



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 154**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

C07D 239/06 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07C 311/16 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03760017 .8**

96 Fecha de presentación : **12.06.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1521744**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

54 Título: **Derivados de arilsulfonamidas y su utilización como antagonistas del receptor B₁ de bradiquinina.**

30 Prioridad: **14.06.2002 FR 02 07387**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.08.2009

73 Titular/es: **LABORATOIRES FOURNIER S.A.**
28, boulevard Clémenceau
21000 Dijon, FR

72 Inventor/es: **Barth, Martine;**
Bondoux, Michel;
Dodey, Pierre;
Massardier, Christine y
Luccarini, Jean-Michel

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de arilsulfonamidas y su utilización como antagonistas del receptor B₁ de bradiquinina.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo arilsulfonamida, a su procedimiento de preparación y a su utilización para obtener composiciones farmacéuticas.

Estos nuevos compuestos tienen utilidad terapéutica, particularmente para el tratamiento del dolor.

Técnica anterior

Ya se conocen compuestos que comprenden en su estructura un grupo de tipo arilsulfonamida. Por ejemplo, pueden mencionarse de acuerdo con los documentos EP 236 163 y EP 236 164 derivados N- α -arilsulfonilaminoacil-p-amidino fenil-alaninamidas que son inhibidores selectivos de trombina y son útiles como anti-trombóticos. También se conocen, de acuerdo con el documento EP 614 911, compuestos cuya estructura se aproxima bastante a la de los anteriores, que comprenden simultáneamente un grupo arilsulfamoylo y un grupo fenilamidina sustituido, que tienen la propiedad de fijarse en los receptores de neuropéptido Y y que pueden presentar una utilidad para tratar hipertensión, angina de pecho, aterosclerosis, depresión, ansiedad, inflamación, alergia o sobrecargas grasas.

El documento EP 558 961 también sugiere la utilización de compuestos de tipo arilsulfonamida, de aminoácidos sustituidos para el tratamiento de la trombosis debido a sus propiedades anticoagulantes.

Estudios relativos a las propiedades antitrombóticas de compuestos que presentan en su estructura un grupo arilsulfonamida y un grupo fenilamidina, también se han publicado en Pharmazie 1984 vol. 39(5) páginas 315-317 y Pharmazie 1986 vol 41(4) p 233-235.

En un mismo campo de actividad farmacológica, el documento WO 92/16549 A1 describe derivados de fenilalanina que comprenden un grupo arilsulfonamida, que son inhibidores de proteinasa, particularmente inhibidores de trombina.

También se conoce, de acuerdo con WO 97/25315, compuestos de estructura N-(arilsulfonil)aminoácidos, útiles para tratar enfermedades inflamatorias.

En un campo terapéutico diferente, el documento WO 00/34313 describe péptidos que pueden comprender en el extremo de la cadena un grupo arilsulfonilo y que se reivindican por su aptitud para inhibir la procolágeno-C-proteinasa. También se conoce de la publicación J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1986), (9) p 1655-64 compuestos de estructura próxima que están presentes como inhibidores de elastasa pancreática porcina.

Entre los documentos de la técnica anterior que proponen elementos de estructura de tipo arilsulfonamida, pueden mencionarse WO 96/40639, WO 97/24349, WO 98/03503, WO 98/24783 y WO 99/00387, relativos a compuestos antagonistas del receptor B₂ de bradiquinina.

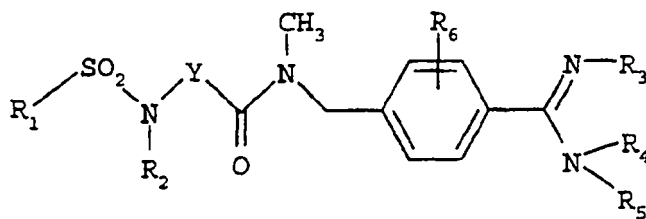
Objeto de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos que comprenden la cadena de arilsulfonamida sustituido, siendo dichos compuestos particularmente útiles como principios activos de medicamentos para el tratamiento del dolor, particularmente hiperalgesias y principales algesias.

Descripción

De acuerdo con la presente invención, se propone como nuevo producto industrial, un compuesto de tipo arilsulfonamida caracterizado porque se selecciona entre el conjunto constituido por

i) los compuestos de fórmula:



I

en la que

R₁ representa un anillo aromático no sustituido o sustituido por uno o más de los átomos o grupos de átomos seleccionados entre halógenos, grupos alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un grupo fenilo, por un grupo CONH₂ o por uno o más átomos de flúor,

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o forma con R₄ un grupo -CH=N- o un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₄ representa un átomo de hidrógeno o forma con R₃ un grupo -CH=N- o un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₃,

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno,

Y representa un grupo alquileo de C₂-C₄, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido entre dos átomos de carbono por un átomo de oxígeno,

ii) las sales de adición de los compuestos de fórmula I anterior con un ácido.

De acuerdo con la invención, se recomienda también un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I así como de sus sales de adición.

También se recomienda la utilización de una sustancia seleccionada entre los compuestos de fórmula I y sus sales de adición no tóxicas para la preparación de un medicamento, con utilidad terapéutica humana o animal, para la prevención o el tratamiento de patologías vinculadas al dolor, particularmente las hiperalgesias debidas a un estado inflamatorio o las principales algias vinculadas a otros estados patológicos tales como, por ejemplo, el cáncer.

Descripción detallada

En la fórmula I, se entiende por grupo alquilo de C₁-C₄ una cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, lineal, ramificada o incluso cíclica. Dicho grupo es particularmente un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metil-etilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, ciclopropilo y ciclopropilmetilo.

Se entiende por grupo alquilo de C₁-C₄ sustituido por un grupo fenilo, un grupo alquilo de C₁-C₄ del que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un grupo fenilo. Dicho grupo es particularmente un grupo fenilmetilo, un grupo 2-(fenil)-etilo, un grupo 1-(fenil)etilo, un grupo fenilpropilo o un grupo fenilbutilo.

