OC(=O)R^9$, o $OS(=O)_2R^9$ pueden usarse como materiales de partida; ejemplos de tales compuestos son 3-cloro-1-ciclopentanona, 3-acetoxi-1-ciclobutanona. Por lo tanto, en referencia al esquema 3, el tratamiento de 4-nitroimidazol 6A, con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de cesio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o cloruro de tetraalquilamonio, en el que DBU es la base preferida, con los productos intermedios 16 ó 17 en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo, en el que acetonitrilo es el disolvente preferido, a una temperatura desde aproximadamente -60°C hasta aproximadamente 50°C, en el que -20°C hasta 23°C es el intervalo preferido, da productos de adición de fórmula 2A. La reducción del compuesto nitro y el acoplamiento para dar los compuestos de fórmula I se llevan a cabo de una forma similar a la descrita anteriormente.

Esquema 3



El esquema 4 a continuación ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos de amino-imidazol definidos por la fórmula 2A. El tratamiento de acrilato de etil-2-isociano-3-N,N-dimetilamino o acrilato de bencil-2-isociano-3-N,N-dimetilamino con una amina primaria, R^7-NH_2 , en un disolvente tal como n-butanol, n-propanol, l-propanol, o etanol, o en ausencia del disolvente, en el que se prefiere n-propanol o ausencia de disolvente, desde aproximadamente 23°C hasta aproximadamente 200°C, en el que se prefiere desde aproximadamente 60°C hasta 150°C, da imidazoles de fórmula 18. El tratamiento del éster 18 con una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o hidróxido de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, agua, metanol, etanol, propanol, en el que se prefiere metanol proporciona el ácido 19. El ácido se convierte en la acilazida 20 usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica tales como el tratamiento del ácido 19 con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo desde -20°C hasta 50°C seguido por la eliminación del disolvente residual y la extinción con azida de sodio o de potasio en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, dioxano. La azida 20 experimenta una transposición de Curtius al Boc 21 calentando desde 5°C-200°C en un disolvente tal como t-butanol, alcohol bencílico, y etanol. Si se usa t-butanol, la desprotección del grupo protector N-Boc puede realizarse con HCl o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, en el que se prefiere HCl en metanol, da los compuestos deseados de aminoimidazol de fórmula 2A. Si se usa alcohol bencílico, puede realizarse la desprotección con el uso de un catalizador de metal noble, en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de los mismos, en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 atmósfera hasta 100 atmósferas, en el que se prefiere una presión de gas hidrógeno de aproximadamente una atmósfera hasta aproximadamente diez atmósferas. Se prefiere paladio como catalizador de metal noble el que da los compuestos de aminoimidazol deseados de fórmula 2A. Como alternativa, el éster 18 puede tratarse con hidrazina en un disolvente tal como agua a una temperatura desde 50°C hasta 200°C, en el que se prefiere de 80°C a 120°C dando la hidrazida 22. La hidrazida 22 puede convertirse en la acilazida 20 usando nitrito de t-butilo en un disolvente o combinación de disolventes tales como éter, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, en el que se prefiere éter/cloruro de metileno a una temperatura desde -50°C hasta 23°C en el que se prefiere de -30°C a 10°C. Entonces la acilazida se convierte en compuestos de aminoimidazol de fórmula 2A según se describe anteriormente. Hacer un cambio al esquema 4

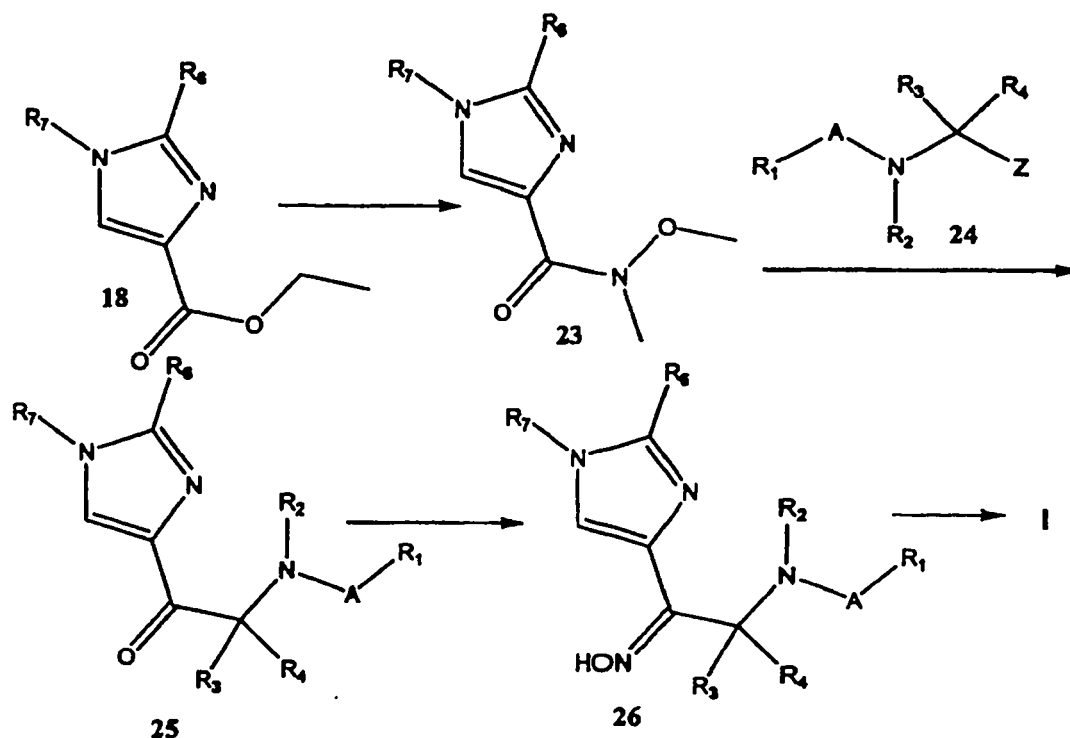
Esquema 4



El esquema 5 a continuación ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos de amino imidazol definidos por la fórmula I. El tratamiento de clorhidrato de N-O-dimetilhidroxilamina con trimetilaluminio en 1,2-dicloroetano seguido por la adición de un éster 18, preparado según se describe anteriormente y calentando de

aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C, en el que se prefiere una temperatura de aproximadamente 50°C, da el imidazol 23. La adición de un reactivo organometálico 24 en el que Z se define como haluro de litio, haluro de magnesio, haluro de potasio, en el que se prefiere haluro de litio, a una disolución de amida 23 en un disolvente tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, o dietil éter, desde una temperatura de aproximadamente -78°C hasta aproximadamente 30°C, en el que se prefiere un intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 0°C da 25. La adición de 25 a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y acetato de potasio en un disolvente de alcohol inferior, en el que se prefiere etanol, a aproximadamente 23°C, da oxima 26 como una mezcla de isómeros. El tratamiento de una disolución en acetona de la oxima 26 a aproximadamente 0°C con hidróxido acuoso seguido de cloruro de paratoluensulfonilo da una mezcla del compuesto O-sulfonilo seguido de un tratamiento final de extracción. La disolución del material bruto en un disolvente no polar tal como benceno, hexanos o tolueno, en el que se prefiere benceno, y la aplicación a una columna de alúmina seguido de elución con cloroformo-metanol (aproximadamente 10:1) tras aproximadamente cinco minutos proporciona un compuesto de fórmula 1.

Esquema 5



El esquema 6 ilustra procedimientos adecuados para preparar compuestos de amino-imidazol de fórmula I. El compuesto de fórmula I, 27 puede prepararse usando procedimientos descritos anteriormente. La conversión del éster I, 27 en alcohol de compuestos I, 28 puede lograrse por el tratamiento del éster I, 27. Los compuestos de fórmula I, 28 pueden oxidarse usando procedimientos de oxidación habituales conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, reactivos de Dess-Martin, oxidación de Swern, o uso de SO₃-piridina, CrO₃ en el que se prefiere la oxidación de Swern para proporcionar compuestos que contienen un aldehído. El aldehído puede convertirse en compuestos de fórmula I, 29 usando un procedimiento de aminación reductora bien establecida haciendo reaccionar el aldehído con una amina apropiada 5A, con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes secos (tales como Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidro), y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, o el NaBH₄ unido a polímero, NaBH₃CN unido a polímero, o NaB(OAc)₃H unido a polímero correspondientes, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) conocido en la bibliografía para reducir un enlace imina para dar una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol o tolueno, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente reflujo, preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 65°C. Como alternativa, el alcohol de I, 28 puede convertirse en el sulfonato de alquilo o de arilo correspondiente por el tratamiento del alcohol con cloruro de alquilo o arilsulfonilo (en el que se prefiere cloruro de mesilo) en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno en el que se prefiere cloruro de metileno en presencia de una amida tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-lutidina, en el que se prefiere trietilamina a una temperatura desde -50°C hasta 23°C en el que se prefiere de -0°C a 30°C. Entonces se hace reaccionar el sulfonato de arilo o de alquilo con una azida de metal alcalino (en el que se prefiere azida de sodio) en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alcohol, en el que se prefiere etanol, produce un compuesto que contiene una azida. Esta azida intermedia puede reducirse por la exposición de la azida a un catalizador de metal noble, en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de los mismos, en una atmósfera de gas hidrógeno a una

10

15

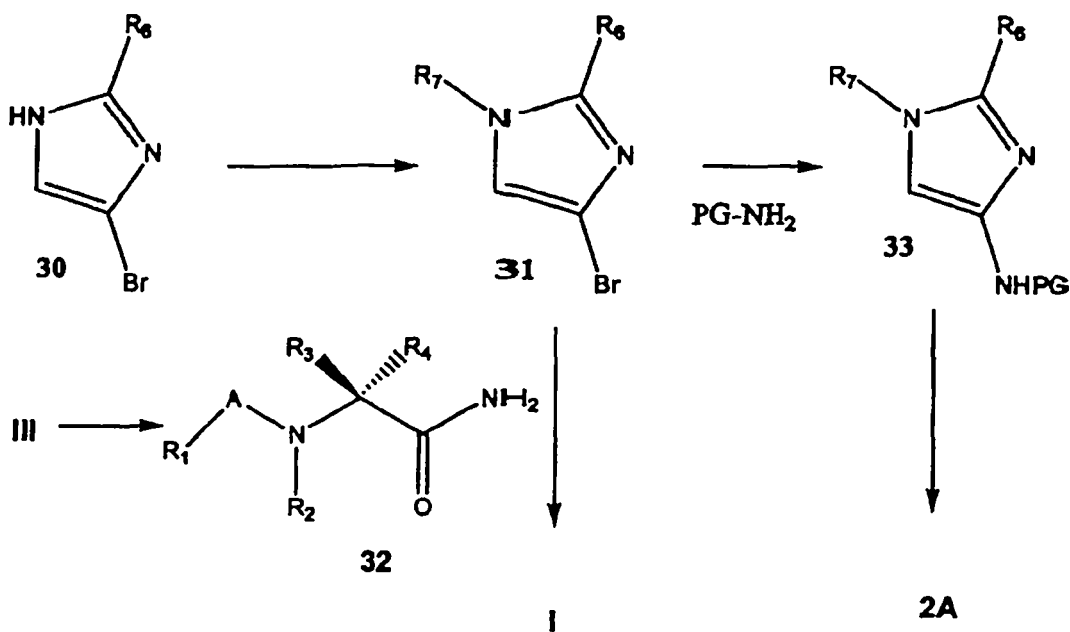


50

60

te N, N'-dimetiletilendiamina, y cloruro, bromuro o yoduro de cobre, preferiblemente yoduro de cobre, en presencia de una pequeña cantidad de agua, de manera preferible de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 4% de agua, en un disolvente inerte a la reacción tal como 1,2-dimetoxietano, diglima, t-butil metil éter, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferiblemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C para dar el compuesto de fórmula I o compuestos de fórmula 33. En el caso del compuesto 33, éste puede convertirse en compuestos de fórmula 2A usando los procedimientos habituales descritos anteriormente.

Esquema 7



Las síntesis de los materiales de partida usados en los procedimientos de los esquemas anteriores, cuyas síntesis no se han descrito anteriormente, están disponibles comercialmente o bien son conocidas en la técnica o fácilmente obtenibles a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I, y los productos intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores, pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica, tal como sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de acetato de etilo/hexano, un gradiente de elución de cloruro de metileno/metanol o bien un gradiente de elución de cloroformo/metanol. Como alternativa, puede usarse una técnica de separación de HPLC preparatoria de fase inversa o HPLC quiral.

En cada una de las reacciones analizadas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique lo contrario. Son aceptables en general presiones desde aproximadamente 0,5 atmósferas hasta aproximadamente 5 atmósferas, y por una cuestión de conveniencia se prefiere presión ambiente, es decir, aproximadamente 1 atmósfera.

Un compuesto de fórmula I de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a mamíferos a través de vías oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión), rectal, intranasal, tópica o bien transdérmica (por ejemplo, a través del uso de un parche). En general, estos compuestos se administran de la forma más deseable en dosis que oscilan entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg por día, en dosis únicas o divididas (es decir, desde 1 hasta 4 dosis al día), aunque se producirán necesariamente variaciones dependiendo de la especie, el peso, la edad y la afección del sujeto que está tratándose, así como de la vía particular de administración elegida. Sin embargo, se emplea lo más deseablemente un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 gm/kg de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo de la especie de animal que está tratándose y su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de la formulación farmacéutica elegida y el periodo de tiempo e intervalo en el que se lleva a cabo tal administración. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado pueden ser más adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin que causen ningún efecto secundario dañino, siempre que tales niveles de dosificación mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día. Las variaciones basadas en el intervalo de dosificación antes mencionado deben hacerse por un doctor experto.

Un compuesto de fórmula I de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las rutas previamente indicadas, y tal administración puede llevarse a cabo en dosis únicas o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. La composición farmacéutica formada por la combinación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, puede entonces administrarse fácilmente en una variedad de formas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizadores, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Además las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse adecuadamente o aromatizarse.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tal como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata, o tapioca), metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de la granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. De forma adicional, se usan frecuentemente los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para los fines de compresión. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los materiales preferidos con relación a esto incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el principio activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o tintes, y si se desea, agentes emulsivos y/o de suspensión, así como, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos similares.

Para la administración parenteral, pueden emplearse disoluciones que contienen un compuesto de fórmula I de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en aceite de sésamo o bien de cacahuete, en propilenglicol acuoso o en disoluciones acuosas estériles. Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH superior a 8) si es necesario y primero debe hacerse isotónico el diluyente líquido con suficiente solución salina o glucosa. Estas disoluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas para los fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones en condiciones estériles se logra fácilmente por técnicas farmacéuticamente habituales bien conocidas para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles en la inhibición de la producción de péptido A β (por lo tanto, la actividad gamma-secretasa) en mamíferos, y por lo tanto pueden funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades antes mencionados en un mamífero enfermo.

Puede determinarse un compuesto específico de fórmula I para inhibir la producción de péptido A β usando ensayos biológicos conocidos para aquellos expertos en la técnica, por ejemplo los ensayos descritos a continuación.

Se determinó la actividad de los compuestos de fórmula I de la presente invención en la inhibición de la actividad gamma-secretasa en una preparación de membrana solubilizada generalmente según con la descripción proporcionada en McLendon *et al.* Cell-free assays for γ -secretase activity, The FASEB Journal (Vol. 14, diciembre de 2000, págs. 2383-2386). Usando tal ensayo, se determinó que los compuestos de la presente invención tenían una actividad CI₅₀ para inhibir la actividad gamma-secretasa de menos de aproximadamente 100 micromolar. Los compuestos preferidos de la invención son compuestos que se determinó que tenían una actividad CI₅₀ para inhibir la actividad gamma-secretasa de menos de aproximadamente 1 micromolar.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que no se pretende que la invención, según se describe completamente en el presente documento y según se menciona en las reivindicaciones, quede limitada por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimiento general A

Método de acoplamiento para la formación de amida

a) Procedimiento de acoplamiento de EDC/HOBt/trietilquilamina

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HOBt (1,1-1,5 eq.), EDC (1,2-1,8 eq.) y una trietilquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3-6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se llevó a acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, puede omitirse el lavado con HCl diluido), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida dando el producto.

ES 2 308 441 T3

b) *Procedimiento de acoplamiento de HATU/trialquilamina*

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HATU (1,1-1,5 eq.) y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3-6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se llevó a acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, puede omitirse el lavado con HCl diluido), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida dando el producto.

c) *Procedimiento de acoplamiento de PyBOP/trialquilamina*

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), PyBOP (1,1-1,5 eq.) y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3-6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se llevó a acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, puede omitirse el lavado con HCl diluido), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida dando el producto.

d) *Procedimiento de acoplamiento de HBTU/trialquilamina*

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HBTU (1,1-1,5 eq.), y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3-6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se llevó a acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, puede omitirse el lavado con HCl diluido), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando el producto.

e) *Procedimiento de acoplamiento de cloro-formiato de alquilo*

Se disolvió una mezcla de un ácido carboxílico (1 eq.) y trietilamina (eq.) en un disolvente apropiado, tal como DMF y se enfrió hasta -23°C. Se añadió formiato de isobutilo (1 eq.) gota a gota con agitación. Tras la agitación durante un período de tiempo (desde 15 min. hasta 2 h.), se añadió un 2-amino-tiazol o una amina (1 eq.) y se continuó con la agitación durante 30 min. adicionales a -23°C. La mezcla se calentó entonces hasta temperatura ambiente hasta la formación de una amida (normalmente durante la noche). La mezcla se extinguió con agua y salmuera y se extrajo con un disolvente apropiado tal como acetato de etilo, cloruro de metileno o cloroformo. Se lavó la fase orgánica con NaHSO₄ diluido, NaHCO₃ y salmuera y se eliminó el disolvente a presión reducida dando el producto. Puede ser necesaria una purificación.

f) *Procedimiento de acoplamiento de trimetilaluminio*

Se realizó una mezcla de una amina o un amino-tiazol (1-2 eq.), trimetilaluminio 2 M en un disolvente apropiado, tal como THF, tolueno, xileno, cloruro de metileno, o dicloroetano, o una mezcla de disolventes tales como THF/tolueno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente desde 15 min. hasta 2 h, después se añadió un éster (1 eq.). La mezcla resultante se agitó a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo hasta la formación del producto. La mezcla se extinguió con cuidado con sal de Rochelle y se extrajo con un disolvente apropiado tal como acetato de etilo o cloruro de metileno, se filtró a través de Celite. Se lavó la fase orgánica con HCl diluido, se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, y se lavó con salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando la amida deseada. Puede ser necesaria una purificación.

Procedimiento general B

Método para aminación reductora

a) *Triacetoxiborohidruro de sodio*

Se añadió una amina (1-4 eq.) en dicloroetano o THF a una disolución de una cetona (1 eq.), NaBH(Oac)₃ (1-3 eq.) y ácido acético (1-3 eq.) en dicloroetano o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. La mezcla se extinguió con una base diluida, se extrajo con cloruro de metileno u otro disolvente apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando la amida deseada. Puede ser necesaria una purificación.

ES 2 308 441 T3

b) *Cianoborohidruro de sodio*

Una mezcla de una cetona o aldehído (1 eq.), una amina (1-20 eq.), cianoborohidruro de sodio (1-5 eq.), ácido acético (1-3 eq.), acetato de sodio (1-3 eq.), sulfato de sodio anhidro en dicloroetano o THF se agitó de temperatura ambiente a 60°C, se calentó preferiblemente a 35-50°C hasta la formación del producto. La mezcla se extinguió con una base diluida, se extrajo con cloruro de metileno u otro disolvente apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando la amida deseada. Puede ser necesaria una purificación.

c) *Formiato de potasio y acetato de paladio*

Se agitó una disolución de un aldehído o una cetona (1 eq.) y una amina (1 eq.) en DMF seco, a temperatura ambiente durante 4 h, en presencia de tamices moleculares. A la mezcla de reacción resultante se le añadieron formiato de potasio (2 eq.) y acetato de paladio (cantidad catalítica, 0,02 eq.). La mezcla se calentó a 40-60°C hasta completar la reacción (CCF) y después de enfriar se diluyó con hielo-agua. La mezcla se extrajo con un disolvente apropiado (tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, o cloroformo). Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando la amida deseada. Puede ser necesaria una purificación.

Procedimiento general C

Reducción con borohidruro de sodio de cetona o aldehído

Se agitó una mezcla de un aldehído o una cetona (1 eq.) y borohidruro de sodio (1 -10 eq.) en un disolvente apropiado (metanol o etanol) de 0°C a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta completar la reacción (CCF). La mezcla se concentró hasta un volumen pequeño, se extinguió con agua, se extrajo con un disolvente apropiado (tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, o cloroformo). Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró dando la amida deseada. Puede ser necesaria una purificación.

Procedimiento general D

Procedimiento de desprotección de N-tBOC

A una disolución de un compuesto N-tBOC en 1,4-dioxano (0,03-0,09 M) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano o HCl anhidro gaseoso en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-24 horas hasta que se consumió todo el material de partida (CCF). Se concentró la disolución y se pasó a través de una bomba a vacío. La sal HCl final de la amina correspondiente se usó normalmente sin purificación adicional:

Procedimiento general E

Adición conjugada a nitroimidazol

A una suspensión de 4-nitroimidazol (2,0 equiv.) en acetonitrilo se le añade DBU (1,0 equiv) seguido por una enona (1,0 equiv.). La reacción se calienta durante 12-24 horas y el disolvente se elimina a vacío. Los sólidos resultantes se eliminan por filtración con cloruro de metileno y el aceite resultante se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el nitroimidazol deseado.

Procedimiento general F

Alquilación de nitroimidazol

A una suspensión de 4-nitroimidazol (1,0 equiv.) en dimetilformamida a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añade hidruro de sodio en porciones (1,2 equiv.). La reacción se agita durante 15-30 minutos. Y entonces se añade el haluro de alquilo o mesilato de alquilo apropiado. La mezcla se agita durante 12-24 h a 50°C, se enfría hasta 0°C, y se extingue con agua. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca y se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el nitroimidazol deseado.

Procedimiento general G

Reducción de nitroimidazol

A una disolución del nitroimidazol (1,0 equiv.) en acetato de etilo se le añade paladio sobre carbono (0,25% p/p). La reacción se hidrogena a 40-60 psi (275790-413685 Pa) durante 2-6 horas y se filtra sobre un lecho de Celite usando acetato de etilo. La mayoría del acetato de etilo se elimina a vacío y la disolución de la amina en el acetato de etilo restante se usa sin purificación adicional.