Se entiende por grupo alquilo de C₁-C₄ sustituido por un grupo CONH₂ un grupo alquilo de C₁-C₄ del que uno de los átomos de carbono se sustituye por un grupo CONH₂. Dicho grupo es por ejemplo un grupo -CH₂-CONH₂, -(CH₂)₂-CONH₂, -CH(CH₃)-CH₂-CONH₂, o también -(CH₂)₄-CONH₂.

Se entiende por halógeno un átomo de flúor, de cloro o de bromo y, preferentemente, un átomo de flúor o de cloro.

Por anillo aromático, se entiende un anillo fenilo, un anillo 1- o 2-naftilo o un anillo 2- o 3-tienilo.

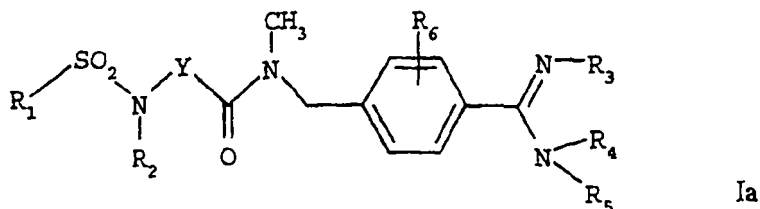
Por grupo alcoxi de C₁-C₃, se entiende un grupo OR en el que R es un grupo alquilo de C₁-C₃, teniendo el término alquilo el significado dado anteriormente. Dicho grupo es por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi o 1-metiletoxí.

Por grupo alquileo de C₂-C₄ saturado, es preciso entender un grupo -(CH₂)_n- en el que n es 2, 3 ó 4 si se trata de un grupo lineal o por ejemplo un grupo -CH(CH₃)-CH₂-CH₂- o -C(CH₃)₂-CH₂- si se trata de un grupo ramificado. En el caso de un grupo alquileo interrumpido por un átomo de oxígeno, se entiende por ejemplo los grupos -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- o también -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-. Por grupo alquileo de C₂-C₄ insaturado, es preciso entender un grupo que comprende de 2 a 4 átomos de carbono de los que 2 consecutivos están unidos mediante un enlace etilénico, por ejemplo un grupo -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, CH₂-CH=CH- o -CH=CH-CH(CH₃)-.

Por sales de adición, se entiende las sales de adición obtenidas mediante reacción de un compuesto de fórmula I que contiene al menos una función básica en su forma no salificada, con un ácido mineral u orgánico. Preferentemente, se tratará de sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Entre los ácidos minerales adecuados para salificar un compuesto básico de fórmula I, se prefieren los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico y sulfúrico. Entre los ácidos orgánicos adecuados para salificar un compuesto básico de fórmula I, se prefieren los ácidos metanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, maleico, fumárico, oxálico, cítrico, tártrico, láctico y trifluoroacético.

De acuerdo con un aspecto preferido, la invención se refiere a los compuestos de fórmula:



en la que

R_1 , R_2 , R_5 , R_6 e Y son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I,

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o forma con R_4 un grupo alquileo de C_2 - C_4 lineal o ramificado,

R_4 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_3 un grupo alquileo de C_2 - C_4 lineal o ramificado.

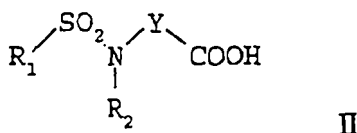
Entre los compuestos de fórmula I o Ia, se prefieren aquellos en los que R_1 representa un anillo fenilo sustituido por uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados entre un átomo de halógeno, preferentemente cloro y grupos alquilo de C_1 - C_3 y alcoxi de C_1 - C_3 .

También se prefieren:

- aquellos en los que R_2 representa un grupo alilo de C_1 - C_4 ;
- aquellos en los que R_3 y R_4 forman juntos un grupo alquileo de C_2 - C_3 ;
- aquellos en los que R_5 y R_6 representan cada uno un átomo de hidrógeno; y
- aquellos en los que Y representa una cadena alquileo de C_2 - C_4 saturada, opcionalmente interrumpida por un átomo de oxígeno, particularmente un grupo $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_2-O-CH_2-$.

De acuerdo con la invención, se recomienda un procedimiento general de preparación de los compuestos de la invención y de sus sales de adición, que comprende las etapas que consisten en:

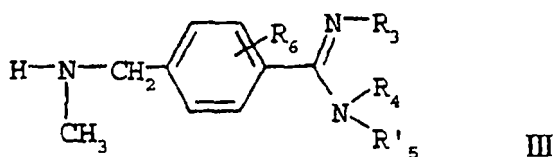
1) hacer reaccionar a un ácido de fórmula:



en la que

R_1 representa un anillo aromático no sustituido o sustituido por uno o más de los átomos o grupos de átomos seleccionados entre halógenos, grupos alquilo de C_1 - C_3 , alcoxi de C_1 - C_3 , nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 opcionalmente sustituido por un grupo fenilo, por un grupo $CONH_2$ o por uno o más átomos de flúor, e Y representa un grupo alquileo de C_2 - C_4 , saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido entre dos átomos de carbono por un átomo de oxígeno, con una amina de fórmula:



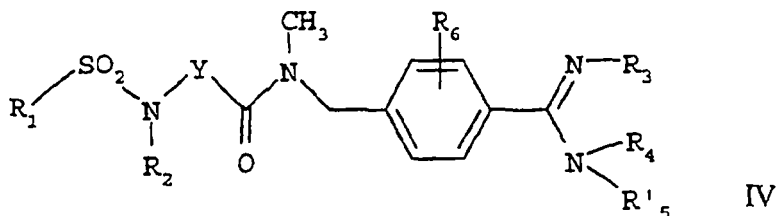
en la que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_4 un grupo alquileo de C_2-C_4 lineal o ramificado,

R_4 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_3 un grupo alquileo de C_2-C_4 lineal o ramificado,

R'_5 representa un grupo alquilo de C_1-C_3 , un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo amino, por ejemplo el grupo Boc (1,1-dimetil-etoxicarbonilo),