Procedimiento general H

Reducción de éster de nitroimidazol seguido por aminación reductora

5 A una disolución de éster metílico del ácido 3-metil-3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico (1,0 equiv.) en cloruro de metileno a -78°C se le añade DIBAL (2 equiv.) gota a gota. La reacción se agita durante 1 h, se extingue con acetato de etilo, se retira del baño de enfriamiento y se agita durante 10 minutos. Se añade agua a la reacción y se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La reacción se diluye con cloruro de metileno, se añade Na₂SO₄ y la reacción se filtra a través de Celite. El disolvente se elimina dando 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 A una disolución de 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído (1 equiv.) en cloruro de metileno se le añade una amina apropiada (2 equiv.) y tamices moleculares de 4A. La reacción se agita durante 4-6 horas y se añade un agente hidruro reductor apropiado tal como triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv.). La reacción se agita durante 6-24 h, se extingue con bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se elimina y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el nitroimidazol deseado.

20 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general E:

Éster metílico del ácido 3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico

25 Se hizo reaccionar 4-nitroimidazol con 3-metilacrilato de metilo dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,62 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,81 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 1,6 Hz); EM m/z 214,1 (M+1)

Éster metílico del ácido 3-metil-3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico

30 Se hizo reaccionar 4-nitroimidazol con 3,3-dimetilacrilato de metilo dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,74 (s, 6H), 2,81 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 7,57 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 1,6 Hz); EM m/z 228,2 (M+1).

35 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general F:

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico

40 Se alquiló 4-nitroimidazol con éster metílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,89 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 7,59 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,89 (s, 1H, J = 1,7 Hz); EM 214,1 m/z (M+1).

1-(1-Etil-propil)-4-nitro-1H-imidazol

45 Se alquiló 4-nitroimidazol con 3-bromopentano dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,84-0,90 (m, 6H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 3,79 (p, 1H, J = 4,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 1,3 Hz); EM 184,2 m/z (M+1).

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

55 Se alquiló 4-nitroimidazol con éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonilo-piperidin-1-carboxílico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 28,5, 33,2, 42,7, 56,8, 80,7, 117,5, 134,4, 154,5; EM 297,1 m/z (M+1).

Éster metílico del ácido (4-nitro-imidazol-1-il)-acético

60 Se alquiló 4-nitroimidazol con éster metílico del ácido bromo-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz) 3,82 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 1,7 Hz); CG/EM m/z 185 (M).

65

ES 2 308 441 T3

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico

2-Metil-4-nitro-imidazol se alquiló con éster metílico del ácido bromo-acético dando el compuesto del título: EM m/z 228,2 (M+1),

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-4-nitro-1H-imidazol

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico se redujo usando borohidruro de sodio en metanol y el alcohol resultante se alquiló con yoduro de metilo usando hidruro de sodio como base dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,53 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Éster metílico del ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-benzoico

Se combinó 4-nitroimidazol (1 equiv) con 4-yodo-metilbenzoato (1,2 equiv), carbonato de cesio (1,0 equiv), triflato de cobre (I) (0,05 equiv), en DMF y se calentó durante la noche a 100°C. El sólido se filtró y se lavó con cloruro de metileno, el disolvente resultante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título: EM m/z 248,2 (M+1).

(2,2-Dimetil-propil)-metil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina

Se trató (2,2-dimetil-propil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina con formalina y ácido fórmico a 85°C durante 5h, se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con cloruro de metileno, se secó se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,74 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,2 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 7,6 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H); EM m/z 255,3 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general H:

4-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con morfolina dando el compuesto del título: EM m/z 255,1 (M+1).

1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazol

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con pirrolidina dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,56 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 7,60 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H); EM m/z 239,2 (M+1).

(2,2-Dimetil-propil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con 2,2-dimetilpropil amina dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,74 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,2 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 7,6 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H); EM m/z 255,3 (M+1).

[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con 2,2,2-trifluoroetilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,59 (s, 6H), 2,98 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 7,56 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H); EM m/z 267,3 (M+1).

1-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperidina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con piperidina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 23,8, 25,6, 26,6, 57,0, 60,9, 69,2, 118,3, 134,4; EM m/z 253,3 (M+1).

ES 2 308 441 T3

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con cis-2,6-dimetilmorfolina dando el compuesto del título: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 19,0, 25,7, 60,8, 61,5, 68,5, 72,0, 118,0, 134,5; EM m/z 283,2 (M+1).

Dimetil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con dimetilamina dando el compuesto del título: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,50 (s, 6H), 2,00 (s, 6H), 2,40 (s, 2H), 7,55 (s, 1 H), 7,89 (s, 1H).

1-Metil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperazina

2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propionaldehído se hizo reaccionar con N-metilpiperazina dando el compuesto del título: EM m/z 268,2 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general G:

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico se hidrogenó dando el compuesto del título: EM m/z 184,1 (M+1).

1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(1-etil-propil)-4-nitro-1H-imidazol se hidrogenó dando el compuesto del título: EM m/z 154,1 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-butírico

Éster metílico del ácido 3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico se hidrogenó dando el compuesto del título: EM m/z 184,2 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-3-metil-butírico

Éster metílico del ácido 3-metil-3-(4-nitro-imidazol-1-il)-butírico se hidrogenó dando el compuesto del título: EM m/z 198,1 (M+1).

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico se hidrogenó dando el compuesto del título.

1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

4-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 225,3 (M+1).

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazol se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 209,1 (M+1).

1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

(2,2-Dimetil-propil)-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 253,3 (M+1).

ES 2 308 441 T3

1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 237,2 (M+1).

1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-[2-Metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperidinamina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 223,2 (M+1).

1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-morfolina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 253,2 (M+1).

1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

Dimetil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 183,3 (M+1).

Éster metílico del ácido (4-amino-imidazol-1-il)-acético

Éster metílico del ácido (4-nitro-imidazol-1-il)-acético se hidrogenó dando el compuesto del título; CG/EM m/z =185 (T.R. = 3,49 min.).

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-nitro-imidazol-1-il)-propiónico se hidrogenó dando el compuesto del título.

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-4-nitro-1H-imidazol se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 170,2 (M+1).

Éster metílico del ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-benzoico

Éster metílico del ácido 4-(4-nitro-imidazol-1-il)-benzoico se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 218,2 (M+1).

1-{2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-ilamina

(2,2-Dimetil-propil)-metil-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amina se hidrogenó dando el compuesto del título; EM m/z 239,2 (M+1).

1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina

1-Metil-4-[2-metil-2-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-piperazina se hidrogenó dando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general A, procedimiento de acoplamiento general (e):

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico se acopló con (L)-N-Boc-norvalina dando el compuesto del título; EM m/z 353,3 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico

1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-ilamina se acopló con (L)-N-Boc-norvalina dando el compuesto del título: EM m/z 383,1 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-butírico

Éster metílico del ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-butírico se acopló con (L)-N-Boc-norvalina dando el compuesto del título: EM m/z 383,3 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico del ácido 3-(4-amino-imidazol-1-il)-3-metil-butírico se acopló con (L)-N-Boc-norvalina dando el compuesto del título: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 13,9, 19,0, 28,1, 28,5, 36,1, 47,2, 51,9, 54,4, 56,3, 79,7, 104,8, 131,3, 138,0, 155,6, 169,8, 170,0; EM m/z 397,3 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico se acopló con (L)-N-Boc-alanina dando el compuesto del título: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 19,9, 28,1, 28,2, 28,5, 47,1, 50,1, 51,9, 56,3, 79,7, 104,8, 131,1, 138,1, 155,4, 170,0, 170,2; EM m/z 369,1 (M+1).

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico se acopló con (L)-N-Boc-isoleucina dando el compuesto del título.

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico se acopló con (L)-N-Boc-alanina dando el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico

1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina se acopló con (L)-N-Boc-alanina dando el compuesto del título: EM m/z 369,3 (M+1).

Procedimiento general I

Reducción de éster

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico

A una disolución de éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico (9,6 g, 25,2 mmol) en 100 ml de dietil éter a 0°C se le añade hidruro de litio y aluminio 1,0 M (37,9 ml, 37,9 mmol) en dietil éter gota a gota durante 1 h. Se agita la reacción a 0°C durante 15 min. y se calienta hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se extingue la reacción lentamente con 200 ml de agua y acetato de etilo (200 ml). Se filtra la reacción y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título (5,8 g); EM m/z 355,3 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general I:

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se redujo dando el compuesto del título: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 14,0, 18,9, 28,6, 28,9, 29,2, 36,5, 44,9, 54,1, 57,4, 58,3, 79,9, 105,0, 131,4, 138,0, 155,7, 169,6; EM m/z 369,2 (M+1)

ES 2 308 441 T3

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se redujo dando el compuesto del título: EM m/z 353,3 (M+1).

Éster terc-butílico del ácido 1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-carbámico

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoil amino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se redujo dando el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazo-4-ilcarbamoil]-etil}-carbámico

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se redujo dando el compuesto del título.

Procedimiento general J

Oxidación de Swern

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico

A una disolución de cloruro de oxalilo (1,2 ml, 14,1 mmol) en 110 ml de cloruro de metileno a -78°C se le añade DMSO (2,2 ml, 30,6 mmol) gota a gota. Se agita la reacción durante 20 min. y se añade éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico (4,2 g, 11,8 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno. Se agita la reacción durante 1 h, se añade trietilamina (8,2 ml, 58,9 mmol), y la reacción se calienta hasta 0°C durante 20 min. Se extingue la reacción con 100 ml de bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se concentra dando el compuesto del título (4,5 g): EM m/z 353,2 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general J:

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico

La oxidación de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico dio el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,0, 28,5, 28,6, 35,9, 54,5, 55,0, 56,1, 79,8, 104,6, 126,1, 131,1, 131,2, 135,4, 155,6, 170,0, 199,0; EM m/z 367,2 (M+1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-carbámico

La oxidación de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-carbámico dio el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-etil}-carbámico

La oxidación de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-etil}-carbámico dio el compuesto del título.

[1-(1,1-Dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

La oxidación de [1-(3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico dio el compuesto del título.

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico dio el compuesto del título: EM m/z 419,4 (M+1).

La oxidación de éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico.

ES 2 308 441 T3

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general B:

5 *Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico con pirrolidina dio el compuesto del título: EM m/z 408,3 (M+1).

10 *Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico con morfina dio el compuesto del título: EM m/z 424,3 (M+1).

20 *Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico con pirrolidina dio el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,0, 28,5, 28,6, 35,9, 54,5, 55,0, 56,1, 79,8, 104,6, 126,1, 131,1, 131,2, 135,4, 155,6, 170,0, 199,0; EM m/z 367,2 (M+1).

25 *Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico con morfina dio el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,0, 28,3, 28,5, 28,7,36,3, 39,7, 53,9, 54,3, 57,3, 67,1, 79,5, 105,0, 131,3, 138,0, 155,6, 169,8; EM m/z 438,2 (M+1).

35 *Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-etil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-etil}-carbámico con pirrolidina dio el compuesto del título.

40 *Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-carbámico con pirrolidina dio el compuesto del título.

50 *Éster terc-butílico del ácido {1-[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il-carbamoil]-butil}-carbámico*

La aminación reductora de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil}-carbámico con 2,2-dimetilpropilamina dio éster terc-butílico del ácido (1-{1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilcarbamoil}-butil)-carbámico: EM m/z 424,5 (M+1). El tratamiento de la amina anterior con formalina y ácido fórmico a 85°C seguido por purificación dio el compuesto del título:

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general D:

60 *Éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico*

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 283,1 (M+1).

ES 2 308 441 T3

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il-amida del ácido 2-amino-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 253,1 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-butírico

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-butírico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 283,2 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 297,2 (M+1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 269,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-aminopentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 308,3 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 324,3 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 322,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,0, 28,4, 28,5, 31,4, 36,8, 39,6, 53,9, 54,9, 57,4, 66,9, 104,9, 130,8, 137,6, 172,1; EM m/z 338,2 (M+1).

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título.

2-Amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-etil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título.

[1-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido { 1-[1-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-butil }-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 269,3 (M+1).

ES 2 308 441 T3

[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico

5 Éster terc-butílico del ácido {1-[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il-carbamoyl]-butil}-carbámico se desprotegió dando el compuesto del título: EM m/z 336,4 (M+1).

10 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general A, procedimiento de acoplamiento (a):

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-butírico

15 Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-butírico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: mezcla de diastereómeros, EM m/z 437,2 (M+1). Los diastereómeros se separaron usando una columna ChiralOD, eluyente 85:15 heptano : etanol; velocidad de flujo 85 ml/min. Diastereómero n° 1 (T.R. = 9,39 min.) RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 19,2, 21,5, 21,6, 28,3, 30,5, 35,9, 41,9, 42,2, 43,0, 50,6, 50,7, 52,1, 53,1, 102,7, 104,9, 112,3, 112,5, 132,2, 138,0, 169,2, 169,6, 170,7; EM m/z 437,2 (M+1)
20 Diastereómero n° 2 (T.R. = 13,6 min.) RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 21,6, 35,8, 42,0, 43,1, 50,8, 52,1, 53,1, 102,9, 104,8, 112,3, 112,6, 132,4, 137,9, 169,3, 170,6; EM m/z 437,2 (M+1).

Ejemplo 2

25 *Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico*

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 16,0, 19,1, 19,4, 28,1,
30 32,2, 35,5, 47,1, 51,9, 52,7, 56,4, 105,1, 131,1, 137,6, 169,6, 170,0, 174,0.

Ejemplo 3

35 *Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico*

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,0, 27,9, 28,1, 35,9, 42,7, 46,8, 51,8, 53,1, 56,3, 102,2, 102,5, 102,7, 105,1, 112,2, 112,3, 112,4, 112,5, 131,3, 137,9, 139,2, 161,8, 164,2,
40 164,3, 169,4, 169,9, 170,0; EM 451,2 m/z (M+1).

Ejemplo 4

45 *Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico*

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,1, 26,3, 28,1, 35,2, 35,3, 47,1, 51,9, 52,7, 56,4, 79,9, 105,0, 131,0, 137,6, 169,3, 170,1, 173,1; EM m/z 411,1 (M+1).
50

Ejemplo 5

55 *[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico*

[1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 10,8, 13,9, 19,0, 26,3, 28,8, 35,3, 35,6, 52,7, 62,9, 79,8, 104,8, 132,7, 137,9, 169,2, 172,9; EM 367,1 m/z (M+1).
60

Ejemplo 6

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

65 [1-(1-etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 10,7, 10,8, 13,9, 18,9, 28,8, 36,1, 43,0, 53,0, 62,9, 102,5, 102,7, 103,3, 104,5, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 132,9, 138,0, 138,9, 161,9, 164,3, 164,5, 169,2, 169,5; EM 407,23 m/z (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 7

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico

5 [1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 10,7, 13,7, 13,7, 19,0, 19,1, 35,5, 35,7, 52,9, 53,2, 62,9, 73,4, 73,5, 103,4, 103,7, 105,0, 105,2, 109,6, 109,8, 109,9, 110,1, 132,5, 132,6, 137,4, 137,5, 144,1, 161,7, 161,9, 164,3, 169,2, 169,6, 171,8, 172,0; EM 423,21 m/z (M+1).

Ejemplo 8

Éster metílico del ácido 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino]-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

15 Éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 26,1, 26,2, 35,9, 43,0, 53,1, 53,3, 61,2, 102,5, 102,8, 103,0, 106,1, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 132,0, 137,6, 138,8, 161,8, 162,0, 164,3, 164,4, 169,3, 169,4, 172,6; EM 437,20 m/z (M+1).

Ejemplo 9

25 *Éster metílico del ácido 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoilamino]-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico*

30 Éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,7, 13,8, 19,0, 19,1, 26,0, 35,3, 35,7, 53,0, 53,2, 53,3, 61,2, 61,3, 73,3, 73,4, 103,5, 103,7, 106,1, 106,3, 109,6, 109,8, 110,1, 131,6, 131,8, 137,0, 137,1, 144,0, 161,9, 164,3, 169,3, 169,6, 171,9, 172,0, 172,5; EM 453,20 m/z (M+1).

Ejemplo 10

35 *Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico*

40 Éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,1, 26,1, 26,2, 26,3, 35,3, 35,5, 52,6, 53,3, 61,1, 79,6, 106,1, 131,9, 137,5, 169,6, 172,7, 173,1; EM 397,23 m/z (M+1).

Ejemplo 11

45 *Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico*

50 Éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,8, 15,9, 19,1, 19,4, 26,1, 26,2, 32,1, 35,5, 52,6, 53,3, 61,2, 76,4, 106,1, 131,9, 137,5, 169,6, 172,6, 173,9; EM 383,2 m/z (M+1).

Ejemplo 12

55 *Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-propionilamino]-imidazol-1-il)-3-metil-butírico*

60 Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 19,6, 28,1, 28,2, 3,0, 46,9, 49,1, 51,9, 56,4, 102,5, 102,8, 103,0, 105,1, 112,3, 112,5, 112,6, 131,0, 137,9, 138,7, 164,3, 169,1, 170,0; EM 423,2 m/z (M+1).

Ejemplo 13

65 *Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico*

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-propionilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 19,2, 26,2, 28,1, 28,2, 35,2, 47,1, 48,6, 51,9, 56,4, 79,7, 105,1, 112,4, 131,0, 137,7, 169,7, 170,0, 173,0; EM 383,3 m/z (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 14

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxílico

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico se acopló con ácido (L)-2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 28,6, 33,1, 36,0, 43,1, 53,0, 55,8, 80,2, 102,6, 102,9, 105,7, 112,3, 112,5, 112,6, 131,4, 137,8, 154,6, 169,1, 169,4; EM 520,2 m/z(M+1).

Ejemplo 15

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Éster de la [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 24,3, 24,8, 25,2, 26,6, 35,8, 35,9, 43,2, 53,2, 56,0, 59,4, 67,2, 102,6, 102,9, 103,1, 105,5, 112,4, 112,4, 112,5, 112,6, 131,6, 137,4, 138,7, 138,8, 161,9, 162,1, 164,4, 164,5, 169,2, 169,2; EM m/z 462,2 (M+1).

Ejemplo 16

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Éster de la [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3-trifluorometilfenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 24,2, 26,5, 35,9, 43,2, 53,1, 55,9, 59,3, 67,1, 105,4, 124,1, 126,2, 129,2, 131,5, 132,9, 136,2, 137,4, 169,3, 169,7; EM m/z 494,38 (M+1).

Ejemplo 17

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Éster de la [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3-trifluorometoxifenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, COCl₂) 13,8, 18,8, 24,2, 26,5, 35,7, 43,2, 53,1, 55,9, 59,3, 67,1, 105,4, 119,7, 122,0, 127,9, 130,2, 131,3, 137,3, 137,4, 169,2, 169,7; EM m/z 510,3 (M+1).

Ejemplo 18

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,0, 25,8, 35,7, 43,1, 53,3, 55,5, 59,7, 67,4, 68,6, 102,9, 105,4, 112,4, 112,6, 130,9, 136,7, 169,4, 169,5; EM m/z 478,2 (M+1).

Ejemplo 19

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético dando el compuesto del título: EM m/z 478,3 (M+1). Se separaron los diastereómeros usando una columna S,S-Whelk-O1 (5 cm x 25 cm), eluyendo con 70:30 heptano : iPrOH a una velocidad de flujo de 110 ml/min.

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 20

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 10,7, 13,7, 13,7, 19,0, 19,1, 35,5, 35,7, 52,9, 53,2, 62,9, 73,4, 73,5, 103,4, 103,7, 105,0, 105,2, 109,6, 109,8, 109,9, 110,1, 132,5, 132,6, 137,4, 137,5, 144,1, 161,7, 161,9, 164,3, 169,2, 169,6, 171,8, 172,0; EM 423,21 m/z (M+1). Se separaron los diastereómeros usando una columna Chiralpak AD, eluyente 50:50 heptano : etanol; velocidad de flujo 275 ml/min.

Ejemplo 21

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetilaminol]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (4-fenil-tiazol-2-il)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,0, 24,2, 25,6, 26,6, 26,7, 35,2, 40,3, 53,6, 55,9, 59,1, 67,2, 105,3, 113,2, 126,5, 128,4, 129,0, 131,4, 134,2, 137,4, 155,5, 163,4, 167,3, 168,6; EM m/z 509,4 (M+1).

Ejemplo 22

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3-trifluorometilfenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 25,9, 35,9, 43,2, 53,1, 55,5, 59,2, 67,4, 68,8, 105,3, 112,5, 124,1, 124,2, 126,2, 126,3, 129,3, 131,7, 132,9, 136,1, 137,5, 169,3, 169,7; EM m/z 510,4 (M+1).

Ejemplo 23

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 12,7, 15,2, 18,4, 18,9, 22,8, 25,3, 31,8, 33,9, 53,0, 56,8, 60,7, 63,3, 75,8, 107,5, 130,8, 131,1, 171,7, 175,7; EM m/z 408,5 (M+1).

Ejemplo 24

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 12,7, 18,9, 22,8, 25,2, 25,4, 33,9, 34,8, 53,0, 56,8, 60,5, 63,3, 79,0, 107,5, 131,2, 171,8, 174,8; EM m/z 422,4 (M+1).

Ejemplo 25

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3-metil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 16,1, 19,1, 19,4, 25,9, 32,3, 35,4, 52,8, 55,5, 59,2, 67,4, 68,8, 105,3, 131,3, 137,2, 169,4, 174,1; EM m/z 424,4 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 26

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico

5 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,8 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,70, (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,42, (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,80 (m, 0,5H), 4,90 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 5,20 (m, 0,5H), 6,72 (m, 1H) 7,08 (m, 2H), 7,39 (s, 0,5H) 7,40 (s, 0,5H), 7,46 (s, 0,5H), 7,47 (s, 0,5H); EM
10 m/z 494,4 (M+1).

Ejemplo 27

15 *[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pentanoico*

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,2, 25,9, 26,4, 35,2, 35,3, 52,8, 55,5, 59,1, 67,5, 68,9, 80,0, 105,2, 131,3, 137,2, 169,1, 173,3; EM m/z 438,2 (M+1).

Ejemplo 28

25 *[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-4-metil-pentanoico*

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 22,5, 22,9, 24,2, 25,0, 26,6, 26,7, 42,9, 43,1, 51,9, 56,0, 59,3, 67,3, 102,9, 105,5, 112,3, 112,6, 131,9, 137,4, 169,1, 169,4; EM
30 m/z 476,3(M+1).

Ejemplo 29

35 *2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida*

2-Amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz) 1,41 (d, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,48 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 2,7 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,88-4,83 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,63-6,68 (m, 1 H), 6,71-6,90 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 11,8 (sa, 1H) EM m/z 434,2 (M+1).