R_6 representa un átomo de hidrógeno o un halógeno, realizándose la reacción en un disolvente como por ejemplo diclorometano, en presencia de al menos un agente activador tal como particularmente 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), a una temperatura comprendida generalmente entre la temperatura ambiente (es decir aproximadamente 15°C) y 60°C y preferentemente durante aproximadamente de 2 a 15 horas para obtener la amida de fórmula



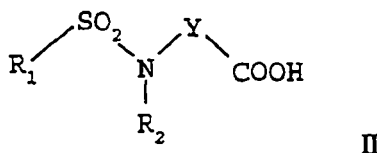
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R'_5 , R_6 et Y conservan el mismo significado que en los productos de partida,

2) si fuera necesario, cuando el sustituyente R'_5 es un grupo protector del grupo amino, hacer reaccionar al compuesto de fórmula IV para eliminar el grupo protector del grupo amino y sustituirlo por un átomo de hidrógeno, por ejemplo si R'_5 representa el grupo Boc, por acción del ácido trifluoroacético en presencia de anisol, y obtener de este modo el compuesto de fórmula I en el que R_5 representa un átomo de hidrógeno,

3) si fuera necesario, hacer reaccionar al compuesto de fórmula IV ó I obtenido anteriormente, con un ácido mineral u orgánico, para obtener la sal de adición del compuesto de fórmula IV ó I.

De acuerdo con otro procedimiento de obtención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención en los que R_3 , R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse realizando las etapas que consisten en:

1) hacer reaccionar a un ácido de fórmula:



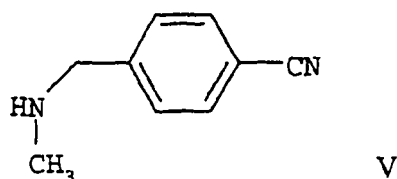
en la que

R_1 representa un anillo aromático no sustituido o sustituido por uno o más de los átomos o grupos de átomos seleccionado(s) entre halógenos, grupos alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , trifluorometilo o trifluorometoxi,

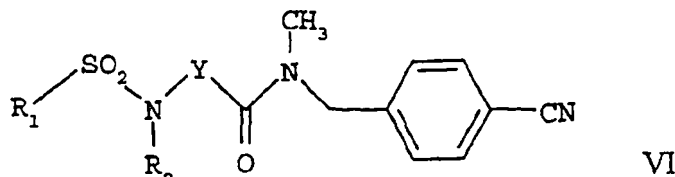
R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido por un grupo fenilo, por un grupo CONH_2 o por uno o más átomos de flúor,

e Y representa un grupo alquileo de C_2-C_4 , saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido entre dos átomos de carbono por un átomo de oxígeno,

con una amina de fórmula:

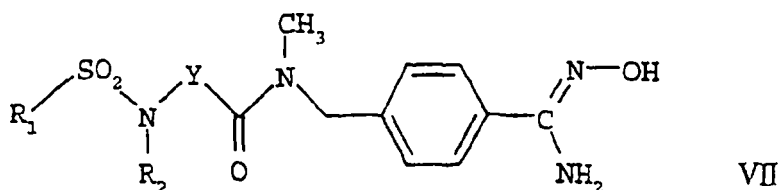


realizándose la reacción en condiciones análogas a las descritas anteriormente (etapa 1 del procedimiento general), para obtener el compuesto de fórmula:



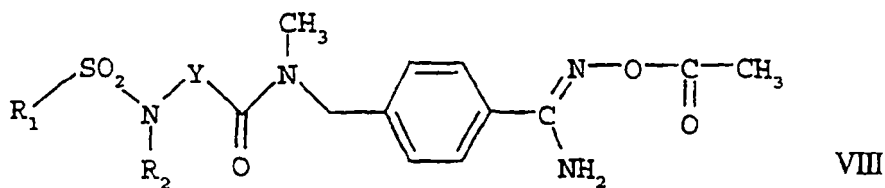
en la que R_1 , R_2 , e Y conservan el mismo significado que en el ácido de partida,

2) hacer reaccionar al compuesto de fórmula VI anterior con hidroxilamina, en un disolvente como por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO) y en presencia de trietilamina, a una temperatura generalmente próxima a la temperatura ambiente, durante aproximadamente de 2 a 15 horas, para obtener el compuesto de fórmula:

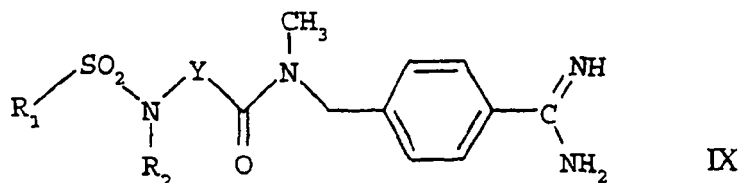


en la que R_1 , R_2 e Y permanecen sin cambios,

3) hacer reaccionar al compuesto de fórmula VII con anhídrido acético, en un disolvente tal como por ejemplo diclorometano, a una temperatura generalmente próxima a la temperatura ambiente y durante aproximadamente de 2 a 15 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



4) realizar una reducción mediante hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula VIII, por ejemplo en presencia de carbono paladiado, en un disolvente tal como por ejemplo metanol, a una temperatura próxima a la temperatura ambiente, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que R_1 , R_2 e Y permanecen sin cambios,

5) si fuera necesario, obtener la sal del compuesto de fórmula IX por adición del ácido apropiado.

ES 2 325 154 T3

Los compuestos de fórmula I en los que R_3 y R_4 forman juntos un grupo $-\text{CH}=\text{N}-$ pueden obtenerse a partir del compuesto de fórmula VI, haciendo reaccionar sucesivamente:

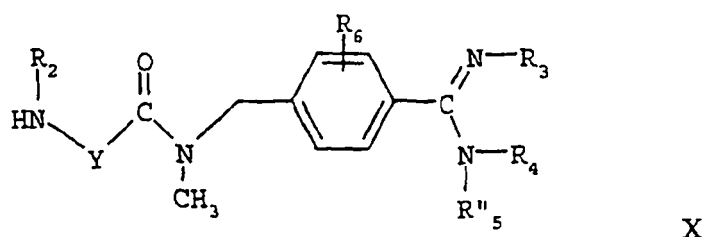
1) sulfuro de hidrógeno, utilizando por ejemplo piridina como disolvente y operando a temperatura ambiente, para obtener un grupo tioamida (aminotioxometilo) en lugar del grupo ciano inicial,

2) yoduro de metilo, en un disolvente tal como acetona, para obtener un grupo iminometiltiometilo en lugar del grupo tioamida,

3) formilhidrazina, en un disolvente tal como etanol, para obtener el anillo triazol en lugar del grupo iminometiltiometilo anterior.

De acuerdo con otro modo de preparación, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención pueden obtenerse realizando las etapas que consisten en:

1) hacer reaccionar a una amina de fórmula:



en la que

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido por un grupo fenilo, por un grupo CONH_2 o por uno o más átomos de flúor,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_4 un grupo alquileo de C_2-C_4 lineal o ramificado,

R_4 representa un átomo de hidrógeno o forma con R_3 un grupo alquileo de C_2-C_4 lineal o ramificado,

R''_5 representa un grupo protector del grupo amino, particularmente el grupo Boc

R_6 representa un átomo de hidrógeno o un halógeno,

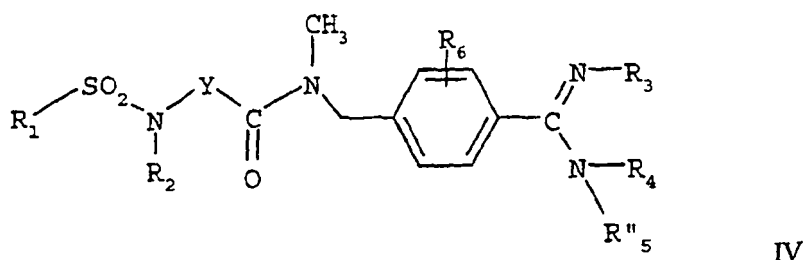
Y representa un grupo alquileo de C_2-C_4 , lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno,

con un cloruro de arilsulfonilo de fórmula:



en la que R_1 representa R_1 un anillo aromático no sustituido o sustituido por uno o más de los átomos o grupos de átomos seleccionado(s) entre halógenos, grupos alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,

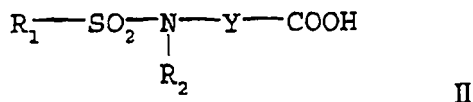
realizándose la reacción en un disolvente tal como por ejemplo diclorometano, en presencia de una base aprótica tal como trietilamina, a temperatura ambiente y durante aproximadamente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto de fórmula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R''_5 , R_6 e Y permanecen sin cambios.

2) hacer reaccionar al compuesto de fórmula IV anterior para eliminar el grupo protector del grupo amino R''₅ y sustituirlo por un átomo de hidrógeno, por ejemplo, si R''₅ representa el grupo Boc, por acción del ácido trifluoroacético en presencia de anisol, y de este modo obtener el compuesto de fórmula I en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula II:



pueden obtenerse particularmente por acción de un cloruro de arilsulfonilo



con una amina

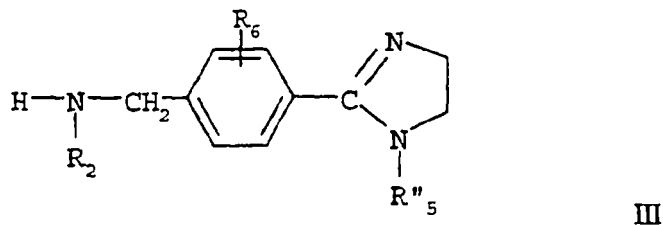


y después reacción de la amida obtenida sucesivamente con hidruro de sodio y un ácido halogenado de fórmula



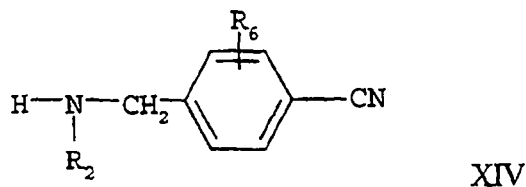
en la que X representa un halógeno, preferentemente bromo, e Y representa un grupo alquileo de C₂-C₄, para obtener el ácido de fórmula II:

Los compuestos de fórmula III:

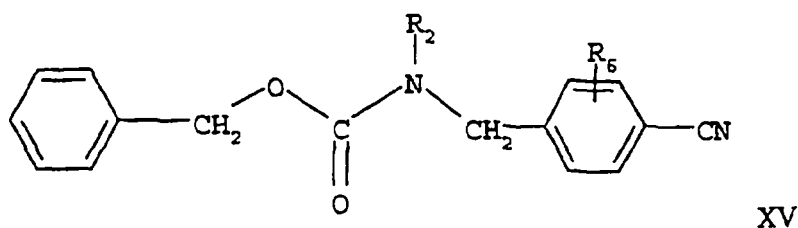


pueden obtenerse de acuerdo con un procedimiento que consiste en:

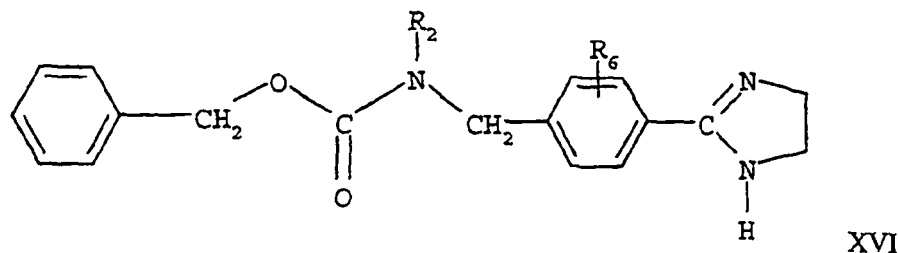
1) hacer reaccionar a una amina de fórmula