Ejemplo 30

45 *Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il) acético*

Éster metílico del ácido (4-amino-imidazol-1-il)-acético se acopló con 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,5, 19,1, 33,8, 42,3, 50,3, 53,6, 54,5, 102,2, 102,5, 102,7, 109,9, 112,4, 112,6, 130,0, 131,4, 139,0, 161,9, 164,2, 166,5, 171,4; EM m/z 409,1 (M+1).

Ejemplo 31

55 *Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico*

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico se acopló con ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,8, 14,7, 18,9, 26,1, 26,7, 35,5, 42,9, 53,3, 61,1, 102,7, 105,3, 112,3, 112,5, 134,9, 138,9, 140,9, 169,5, 169,7, 173,4; EM m/z 451,2 (M+1).

65

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 32

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 5 [1-(2-Metoxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 0,85 (t, 3H, J=7), 1,3 (m, 2H), 1,54(s, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,80 (m, 1 H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,76, (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,71 (m, 1H),6,81 (m, 2H), 7,44 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H); EM m/z 423,3 (M+1).

10

Ejemplo 33

Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-benzoico

- 15 Éster metílico del ácido 4-(4-amino-imidazol-1-il)-benzoico se acopló con 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,0, 35,8, 43,1, 52,6, 53,3, 102,7,103,0, 103,2, 106,1, 112,4, 112,6, 120,4, 129,2, 131,7, 132,1, 138,6, 139,0, 140,6, 161,9, 162,1, 164,4, 166,2, 169,6, 169,8; EM m/z 471,2 (M+1).

20

Ejemplo 34

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 25 1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-ilamina se acopló con ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 28,6, 33,0, 33,4, 35,9, 43,1, 53,1, 55,7, 57,3, 63,5, 68,3, 102,6, 102,8, 103,1, 106,6, 112,3, 112,5, 112,6; 132,1, 137,7, 138,8, 161,9, 164,5, 169,1; EM m/z 476,2 (M+1).

30

Los siguientes ejemplos se prepararon por métodos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general B, procedimiento de aminación reductora (a):

35 Ejemplo 35

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-butírico

- 40 Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-butírico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: EM m/z 449,3 (M+1).

Ejemplo 36

- 45 *Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico*

- 50 Éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metil-propiónico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OH) 13,0, 18,1, 24,5, 25,4, 25,8, 27,5, 32,8, 53,1, 53,2, 57,9, 64,7, 100,8, 101,1, 109,9, 110,4, 110,8, 115,8, 128,4, 131,6, 132,3, 139,1, 139,3,159,5, 160,2, 166,8, 171,2; EM 449,3 m/z (M+1).

55 Ejemplo 37

[1-(1-Etil-propil)-1 H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

- 60 [1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 10,9, 14,1, 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,6, 28,7, 28,9, 29,6, 29,9, 36,5, 36,6, 51,9, 52,3, 60,1, 60,6, 62,9, 100,7, 100,9, 101,2, 104,2, 110,5, 110,6, 110,8, 118,2, 118,5, 132,4, 137,9, 138,0, 139,6, 139,9, 159,8, 162,1; 162,2, 172,2, 172,4; EM 419,2 m/z (M+1).

65

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 38

Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il]-3-metil-butírico

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-3-metil-butírico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 16,7, 19,5, 19,6, 28,2, 28,7, 29,6, 29,8, 36,5, 47,2, 51,9, 52,1, 52,7, 56,3, 60,2, 60,9, 101,1, 104,4, 110,6, 130,5, 137,7, 170,0; EM 463,3 m/z (M+1).

Ejemplo 39

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con isopropilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 23,3, 26,5, 35,9, 43,2, 49,3, 53,2, 57,7, 59,0, 102,6, 102,9, 103,1, 105,1, 112,4, 112,4, 112,5, 112,6, 131,7, 137,7, 138,7, 161,9, 162,1, 164,4, 164,5, 169,1; EM m/z 450,2 (M+1).

Ejemplo 40

[1-(1,1-Dimetil-2-metilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con metilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 19,0, 26,5, 26,6, 36,0, 37,2, 43,1, 46,0, 53,2, 58,8, 62,6, 102,6, 102,8, 103,1, 105,1, 112,3, 112,6, 131,6, 137,8, 138,8, 162,0, 164,5, 169,2, 169,3; EM m/z 422,2 (M+1).

Ejemplo 41

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con bencilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 26,4, 26,5, 36,0, 43,1, 53,2, 54,1, 59,0, 59,3, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,4, 112,6, 127,2, 128,2, 128,6, 131,7, 137,8, 138,8, 140,3, 161,9, 164,4, 164,5, 169,2; EM m/z 498,1 (M+1).

Ejemplo 42

[1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con 2,2-dimetil-propilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 26,3, 26,4, 27,8, 32,1, 35,9, 43,1, 53,2, 59,3, 61,2, 63,0, 102,6, 102,8, 103,1, 105,2, 112,3, 112,6, 131,7, 137,6, 138,8, 162,0, 164,4, 164,5, 169,2, 169,3; EM m/z 478,2 (M+1).

Ejemplo 43

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con dimetilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 26,1, 26,2, 35,9, 43,2, 47,9, 53,1, 59,3, 69,9, 102,9, 105,4, 112,4, 112,6, 131,7, 137,5, 169,2; EM m/z 436,2 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 44

[1-(1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con 1-fenil-etilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,0, 24,9, 26,0, 27,0, 36,0, 43,2, 53,2, 57,9, 58,6, 58,9, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,4, 112,6, 112,6, 126,8, 127,1, 128,6, 131,7, 137,8, 138,8, 145,7, 161,9, 164,4, 164,5, 169,3; EM m/z 512,3 (M+1).

Ejemplo 45

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con morfolina dando el compuesto del título: EM m/z 492,2 (M+1).

Ejemplo 46

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-3-oxo-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con pirrolidina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 23,6, 28,4, 28,7, 36,0, 42,1, 43,2, 51,3, 53,1, 54,4, 57,5, 103,0, 105,3, 112,4, 112,6, 131,2, 137,8, 169,0, 169,2. EM m/z 476,2 (M+1).

Ejemplo 47

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,7, 28,2, 28,3, 28,8, 28,9, 29,7, 29,8, 36,6, 36,6, 52,1, 52,6, 56,0, 59,1, 59,1, 60,2, 60,8, 67,3, 100,8, 101,1, 101,3, 104,8, 110,5, 110,7, 131,1, 137,4, 172,2, 172,4; EM m/z 474,3 (M+1).

Ejemplo 48

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5-cloro-indan-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 5-cloro-indan-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 26,7, 36,4, 39,3, 39,8, 40,0, 40,4, 56,0, 59,1, 59,2, 61,4, 67,3, 104,8, 125,1, 125,2, 125,9, 126,0, 126,9, 126,9, 131,2, 137,3, 140,1, 143,2, 143,6, 172,0; EM m/z 458,4 (M+1).

Ejemplo 49

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 2-indanona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 26,7, 36,4, 39,9, 40,6, 56,0, 59,0, 61,4, 67,3, 104,8, 124,9, 125,0, 126,7, 126,8, 131,2, 137,4, 141,2, 141,7, 172,2; EM m/z 424,4 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 50

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6-fluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,6, 19,6,24,3, 26,6, 28,1, 28,3, 29,2, 30,1, 35,9, 36,5, 36,6, 36,7, 53,2, 53,4, 56,0, 59,1, 60,4, 60,7, 67,3, 104,7, 104,8, 112,9,113,1, 114,8, 114,9, 115,0, 115,1, 130,2, 130,7, 130,8, 130,8, 131,1, 137,3, 137,8, 138,1, 160,1, 162,5, 172,5; EM m/z 456,4 (M+1).

Ejemplo 51

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6-cloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,6, 19,6,24,3, 26,6, 27,9, 28,0, 29,2, 30,0, 36,0, 36,5, 36,6, 36,9, 53,1, 53,3, 56,0, 59,1, 60,5, 60,8, 67,3, 104,7, 126,1, 128,5, 128,7, 130,7, 130,8, 131,2, 131,5, 131,6, 133,6, 137,3, 137,7, 138,0, 172,4; EM m/z 472,4 (M+1).

Ejemplo 52

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,6, 26,7, 28,5, 29,5, 34,0, 34,7, 36,6, 52,5, 53,2, 56,0, 59,1, 59,2, 60,1, 60,8, 67,3, 104,8, 126,7, 127,2, 127,3, 131,1, 131,5, 131,7, 131,8, 131,9, 135,3, 137,3, 139,7, 140,0, 172,2, 172,4; EM m/z 506,4, 508,4 (M+1).

Ejemplo 53

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 5,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 19,6,21,0, 24,3, 25,3, 25,6, 26,6, 29,7, 30,7, 36,6, 37,1, 38,0, 53,0, 53,3, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 127,9, 28,0, +128,6, 128,7, 131,1, 131,3, 131,6, 134,6, 135,1, 135,2, 136,4, 137,3, 172,5, 172,6; EM m/z 466,5 (M+1).

Ejemplo 54

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 28,0, 28,3, 29,5, 30,5, 36,5, 36,6, 36,7, 37,5, 53,3, 53,6, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 126,0, 126,1, 126,2, 128,8, 128,9, 129,5, 129,6, 131,1, 134,8, 135,3, 135,9, 136,3, 137,3, 172,6; EM m/z 438,5 (M+1).

Ejemplo 55

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6-isopropil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,7, 28,2, 28,5, 29,6, 30,6, 33,9, 36,4, 36,5, 37,3, 53,4, 53,8, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 124,2, 126,7, 126,8, 129,5, 129,6, 131,1, 132,2, 132,7, 135,7, 136,0, 137,3, 146,7, 146,8, 172,5, 172,6; EM m/z 480,5 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 56

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 1-(2-fluoro-fenil)-propan-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,0, 19,4, 20,2, 21,2, 24,3, 26,6, 36,1, 36,5, 37,1, 37,3, 53,8, 54,3, 56,0, 59,0, 60,6, 61,2, 67,3, 104,7, 115,4, 115,6, 124,1, 124,2, 126,1, 128,2, 128,2, 131,1, 131,8, 131,9, 137,3, 162,7, 172,5; EM m/z 444,4 (M+1).

Ejemplo 57

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 14,2, 19,1, 19,5, 20,0, 21,1, 24,3, 26,6, 26,6, 36,1, 36,5, 43,5, 44,1, 54,6, 55,2, 56,0, 59,1, 60,8, 61,1, 67,3, 104,6, 104,7, 123,4, 126,2, 129,0, 129,2, 131,1, 133,0, 137,2, 140,1, 172,3; EM m/z 494,3 (M+1).

Ejemplo 58

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,6, 19,6, 20,6, 24,3, 26,6, 28,4, 29,3, 36,5, 36,6, 37,1, 52,6, 56,0, 59,1, 60,6, 67,2, 101,3, 104,7, 111,2, 131,1, 172,3; EM m/z 474,4 (M+1).

Ejemplo 59

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 27,8, 28,0, 29,1, 30,0, 36,0, 36,5, 36,6, 36,9, 53,0, 53,1, 56,0, 59,1, 59,1, 60,5, 60,7, 67,3, 104,7, 104,8, 119,6, 119,7, 129,0, 131,1, 131,1, 131,5, 131,6, 133,7, 134,2, 127,3, 137,3, 138,2, 138,5, 172,4, 172,4; EM m/z 516,3, 518,3 (M+1).