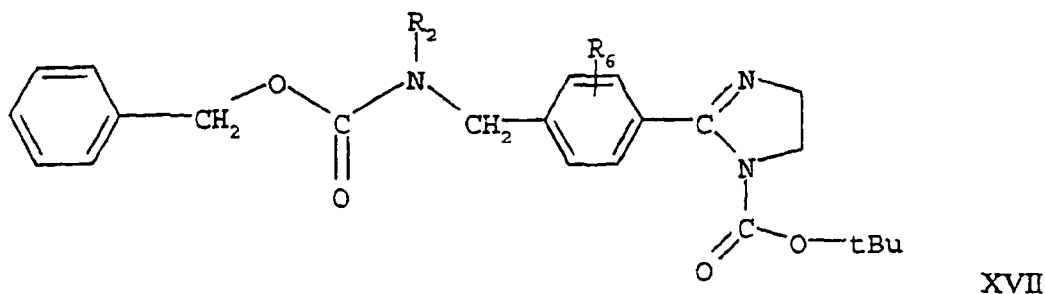
con cloroformiato de bencilo, en un disolvente tal como por ejemplo diclorometano y en presencia de una base aprótica para obtener el compuesto de fórmula:



2) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XV anterior con etilendiamina, para obtener el compuesto de fórmula:

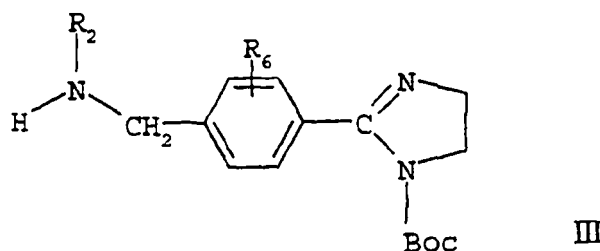


3) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XVI con dicarbonato de di-*tert*-butilo, en un disolvente y en presencia de una base aprótica, para obtener el producto de fórmula:



4) realizar una desprotección parcial del compuesto de fórmula XVII, por hidrogenación catalítica por ejemplo en presencia de carbono paladiado, para obtener la amina esperada de fórmula III

en la que R⁵ es el grupo protector Boc



La invención se entenderá mejor con la lectura de los ejemplos de preparación así como de los resultados de ensayos farmacológicos realizados con compuestos de acuerdo con la invención.

Entre las abreviaturas utilizadas en las siguientes descripciones, M significa mol, mM significa milimol (10^{-3} moles). DCM significa diclorometano y DMSO significa dimetilsulfóxido.

Preparación I

Éster fenilmetílico del ácido [(4-cianofenil)metil]metilcarbámico

Se prepara una mezcla de 7 g (47,9 mM) de [(4-cianofenil)metil]metanamina en 60 ml de DCM y se añaden 5,8 g (57,5 mM) de trietilamina. La mezcla se enfría a 0°C y se añade gota a gota una solución de 9,8 g (57,5 mM) de clorofornato de bencilo en 20 ml de DCM. La mezcla se agita a continuación durante 20 horas a temperatura ambiente y después se lava con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, y después con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/acetato de etilo (95/5; v/v). De este modo se obtienen 11,4 g del producto esperado en forma de un aceite (rendimiento = 87%).

$$n_D^{22} = 1,564$$

ES 2 325 154 T3

Preparación II

Éster fenilmetílico del ácido [4,(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbámico

5 Se prepara una mezcla de 11,3 g (40 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación I en 40 ml de etilendiamina y se añaden 0,64 g (20 mM) de flor de azufre. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 100°C y después se enfría. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco (95/5/0,05; v/v/v). De este modo se obtienen 11 g del
10 producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 84°C

15 Preparación III

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

20 Se prepara una solución de 3,22 g (10 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación II en 45 ml de DCM, y se añaden 1,34 g (11 mM) de N,N-dimetilaminopiridina, y después, gota a gota, una solución de 2,4 g (11 mM) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 45 ml de DCM. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se lava con ayuda de una solución de ácido clorhídrico 0,5 N, y después con agua. La fase orgánica
25 se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter isopropílico y después se filtra y se seca. De este modo se obtienen 4 g del producto esperado en forma de finos cristales blancos (rendimiento = 94%).

P. f. = 124°C

30

Preparación IV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[(metilamino)metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

35 Se prepara una mezcla de 4,23 g (10 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación III en 80 ml de metanol y se añaden 0,4 g de carbono paladiado (al 10% de Pd). La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 2 horas. El catalizador se elimina por filtración y después el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda
40 de una mezcla de diclorometano/metanol/amoniaco (90/10/0,1 v/v/v). De este modo se obtienen 2,5 g del producto esperado en forma de un sólido color blanco roto (rendimiento = 90%).

P. f. = 65°C

45

Preparación V

N-metil-2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonamida

50 Se prepara una suspensión de 2,55 g (37,8 mM) de clorhidrato de metanamina en 120 ml de diclorometano (DCM) y se añaden 7,5 g de cloruro de 2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonilo en solución en 30 ml de DCM y 10,5 ml de trietilamina; la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente y después se lava con una solución de ácido clorhídrico 1 N, con una solución de bicarbonato de sodio, y después con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a presión reducida. El residuo sólido obtenido
55 se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (8/2, v/v). De este modo se obtienen 6,2 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 85%).

P. f. = 118°C

60

Preparación VI

Éster etílico del ácido 5-[[2,4-dicloro-3-metilfenil]sulfonil]metilamino]pentanoico

65 Se prepara una solución de 1 g (3,9 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación V en 30 ml de dimetilformamida y después se añaden 1,63 g (11,8 mM) de carbonato de potasio y después 987 mg (4,7 mM) de 5-bromopentanoato de etilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, y después se le

ES 2 325 154 T3

añade agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua varias veces y después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 1,5 g del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,83 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 4,04 (c, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 2,28 (t, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,17 (t, 3H).

Preparación VII

10

Ácido 5-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]pentanoico.

- 15 Se prepara una solución de 1,45 g (3,79 mM) del éster obtenido de acuerdo con la preparación VI en 15 ml de tetrahidrofurano (THF) y se añaden 320 mg (7,56 mM) de litina y 30 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. El THF de desecha a presión reducida y a la fase acuosa residual se le añaden 50 ml de agua, se acidifica con ayuda de una solución de ácido clorhídrico N, y después se extrae con ayuda de acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 1,3 g del ácido esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 97%).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,0 (s ancho, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 3,20 (t, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 1,49 (m, 4H).

Preparación VIII

25

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[5-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico.

- 30 Se prepara una solución de 200 mg (0,565 mM) del ácido obtenido de acuerdo con la preparación VII, en 15 ml de diclorometano, y después se añaden 120 mg de EDCI y 90 mg de HOAT. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añaden 163 mg (0,565 mM) de la amina obtenida de acuerdo con la preparación IV, en solución en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, y después se diluye con 40 ml de diclorometano. Esta fase orgánica se lava con agua y después se seca y se concentra a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (98/2, v/v). De este modo se obtienen 260 mg del compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 73%).

- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,80 (t, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,52 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,38 (m, 2H); 2,30 (m, 4H); 1,17 (s, 9R).

Ejemplo 1

- 45 *Trifluoroacetato de 5-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida*

- 50 Se prepara una mezcla de 240 mg del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación VIII, 5 ml de ácido trifluoroacético, 5 ml de diclorometano y 41 mg de anisol y se mantiene esta mezcla en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se desechan a presión reducida una primera vez, y después una segunda vez en presencia de tolueno. El aceite residual se agita con éter isopropílico que a continuación se elimina. El residuo oleoso se resuspende con agua pura. La solución se filtra y el filtrado se liofiliza. De este modo se obtienen 240 mg del producto esperado en forma de un sólido algodonoso blanco (rendimiento = 97%).

- 55 P. f. = 83°C

Operando de forma análoga a la preparación VI, se obtienen los siguientes compuestos:

60

Preparación IX

Éster etílico del ácido 4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]butanoico (no aislado)

65

ES 2 325 154 T3

Preparación X

Éster etílico de N-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]-N-metil-β-alanina

5 (aceite incoloro, rendimiento = 43%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,83 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 4,04 (c, 2H); 3,46 (t, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 2,5 (s, 3H); 1,17 (t, 3H).

10

Preparación XI

Éster etílico del ácido 4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilaminol-(2E)-2-butenico

15 (sólido blanco, rendimiento = 53%)

P. f. = 90°C

20

Operando de forma análoga a la preparación VII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación XII

25

Ácido 4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]butanoico

(sólido blanco, rendimiento cuantitativo)

30

P. f. = 104°C

Preparación XIII

35

N-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]-N-metil-β-alanina

(sólido blanco, rendimiento = 98%).

P. f. = 119°C

40

Preparación XIV

45

Ácido 4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-(2E)-2-butenico

(sólido blanco, rendimiento = 47%).

P. f. = 160°C

50

Operando de forma análoga a la preparación VIII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación XV

55

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxobutil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

60 (aceite, rendimiento = 34%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,95 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 4,52 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,22 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,49 (s, 3H); 2,24 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,17 (s, 9H).

65

Preparación XVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(espuma cruda, rendimiento = 55%)

P. f. = 50°C

Preparación XVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 74%)

P. f. = 65°C

Operando de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen los 3 compuestos siguientes:

Ejemplo 2

Trifluoroacetato de 4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-butanamida

(sólido blanco, rendimiento = 92%)

P. f. = 90°C

Ejemplo 3

Trifluoroacetato de 3-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 87%)

P. f. = 65°C

Ejemplo 4

Trifluoroacetato de 4-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-(2E)-2-butenamida

Preparación XXV

Éster etílico del ácido 4-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]butanoico

(aceite amarillo, rendimiento = 69%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,93 (m, 2H); 7,57 (t, 1H); 4,03 (c, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,29 (t, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,17(t, 3H).

Preparación XXVI

Éster etílico del ácido 5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]pentanoico

(no aislado)

ES 2 325 154 T3

Preparación XXVII

Éster etílico del ácido 4-[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-(2E)-2-butenóico

5 (sólido blanco, rendimiento = 72%)

P. f. = 98°C

10 Preparación XXVIII

Éster etílico del ácido 5-[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]pentanoico

15 (no aislado)

Preparación XXIX

20 *Éster etílico del ácido 4-[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-(2E)-2-butenóico*

(sólido blanco, rendimiento = 81%)

P. f. = 84°C

25

Preparación XXX

Éster etílico del ácido 5-[metil(1-naftalenilsulfonyl)amino]pentanoico

30

(aceite incoloro, rendimiento = 93%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,58 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,08 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 4,04 (c, 2H); 3,16 (t, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,25 (t, 2H); 1,45 (m, 4H); 1,16 (t, 3H).

35

Preparación XXXI

40 *Éster etílico del ácido 4-[metil(1-naftalenilsulfonyl)amino]-(2E)-2-butenóico*

(sólido blanco, rendimiento = 54%)

P. f. = 75°C

45

Operando de forma análoga a la preparación VII, se obtienen los siguientes compuestos:

50 Preparación XXXII

Ácido 5-[[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]pentanoico

(sólido blanco, rendimiento = 75%)

55

P. f. = 120°C

Preparación XXXIII

60

(sólido blanco, rendimiento = 100%)

P. f. = 55°C

65

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación V, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación XVIII

2-cloro-*N*-metil-bencenosulfonamida

(aceite amarillo, rendimiento = 94%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (d, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,54 (t, 1H); 2,47 (s, 3H).