Ejemplo 60

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con (3,5-difluoro-fenil)-acetaldehído dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,4, 24,3, 26,7, 36,0, 36,4, 50,0, 56,0, 59,1, 63,1, 67,2, 101,8, 102,1, 102,3, 104,8, 111,5, 111,8, 131,2, 137,3, 143,5, 162,0, 162,1, 164,5, 164,6, 171,7; ; EM m/z 448,4 (M+1).

Ejemplo 61

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 1-(3,5-difluoro-fenil)-propan-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 14,1, 19,2, 19,5, 20,1, 21,1, 24,3, 26,6, 36,1, 36,6, 43,6, 44,1, 54,4, 54,9, 56,0, 59,1, 59,1, 60,9, 61,1, 67,3, 101,8, 101,9, 102,0, 102,2, 102,3, 102,4, 104,7, 104,7, 112,0, 112,1, 112,2, 112,3, 112,3, 112,4, 112,5, 131,1, 137,2, 137,3, 143,1, 143,1, 161,8, 162,0, 164,3, 164,4, 172,1, 172,4; EM m/z 462,4 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 62

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

- 5 [1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 10,9, 14,1, 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,6, 28,7, 28,9, 29,6, 29,9, 36,5, 36,6, 51,9, 52,3, 60,1, 60,6, 62,9, 100,7, 100,9, 101,2, 104,2, 110,5, 110,6, 110,8, 118,2, 118,5, 132,4, 137,9, 138,0, 139,6, 139,9, 159,8, 162,1, 162,2, 172,2, 172,4; EM 419,2 m/z (M+1).
10 Separación quiral usando una columna Chiralpak AD, eluyente 85 : 15 heptano : etanol; velocidad de flujo 275 ml/min.

Ejemplo 63

- 15 *[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico*

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,3, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 29,7, 29,8, 30,8, 36,5, 36,6, 39,8, 52,3, 52,7, 54,0, 57,2, 57,3, 60,3, 60,8, 67,1, 100,8, 101,1, 101,3, 104,6, 104,7, 110,5, 110,6, 110,8, 110,9, 130,5, 137,6, 137,7, 139,9, 159,7, 162,3, 172,3, 172,5; EM m/z 504,2 (M+1).
20

Ejemplo 64

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

- 30 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: Diast n° 1 (T.R. 12 min) 14,2, 19,5, 2,9, 26,0, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 52,9, 55,5, 58,9, 60,9, 67,5, 68,9, 101,1, 104,5, 110,7, 131,2, 137,4, 172,4; EM m/z 490,3 (M+1). Diast n° 2 (T.R. 18 min) 14,2, 19,6, 25,9, 26,0, 28,3, 28,9, 29,6, 36,5, 52,5, 55,5, 58,8, 60,4, 67,5, 68,9, 101,1, 104,5, 110,6, 131,2, 137,3, 172,2; EM m/z 490,3 (M+1). Separación quiral usando una columna Kromasil TBB, eluyente 95/5, heptano/IPA, velocidad de flujo 85 ml/min.
35

Ejemplo 65

- 40 *{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico*

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con 1-fenil-etilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 24,9, 25,9, 26,9, 36,0, 43,1, 53,1, 57,9, 58,5, 58,9, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,3, 112,5, 112,6, 126,7, 127,1, 128,6, 131,7, 137,7, 138,7, 145,7, 161,9, 164,4, 164,5, 169,2; EM m/z 512,3 (M+1).
45

Ejemplo 66

- 50 *[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico*

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 25,9, 26,0, 28,5, 29,4, 34,0, 34,6, 36,5, 52,7, 53,4, 55,5, 58,9, 60,9, 67,5, 68,9, 104,6, 126,7, 127,2, 127,3, 131,2, 131,4, 131,8, 137,4, 139,9.
55

Ejemplo 67

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-4-metil-pentanoico

- 65 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: EM m/z 448,4 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 68

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida

2-Amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 20,5, 24,2, 26,6, 28,2, 28,9, 29,0, 29,5, 29,7, 51,9, 52,3, 55,5, 56,0, 56,0, 59,1, 59,1, 67,2, 100,7, 101,0, 101,2, 104,8, 110,6, 110,8, 118,1, 131,1, 137,3, 139,9, 159,8, 162,3, 172,5, 172,6; EM m/z 446,2 (M+1).

Ejemplo 69

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico se hizo reaccionar con dimetilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 19,6, 26,2, 26,2, 26,3, 28,2, 28,3, 28,8, 29,6, 29,8, 36,6, 48,0, 52,3, 52,8, 58,9, 59,0, 60,3, 60,8, 70,0, 101,0, 104,6, 110,7, 131,2, 137,3, 159,8, 162,2, 172,4, 183,1, 183,9; EM m/z 448,4 (M+1).

Ejemplo 70

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-benzoico

Éster metílico del ácido 4-[4-(2-amino-pentanoilamino)-imidazol-1-il]-benzoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: EM m/z 483,2 (M+1).

Ejemplo 71

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,3, 19,4, 19,7, 22,5, 23,0, 24,3, 24,8, 26,3, 26,6, 27,4, 27,5, 29,7, 36,4, 37,1, 38,0, 45,8, 47,6, 56,0, 59,2, 60,7, 62,5, 63,0, 65,5, 67,3, 104,7, 104,8, 111,0, 110,2, 112,5, 131,1, 131,2, 137,2, 172,2; EM m/z 502,3. (M+1).

Ejemplo 72

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se hizo reaccionar con 6-isopropil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,5, 19,6, 24,2, 26,6, 26,7, 28,2, 28,4, 29,6, 30,6, 33,9, 36,3, 36,5, 37,2, 53,4, 53,7, 56,0, 59,1, 60,3, 60,8, 67,3, 104,6, 124,1, 126,7, 126,8, 129,5, 129,6, 131,1, 132,1, 135,7, 136,0, 137,3, 146,7, 146,8, 172,4, 172,6; EM m/z 480,5 (M+1).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento general I:

Ejemplo 73

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico se redujo usando LAH dando el compuesto del título: mezcla de diastereómeros RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 14,2, 14,4, 19,4, 19,5, 21,2, 22,7, 24,7, 24,8, 24,9, 28,1, 28,3, 28,8, 28,9, 29,6, 29,7, 36,4, 52,1, 52,7, 59,3, 60,0, 60,6, 60,7, 70,5, 100,8, 101,0, 101,3, 104,6, 110,5, 110,6, 110,7, 110,8, 117,9, 118,1, 118,4, 118,6, 131,2, 131,3, 137,3, 137,4, 139,5, 139,6, 139,7, 139,8, 139,9, 139,9, 159,7, 159,8, 159,9, 162,1, 162,2, 162,3, 172,4, 172,6; EM m/z 421,4 (M+1).

ES 2 308 441 T3

Ejemplo 74

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 5 Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-acético se redujo usando LAH dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 12,8, 19,0, 34,3, 41,6, 49,8, 53,6, 61,1, 101,6, 101,8, 102,1, 108,4, 111,9, 112,1, 112,1, 134,0, 136,6, 162,0, 164,5, 170,3, 171,4; EM m/z 381,1 (M+1).

10 Ejemplo 75

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 15 Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico se redujo con LAH dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 24,7, 24,8, 35,5, 42,8, 53,2, 59,5, 70,1, 102,5, 102,8, 103,0, 105,6, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,8, 137,1, 138,6, 138,7, 161,8, 161,9, 164,3, 164,4, 169,4, 169,8; EM 409,2 m/z. (M+1).

20 Ejemplo 76

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 25 Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico se redujo dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 26,2, 28,8, 29,3, 36,1, 43,1, 44,9, 53,1, 57,5, 58,2, 103,1, 105,2, 112,3, 112,6, 131,5, 137,7, 168,9, 169,7; EM 423,2 m/z (M+1).

30 Ejemplo 77

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 35 Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (1,1 g, 2,1 mmoles) se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno y se añadió 1,6 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante la noche, se extrajo con bicarbonato de sodio, y se usó sin purificación adicional dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 12,8, 18,9, 29,9, 34,1, 41,5, 43,2, 52,4, 53,7, 101,8, 105,6, 111,9, 112,1, 132,0, 137,1, 170,4, 171,5; EM 420,1 m/z (M+1).

40 Ejemplo 78

[1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 45 (1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (200 mg, 4,8 mmol) se disolvió en 5 ml de THF y se añadieron 0,5 ml de agua y 0,04 ml de formaldehído al 38% y 0,06 ml de ácido fórmico. La reacción se calentó durante 12 h a 80°C. Se extrajo la disolución con cloruro de metileno y bicarbonato de sodio. Se concentraron las fases orgánicas resultantes y se purificaron por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 33,3, 36,0, 43,1, 46,1, 53,0, 54,7, 55,3, 102,6, 102,9, 103,1, 105,9, 112,3, 112,6, 131,5, 137,7, 138,7, 162,0, 164,5, 169,2; EM 432,2 m/z (M+1).

Ejemplo 79

- 55 *[1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico*

- (1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (200 mg, 4,8 mmol) se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno, se cargó con 0,08 ml de trietilamina, y 0,03 ml de cloruro de acetilo a 0°C. La reacción se agitó durante 12 h, se extinguió con bicarbonato de sodio, se extrajo con cloruro de metileno y se concentró. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 21,6, 32,8, 33,7, 36,0, 40,7, 43,0, 45,4, 53,1, 55,5, 102,6, 102,8, 103,1, 105,6, 105,7, 112,3, 112,4, 112,5, 131,5, 137,8, 169,1, 169,3, 169,5; EM 462,25 m/z (M+1).

65

Ejemplo 80

{1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 21; (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se acopló con cloruro de t-butilacetilo dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,9, 30,2, 31,6, 33,0, 33,8, 36,0, 40,6, 43,0, 44,9, 45,7, 53,0, 55,7, 102,6, 102,8, 103,1, 105,8, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,5, 137,8, 138,8, 138,9, 161,8, 162,0, 164,3, 164,5, 169,3, 169,5, 170,6; EM 518,30 m/z (M+1).

Ejemplo 81

{1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (100 mg, 2,4 mmol) se cargó con 1 ml de THF, 1 ml de dicloroetano, 0,06 ml de trietilamina, 0,03 ml de 3,3-dimetilbutiraldehído, y 63 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se agitó durante la noche, se extinguió con bicarbonato de sodio, se extrajo con cloruro de metileno, y el aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,9, 18,8, 29,7, 29,9, 33,3, 36,0, 40,9, 43,1, 52,9, 53,1, 54,5, 55,9, 102,8, 103,1, 105,9, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,5, 137,6, 169,2; EM 504,3 m/z (M+1).

Ejemplo 82

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 81; (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico se hizo reaccionar con trimetilacetaldehído dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,8, 27,8, 30,5, 33,3, 33,8, 36,0, 43,1, 53,1, 53,3, 55,9, 69,6, 102,6, 102,9, 103,1, 105,8, 112,3, 112,6, 131,5, 137,6, 138,7, 162,0, 164,4, 169,2; EM 490,3 m/z (M+1).

Ejemplo 83

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico (1 equiv) se disuelve en 3 : 1 dimetoxietano : agua y Pd(PPh₃)₄ (0,03 equiv.) y se añade carbonato de sodio (3 equiv) y la reacción se calienta a 90°C durante la noche. Se enfría la reacción, se añade agua, y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título: EM m/z 532,5 (M+1).

Ejemplo 84

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amino]-pentanoico

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico (1 equiv) se disuelve en metanol y a la reacción se añade formalina (4 equiv) y cianoborohidruro de sodio (2,0 equiv). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se extingue con agua, y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título: diagnóstico RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 55,9, 57,0, 57,1, 56,0, 65,1, 67,2, 101,0, 104,5, 110,5, 110,7, 131,1; EM m/z 488,4 (M+1).

Ejemplo 85

[7-(2,2-Dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoyl]-butil}-carbámico (1 equiv) se combinó con 2,2-dimetilpropilamina (2 equiv), tamices moleculares de 4A, y cloruro de metileno. Se añade a la reacción borohidruro de sodio (1 equiv) y la reacción se agita durante 3 h, se extingue con bicarbonato de sodio, y se

ES 2 308 441 T3

extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título.

A la amina anterior (1 equiv) en 9:1 THF : agua se añade formalina (1,1 equiv) y ácido fórmico (2 equiv) y la reacción se calienta hasta 80°C durante 5 h. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando éster terc-butílico del ácido {1-[7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-ilcarbamoyl]-butil}-carbámico.

Siguiendo el procedimiento general D, la desprotección dio [7-(2,2-dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico.

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento general A, [7-(2,2-dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopla con ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético dando el compuesto del título: diagnóstico RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 13,5, 18,9, 27,4, 28,1, 28,6, 33,5, 35,4, 43,1, 52,8, 53,2, 56,2, 65,7, 69,9, 102,9, 112,3, 112,6, 117,4, 129,2, 169,9; EM m/z 490,5 (M+1).

Ejemplo 86

[1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

Se combina clorhidrato del éster metílico de L-norvalina (1 equiv) con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1 equiv) en cloruro de metileno y se agita 30 min. y se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extingue con bicarbonato de sodio acuoso, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice dando los diastereómeros separados del éster metílico del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico: Diastereómero 1; RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,4, 27,7, 28,2, 29,5, 29,6, 36,3, 51,1, 58,7, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 110,8, 118,5, 118,6, 141,1, 159,7, 159,8, 162,1, 176,7; EM m/z 298,3 (M+1). Diastereómero 2; diagnóstico RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 19,3, 28,3, 28,4, 28,5, 30,3, 36,4, 51,1, 52,0, 58,5, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 176,8; EM m/z 298,3 (M+1).

Éster metílico del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico (1 equiv) se disuelve en THF : agua (5:1) y se añade LiOH (1,2 equiv). Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente, se elimina el disolvente, se añade agua, y se ajusta el pH a 7 usando ácido clorhídrico 1 N. El sólido se filtra, se lava con agua y dietil éter, y se seca dando ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico; ácido derivado del diastereómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 0,99 (t, 3H, J=7,5), 1,48 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,80 (m, 2H); (EM m/z 284,3 (M+1). Ácido derivado del diastereómero 2: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 0,94 (t, 3H, J=7,6), 1,42 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 6,64 (m, 2H); EM m/z 284,2 (M+1).

Se combina ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico (1 equiv) derivado del diastereómero n° 2 anterior, TPTU (1 equiv), diisopropiletilamina (2 equiv) en DMF seguido por 1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina (2 equiv) en cloruro de metileno. Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente, se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice dando diastereómero n° 2 del compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,5, 26,4, 27,8, 28,2, 28,9, 29,8, 32,1, 36,6, 38,8, 52,8, 59,1, 60,9, 61,3, 63,0, 100,8, 101,0, 101,3, 104,5, 110,6, 110,8, 110,9, 131,2, 137,6, 139,8, 159,8, 172,4; EM m/z 490,2 (M+1).

Se combina ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico (1 equiv) derivado del diastereómero n° 1 anterior, TPTU (1 equiv), diisopropiletilamina (2 equiv) en DMF seguido por 1-[2-(2,2-dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina (2 equiv) en cloruro de metileno. Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente, se extingue con bicarbonato de sodio acuoso, y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra, y se purifica por cromatografía en gel de sílice dando el diastereómero n° 1 del compuesto del título.

Ejemplo 87

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-amino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-(1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-ilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,5, 24,1, 25,8, 25,9, 26,7, 28,2, 28,9, 29,8, 36,6, 38,8, 52,8, 56,8, 59,1, 60,9, 69,1, 100,8, 101,0, 101,3, 104,6, 110,7, 110,8, 118,2, 131,3, 137,2, 139,9, 172,3; EM m/z 488,3 (M+1).

Ejemplo 88

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-ilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,5, 26,2, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 36,6, 48,0, 52,8, 59,0, 60,9, 70,0, 100,8, 101,1, 101,3, 104,6, 110,7, 110,8, 131,3, 137,4, 172,3; EM m/z 448,3 (M+1).

Ejemplo 89

[1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-[1,1-dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,5, 26,0, 28,2, 28,8, 29,8, 36,6, 38,8, 50,5, 50,8, 51,1, 51,4, 52,7, 58,6, 58,7, 60,8, 100,8, 101,0, 101,3, 104,3, 110,7, 110,8, 110,9, 118,0, 118,1, 124,2, 127,0, 131,2, 138,0, 139,8, 159,9, 172,6; EM m/z 502,2 (M+1).

Ejemplo 90

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazol dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 36,6, 52,8, 56,0, 59,1, 60,9, 67,3, 100,8, 101,1, 101,3, 104,8, 110,7, 110,9, 112,5, 131,2, 137,3, 172,4; EM m/z 474,3 (M+1).

Ejemplo 91

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 1) se hizo reaccionar con 1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-4-nitro-1H-imidazol dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,6, 24,3, 26,6, 28,2, 28,6, 29,6, 36,6, 51,9, 56,0, 59,3, 60,3, 67,2, 100,8, 101,0, 101,3, 104,9, 110,7, 112,5, 130,8, 172,6; EM m/z 474,3 (M+1).

Ejemplo 92

[1-(3-Hidroxi-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 3-(4-amino-imidazol-1-il)-ciclobutanol dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,5, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 40,2, 41,9, 43,4, 48,7, 52,9, 60,5, 60,9, 64,5, 100,8, 101,1, 101,3, 105,1, 105,3, 110,7, 110,9, 131,6, 131,9, 137,7, 139,8, 159,8, 162,3, 172,6; EM m/z 419,2 (M+1).

Ejemplo 93

[1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

50 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il-amina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,1, 19,1, 19,5, 25,9, 28,2, 28,9, 29,7, 36,6, 38,8, 53,0, 58,9, 61,0, 61,3, 68,5, 72,1, 74,4, 76,9, 77,3, 77,6, 100,8, 101,1, 101,3, 104,7, 110,7, 110,9, 117,9, 131,2, 137,3, 139,8, 159,8, 162,3, 172,3; EM m/z 518,2 (M+1).

Ejemplo 94

(1-[2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-[2-[(2,2-dimetilpropil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-ilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 26,8, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 33,4, 36,6, 46,6, 52,8, 59,4, 59,5, 60,9, 72,4, 74,2, 101,1, 104,8, 106,9, 110,7, 110,9, 118,0, 131,1, 137,4, 139,3, 139,8, 162,2, 172,4, 194,6; EM m/z 504,4 (M+1).

Ejemplo 95

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 86, ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-amino)-pentanoico (diastereómero 2) se hizo reaccionar con 1-[1,1-dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-ilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,2, 19,5, 25,8, 25,9, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 46,1, 52,9, 55,0, 55,7, 59,0, 60,9, 68,2, 101,1, 101,3, 104,5, 110,9, 131,3, 137,3, 172,3; EM m/z 503,3 (M+1).

Ejemplo 96

[1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (1 equiv) se disolvió en piridina y se trató con cloruro de metansulfonilo (2,2 equiv) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, se extinguió con bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se secaron y se concentraron dando éster 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etílico del ácido metansulfónico que se usó sin purificación adicional.

Se disolvió éster 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-etílico del ácido metansulfónico (1 equiv) en acetonitrilo y se trató con carbonato de potasio (1,5 equiv) y morfolina (3 equiv). La reacción se calentó hasta 65°C durante 18 h y se extinguió con agua, se extrajo con cloruro de metileno, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 36,0, 43,1, 45,1, 53,1, 53,9, 58,9, 67,1, 102,6, 102,9, 107,9, 112,3, 112,6, 133,5, 137,6, 139,0, 161,0, 162,0, 169,3, 169,4; EM m/z 450,1 (M+1).

Ejemplo 97

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il} amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 96 usando 2,2-dimetil-propilamina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,8, 27,8, 31,8, 35,9, 43,1, 47,9, 50,9, 53,2, 62,0, 102,9, 107,7, 112,3, 112,6, 133,5, 137,7, 169,3; EM m/z 450,2 (M+1).

Ejemplo 98

{1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 96 usando N-metilpiperazina dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 36,0, 43,1, 45,4, 46,1, 53,1, 53,4, 55,1, 58,4, 102,8, 107,9, 112,3, 112,6, 133,5, 137,5, 139,0, 162,0, 164,3, 169,3, 169,5; EM m/z 463,3. (M+1).

Ejemplo 99

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

A una disolución de éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico (1 equiv) en tetrahidrofurano a -78°C se le añade bromuro de metil-litio-litio (5 equiv., 1,5

ES 2 308 441 T3

M en éter) gota a gota. Se agita la reacción durante 30 min., se extingue con agua, y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 14,0, 18,9, 24,3, 25,2, 26,0, 35,9, 42,9, 53,1, 64,7, 74,4, 102,8, 107,2, 112,4, 112,6, 133,3, 136,3, 169,0, 169,2; EM m/z 437,3 (M+1).

5

Ejemplo 100

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

10

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 99, éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico se hizo reaccionar con bromuro de metil-litio-litio dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 9,0, 9,3, 14,0, 18,9, 24,5, 25,2, 27,3, 27,5, 36,0, 43,0, 53,1, 53,7, 58,2, 70,9, 102,9, 105,6, 112,3, 112,6, 131,7, 137,5, 138,5, 164,4, 169,1, 169,3; EM m/z 451,2 (M+1).

15

Ejemplo 101

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

20

A una disolución de éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico (1 equiv) en tetrahidrofurano a -0°C se añade etil-litio (5 equiv., benceno 0,5 M/ciclohexano) gota a gota. Se agita la reacción durante 30 min., se extingue con agua, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra y se purifica por cromatografía de gel de sílice dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 9,0, 9,3, 14,0, 18,9, 24,5, 25,2, 27,3, 27,5, 36,0, 43,0, 53,1, 65,9, 102,5, 102,8, 103,0, 107,2, 112,4, 112,6, 112,7, 133,3, 136,3, 138,6, 164,3, 164,5, 169,0, 169,1; EM m/z 465,3 (M+1).

30

Ejemplo 102

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetil-pentil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

35

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 101, éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico se hizo reaccionar con etil-litio dando el compuesto del título: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 7,9, 8,2, 14,0, 18,8, 29,9, 30,7, 31,5, 32,2, 36,6, 43,1, 49,2, 53,1, 58,2, 75,1, 102,9, 103,1, 105,5, 112,3, 112,6, 131,8, 137,4, 162,0, 168,9, 169,2; EM m/z 479,3 (M+1).

40

Ejemplo 103

Los siguientes compuestos se preparan usando los procedimientos descritos anteriormente.