Preparación XIX

2,3-dicloro-*N*-metilbencenosulfonamida

(sólido crudo, rendimiento = 76%)

P. f. = 126°C

Preparación XX

2,6-dicloro-*N*-metilbencenosulfonamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 110°C

Preparación XXI

N-metil-1-naftalenosulfonamida

(sólido beige, rendimiento = 94%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8,63 (m, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,72 (c, 1H); 7,66 (m, 3H); 2,42 (d, 3H).

Operando de forma análoga a la preparación VI, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación XXII

Ester etílico del ácido 5-[[2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]-pentanoico

(no aislado)

Preparación XXIII

Éster etílico del ácido 4-[[2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]-(2*E*)-2-butenoico

(aceite incoloro, rendimiento = 78%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (d, 1H); 7,71 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 6,79 (m, 1H); 6,04 (d, 1H); 4,08 (d, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,80 (s, 3H).

Preparación XXIV

Éster etílico de *N*-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-*N*-metil- β -alanina

(aceite, rendimiento = 74%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,94 (m, 2H); 7,57 (m, 1H); 4,02 (c, 2H); 3,48 (t, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,17 (t, 3H).

ES 2 325 154 T3

Ácido 4-[[*(2-clorofenil)sulfonyl*metilamino]-(2*E*)-2-butenoico

(sólido blanco, rendimiento = 50%)

5 P. f. = 136°C

Preparación XXXIV

10 *N*-[[*(2,3-diclorofenil)sulfonyl*]-*N*-metil-β-alanina

(sólido blanco, rendimiento = 74%)

P. f. = 141°C

15

Preparación XXXV

20 Ácido 4-[[*(2,3-diclorofenil)sulfonyl*metilamino]butanoico

(sólido blanco, rendimiento = 78%)

P. f. = 114°C

25

Preparación XXXVI

Ácido 5-[[*(2,3-diclorofenil)sulfonyl*metilamino]pentanoico

30

(aceite incoloro, rendimiento = 63%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 12,0 (s ancho, 1H); 7,94 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 3,25 (t, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,24 (t, 2H); 1,50 (m, 4H).

35

Preparación XXXVII

Ácido 4-[[*(2,3-diclorofenil)sulfonyl*metilaminol]-(2*E*)-2-butenoico

40

(aceite incoloro, rendimiento = 60%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,96 (m, 2H); 7,58 (t, 1H); 6,58 (m, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,04 (d, 2H); 2,81 (s, 3H).

45

Preparación XXXVIII

Ácido 5-[[*(2,6-diclorofenil)sulfonyl*metilamino]pentanoico

50

(sólido blanco crudo, rendimiento = 59%)

P. f. = 105°C

55 Preparación XXXIX

Ácido 4-[[*(2,6-diclorofenil)sulfonyl*metilamino]-(2*E*)-2-butenoico

60

(sólido blanco, rendimiento = 48%)

P. f. = 158°C

65

Preparación XL

Ácido 5-[metil(1-naftalenilsulfonil)amino]pentanoico

5 (aceite incoloro, rendimiento = 74%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,0 (s ancho, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,25 (m, 2H); 8,08 (m, 3H); 3,16 (t, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,20 (t, 2H); 1,48 (m, 4H).

10

Preparación XLI

Ácido 4-[metil(1-naftalenilsulfonil)amino]-(2E)-2-butenico

15 (sólido blanco, rendimiento = 38%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 12,5 (s ancho, 1H); 8,60 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,13 (m, 2H); 7,75 (m, 3H); 6,64 (m, 1H); 5,90 (d, 1H); 4,03 (d, 2H); 2,78 (s, 3H).

20

Operando de forma análoga a la preparación VIII, se obtienen los siguientes compuestos:

25 Preparación XLII

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[5-[(2-clorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

30 (aceite, rendimiento = 65%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,97 (t, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,36 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,17 (d, 9H).

35

Preparación XLIII

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2-clorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

40

(pasta incolora, rendimiento = 82%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,03 (t, 1H); 7,67 (m, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,60 (d, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,84 (m, 4H); 2,88 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

45

Preparación XLIV

50 *Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(sólido blanco, rendimiento = 42%)

55 P. f. = 65°C

Preparación XLV

60 *Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]metilamino]-1-oxobutil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(sólido blanco, rendimiento = 68%)

65 P. f. = 50°C

ES 2 325 154 T3

Preparación XLVI

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[5-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 47%)

P. f. = 50°C

Preparación XLVII

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(pasta blanca, rendimiento = 69%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,02 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,70 (d, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,82 (m, 4H); 2,86 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación XLVIII

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[5-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite, rendimiento = 51%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,67 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,23 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 2,39 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación IL

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 70%)

P. f. = 70°C

Preparación L

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[5-[metil[(1-naftalenil)sulfonyl]amino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 70%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,60 (m, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,07 (m, 2H); 7,65 (m, 3H); 7,43 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 4,53 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,17 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 2,35 (m, 2H); 1,48 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación LI

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[metil[(1-naftalenil)sulfonyl]amino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(pasta incolora, rendimiento = 79%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,60 (t, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,13 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,16 (m, 2H); 6,55 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,84 (m, 4H); 2,70 (m, 6H); 1,16 (d, 9H).

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 5

Trifluoroacetato de 5-[[[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 98%)

P. f. = 60°C

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido blanco, rendimiento = 90%)

P. f. = 72°C

Ejemplo 7

Trifluoroacetato de 3-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 84%)

P. f. = 60°C

Ejemplo 8

Trifluoroacetato de 4-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-butanamida

(sólido blanco, rendimiento = 91%)

P. f. = 62°C

Ejemplo 9

Trifluoroacetato de 5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 80%)

P. f. = 64°C

Ejemplo 10

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido blanco, rendimiento = 94%)

P. f. = 66°C

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 11

Trifluoroacetato de 5-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido crudo, rendimiento = 65%)

P. f. = 50°C

Ejemplo 12

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido beige, rendimiento = 98%)

P. f. = 83°C

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de 5-[metil[(1-naftalenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 97%)

RMN 1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,5 (d, 2H); 8,60 (t, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,09 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,70 (m, 3H); 7,45 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,40 (m, 2H); 1,52 (m, 4H).