45

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

50

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

55

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pentanoico;

60

{1-[2-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

65

{1-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(quinolin-3-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

Éster metílico del ácido 5-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazol-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]piridin-1-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(3,5-difluoro-bencilamino)-pentanoico;

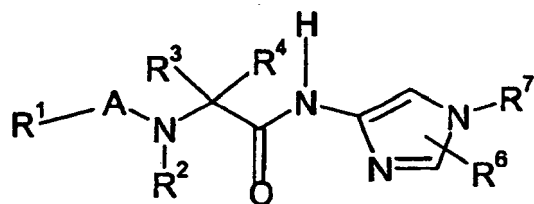
[1-(1-Dimetilaminometil-ciclopentil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico; y

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico.

El alcance de la invención descrita y reivindicada en el presente documento no ha de verse limitada por las realizaciones específicas descritas en el presente documento, puesto que estas realizaciones se conciben como ilustraciones de varios aspectos de la invención. Se pretende que cualquier realización equivalente está dentro del alcance de esta invención. De hecho, serán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento, a partir de la descripción anterior. Se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

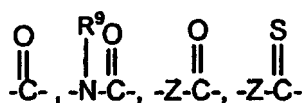
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que A está ausente o se selecciona de



y SO₂.

Z se selecciona de -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(alquilo C₁-C₆)-, -CH(alcoxilo C₁-C₆)-, -CH(NR⁹R¹⁰)-, -CH(CH₂(OH))-, -CH(CH(alquil C₁-C₄)(OH))- y -CH(C(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)(OH))-;

R¹ se selecciona de alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, alquenoxilo C₂-C₂₀, hidroxialquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₈, benzo(cicloalquilo C₃-C₈), benzo(heterocicloalquilo C₃-C₈), cicloalqueno C₄-C₈, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), benzo-bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), bi o tricicloalqueno (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-14 miembros), en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo y alquenoxilo se sustituye independientemente de forma opcional por halógeno, y en la que dicho cicloalquilo, benzo(cicloalquilo C₃-C₈), cicloalqueno, heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-14 miembros) está sustituido independientemente de forma opcional con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₁₀ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₁₀ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, hidroxialquilo C₁-C₁₀, halógeno, -OH, -CN, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicloalquilo (de 3-8 miembros);

R² se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalqueno C₃-C₈, en la que R² está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, halógeno y -OH; o

R¹ y R² junto con el grupo A cuando esté presente y el átomo de nitrógeno al que está unido R², o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R² cuando A está ausente, pueden formar de forma opcional un anillo de cuatro a ocho miembros;

R³ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₅-C₆ y heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), en la que dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalquilo están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -S-alquilo (C₁-C₄) y heterocicloalquilo (de 3-8 miembros);

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; o

R³ y R⁴ pueden formar de forma opcional junto con el átomo de carbono al que están unidos un resto seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetrahidrofurano y perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R³ y R⁴ está sustituido de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, halógeno, -OH, -CN y alilo;

R⁶ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, -CN, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₄-C₁₂ y arilo C₆-C₁₀, en la que dicho alquilo, alqueno y alcoxilo de R⁶ están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y -CN, y en la que dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo y arilo de R⁶ están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄

sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₄ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, halógeno y -CN;

R⁷ se selecciona de H, alquilo C₁-C₂₀, alcoxilo C₁-C₂₀, hidroxil alquilo C₁-C₂₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₄-C₁₂, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₂₀), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₂₀), heterocicloalquilo (de 3-12 miembros), heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-15 miembros), en la que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₂₀ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₂₀, -OH, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, cicloalquilo C₃-C₁₂, heterocicloalquilo (de 4-12 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres OH o grupos halógenos, heterocicloalcoxilo (de 4-12 miembros), arilo C₆-C₁₄, heteroarilo (de 5-15 miembros), ariloxilo C₆-C₁₂ y heteroariloxilo (de 5-12 miembros); o

R⁶ y R⁷ pueden formar de forma opcional junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos respectivamente un anillo de heterocicloalquilo (de 5-8 miembros), un anillo de heterocicloalqueno (de 5-8 miembros) o un anillo de heteroarilo (de 6-8 miembros), en la que dichos anillos de heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo están sustituidos cada uno independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, alcoxilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, hidroxialquilo C₁-C₆, -OH, -(CH₂)_{cero-10} NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_{cero-10} C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ y cicloalquilo C₃-C₁₂;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno de ellos independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀ en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo C₁-C₁₀ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₆ en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alcoxilo C₁-C₆ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, alquinoxilo C₂-C₆, alquinoxilo C₂-C₆, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₄-C₈, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo (de 5-14 miembros), en la que dicho alquilo y alcoxilo están sustituidos cada uno independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y -OH, y en la que dicho cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, alquilo C₁-C₆ sustituido independientemente de forma opcional con uno a seis átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquinoxilo C₂-C₆, alquinoxilo C₂-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆; o

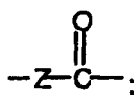
NR⁹R¹⁰ pueden formar un heterocicloalquilo (de 4-7 miembros), en la que dicho heterocicloalquilo comprende de forma opcional de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, y en la que dicho heterocicloalquilo contiene de forma opcional de uno a tres dobles enlaces, y en la que dicho heterocicloalquilo está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con uno a seis átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquinoxilo C₂-C₆, alquinoxilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialqueno C₂-C₆, halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -S(O)_nR¹¹ y -S(O)_nNR⁹R¹⁰;

R¹¹ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₄-C₈, bi- o tricicloalquilo (C₅-C₁₁), bi- o tricicloalqueno (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo (de 5-14 miembros), en la que dicho alquilo de R¹¹ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -CN y cicloalquilo C₃-C₈, y en la que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno, y en la que dicho cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R¹¹ están sustituidos independientemente de forma opcional cada uno de ellos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido de forma opcional con uno a tres átomos de halógeno, -OH, -CN y cicloalquilo C₃-C₈; y

n es en cada caso un número entero seleccionado independientemente de cero, 1, 2 y 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A está ausente o es



Z es -CH₂, -CH(OH) o -CH(alquilo C₁-C₆); R¹ es alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo (de 6-10 miembros) o benzo(cicloalquilo C₅-C₆), en el que cuando R¹ es arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₆-C₁₀ o benzo(cicloalquilo C₅-C₆), R¹ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno y OH; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H, -CH₂CH₂SCH₃, -O-alquilo (C₁-C₄) o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo (de 4-10 miembros), en el que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes

seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH o halógeno; y R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de ellos independientemente de H y alquilo C₁-C₆, en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye independientemente de forma opcional por un átomo de halógeno.

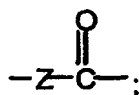
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A está ausente; R¹ es benzo(cicloalquilo C₅-C₆) sustituido de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno y OH; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, en el que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros).

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁷ está sustituido de forma opcional con -NR⁹R¹⁰, morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁴ es H y R³ es metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, isopropilo, -CH₂CH₂SCH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

6. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o indanilo sustituido de forma opcional con 1 a 3 átomos de flúor o cloro.

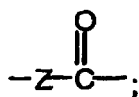
7. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A es



Z es -CH₂, -CH(OH) o -CH(alquilo C₁-C₆); R¹ es alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo (de 6-10 miembros), en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, halógeno y OH; R² es H o alquilo C₁-C₆; R³ es H o alquilo C₁-C₆; R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo (de 4-10 miembros), en el que R⁷ está sustituido independientemente de forma opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, OH, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) sustituido de forma opcional con uno a tres grupos OH o halógeno.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el grupo heterocicloalquilo (de 4-10 miembros) de R⁷ es azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y el sustituyente heterocicloalquilo (de 4-6 miembros) de R⁷ es morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹ es arilo, A es



Z es -CH₂.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que y R⁷ es un alquilo C₁-C₆ sustituido de forma opcional con -NR⁹R¹⁰, morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

5 Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

10 Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

15 Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metil-butililamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

20 Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-propionilamino}-imidazol-1-il)-3-metil-butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-propionilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

25 Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

30 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

35 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

40 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1-Etil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

45 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-acetilamino]-pentanoico;

50 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butililamino)-pentanoico;

55 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-pentanoico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butililamino)-pentanoico;

60 [1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butililamino)-pentanoico;

65 [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-4-metil-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-acético;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-2-metil-imidazol-1-il)-2-metil-propiónico;

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-imidazol-1-il)-benzoico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-butírico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-2-metil-propiónico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-3-metil-butírico;

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-metilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5-cloro-indan-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-il-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-fenil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-4-metil-pentanoico;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-propionamida;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoilamino]-imidazol-1-il}-benzoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

- [1-(3-Hidroxi-1,1-dimetil-propil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1-Metil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1-Acetil-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- { 1-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- { 1-[1-(3,3-Dimetil-butyl)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- { 1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[6-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino]-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metil-amino]-pentanoico;
- [7-(2,2-Dimetil-propil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- { 1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- { 1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(3-Hidroxi-ciclobutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- { 1-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- (1-{ 2-[(2,2-Dimetil-propil)-metil-amino]-1,1-dimetil-etil}-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- { 1-[1,1-Dimetil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;
- [1-(2-Morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- { 1-[2-(2,2-Dimetil-propilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- { 1-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ES 2 308 441 T3

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetilpentil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

{1-[2-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,1-dimetil-etil]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propil)-azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(quinolin-3-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

Éster metílico del ácido 5-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazol-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]piridin-1-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-pentanoico;

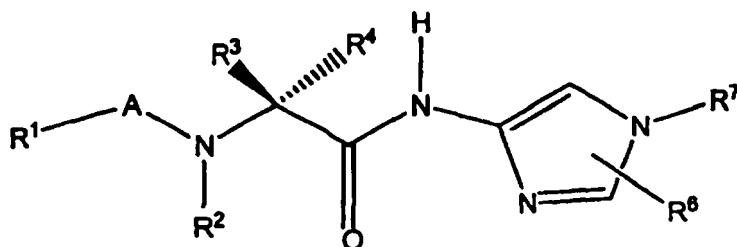
[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(3,5-difluoro-bencilamino)-pentanoico;

[1-(1-Dimetilaminometil-ciclopentil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico; y

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pentanoico.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la estereoquímica de los sustituyentes R^3 y R^4 se muestra a continuación:



13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R^4 y R^2 son -H.

14. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto según la reivindicación 1 que es eficaz en la inhibición de la producción del péptido A β o en el tratamiento de tal enfermedad o estado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar en un mamífero una enfermedad o un estado en el que está indicada la inhibición de la producción del péptido A β .

16. El uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad o estado se selecciona del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down.

17. Uso de (a) el compuesto según la reivindicación 1; y (b) un agente potenciador de la memoria, antidepresivo, ansiolítico, agente antipsicótico, agente para trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, agente antioxidante, agente modulador del colesterol, un antagonista de histamina (H_2) o agente antihipertensor para la fabricación de un medicamento para tratar en un mamífero una enfermedad o estado asociado con la producción de péptido A β ; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

ES 2 308 441 T3

18. El uso según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o estado se selecciona del grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad priónica, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, alteración cognitiva leve y síndrome de Down.

5

19. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado asociado con la modulación de la ruta de señalización Notch que comprende el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

20. La composición según la reivindicación 19, en la que la enfermedad o estado se selecciona del grupo constituido por cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad autoinmunitaria y rechazo de trasplantes.

15

21. La composición según la reivindicación 20, en la que la enfermedad o estado se selecciona del grupo constituido por cáncer.

25

22. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar en un mamífero una enfermedad o estado seleccionado del grupo constituido por cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad autoinmunitaria y rechazo de trasplantes, en el que dicho compuesto se administra a dicho mamífero en una cantidad que es eficaz en la modulación de la ruta de señalización Notch o en el tratamiento de tal enfermedad o estado.

30

35

40

45

50

55

60

65