Ejemplo 14

Trifluoroacetato de (2E)-4-[metil[(1-naftalenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido beige, rendimiento = 99%)

P. f. = 77°C

Operando de forma análoga a la preparación V, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación LII

2-cloro-N-ciclopropil-bencenosulfonamida

(sólido blanco, rendimiento = 82%)

P. f. = 117°C

Preparación LIII

N-ciclopropil-2,3-dicloro-bencenosulfonamida

(sólido crudo, rendimiento = 50%)

P. f. = 140°C

Preparación LIV

N-ciclopropil-2,6-dicloro-bencenosulfonamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 76°C

Preparación LV

2,3-dicloro-N-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

5 (sólido blanco, rendimiento = 93%)

P. f. = 131°C

10 Preparación LVI

2,6-dicloro-N-(1-metiletil)-bencenosulfonamida

15 (sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 105°C

Preparación LVII

20

N-(2-amino-2-oxoetil)-2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonamida

(aceite, rendimiento = 95%)

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,04 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 3,50 (s, 2H); 2,48 (s, 3H).

Preparación LVIII

30

N-(3-amino-3-oxopropil)-2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonamida

(sólido blanco, rendimiento = 81%)

35 P. f. = 163°C

Preparación LIX

40 *2,3-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-bencenosulfonamida*

(sólido crudo, rendimiento = 76%)

P. f. = 107°C

45

Preparación LX

2,6-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)-bencenosulfonamida

50

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 106°C

55

Preparación LXI

2,4-dicloro-3-metil-N-(2-feniletil)-bencenosulfonamida

60 (sólido blanco, rendimiento = 81%)

P. f. = 75°C

65

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación VI, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación LXII

5 *Éster etílico del ácido 5-[[(2-clorofenil)sulfonyl]cyclopropylamino]pentanoic*

(sólido blanco, rendimiento = 82%)

P. f. = 117°C

Preparación LXIII

15 *Éster etílico del ácido 5-[cyclopropyl[(2,3-dichlorophenyl)sulfonyl]amino]pentanoic*

(aceite amarillo, rendimiento = 98%)

20 RMN ¹H (250 MHz, DMSO₃) δ: 8,00 (m, 2H); 7,58 (t, 1H); 4,05 (c, 2H); 3,42 (t, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,33 (t, 2H); 1,59 (m, 4H); 1,18 (t, 3H); 0,60 (m, 2H); 0,40 (m, 2H).

Preparación LXIV

25 *Éster etílico del ácido 5-[cyclopropyl[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]amino]pentanoic*

(no aislado)

Preparación LXV

30 *Éster etílico del ácido 5-[[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl](1-methylethyl)amino]pentanoic*

(no aislado)

Preparación LXVI

40 *Éster etílico del ácido 5-[(2-amino-2-oxoethyl)[(2,4-dichloro-3-methylphenyl)sulfonyl]amino]pentanoic*

(aceite amarillo, rendimiento = 95%)

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,91 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,15 (t, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,20 (m, 3H); 1,17 (t, 3H).

Preparación LXVII

50 *Éster etílico del ácido 5-[(3-amino-3-oxopropyl)[(2,4-dichlorophenyl)sulfonyl]amino]pentanoic*

(aceite incoloro, rendimiento = 99%)

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,84 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,22 (t, 2H); 1,44 (m, 4H); 1,17 (t, 3H).

Operando de forma análoga a la preparación VI pero sustituyendo el éster etílico bromado por un éster *t*-butílico yodado, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación LXVIII

60 *Éster 1,1-dimethylethyl del ácido [2-[[(2-clorofenil)sulfonyl]cyclopropylamino]ethoxy]acetic*

(aceite amarillo, rendimiento = 52%)

65 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,00 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,57 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 3,69 (t, 2H); 3,52 (t, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,43 (s, 9H); 0,56 (m, 2H); 0,45 (m, 2H).

Preparación LXIX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acético

5 (aceite incoloro, rendimiento = 78%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,00 (m, 2H); 7,60 (t, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,69 (t, 2H); 3,56 (t, 2H); 2,56 (m, 1H); 1,42 (s, 9H); 0,60 (m, 2H); 0,50 (m, 2H).

10

Preparación LXX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acético

15 (sólido crudo, rendimiento = 40%)

P. f. = 76°C

20 Preparación LXXI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl](2-feniletil)amino]etoxi]acético

25 (aceite incoloro, rendimiento = 77%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,86 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,17 (m, 6H); 3,94 (s, 2H); 3,56 (m, 6H); 2,80 (m, 2H); 2,44 (d, 3H); 1,42 (s, 9H).

30 Operando de forma análoga a la preparación VIII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación LXXII

35 *Ácido 5-[[[(2-clorofenil)sulfonyl]ciclopropilamino]pentanoico*

(sólido blanco, rendimiento = 86%)

P. f. = 104°C

40

Preparación LXXIII

Ácido 5-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]pentanoico

45 (sólido crudo, rendimiento = 79%)

P. f. = 115°C

50 Preparación LXXIV

Ácido 5-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]pentanoico

55 (sólido amarillo, rendimiento = 53%)

P. f. = 146°C

60 Preparación LXXV

Ácido 5-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl](1-metiletil)amino]pentanoico

(aceite, rendimiento = 36%)

65

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,0 (s ancho, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,97 (t, 2H); 2,17 (t, 2H); 1,48 (m, 4H); 1,06 (d, 6H).

ES 2 325 154 T3

Preparación LXXVI

Ácido 5-[(2-amino-2-oxoetil)[(2,4-dicloro-3-metilfenil) sulfonyl]amino]pentanoico

5 (sólido blanco, rendimiento = 63%)

P. f. = 160°C

10 Preparación LXXVII

Ácido 5-[(3-amino-3-oxopropil)[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]amino]pentanoico

15 (sólido blanco, rendimiento = 93%)

P. f. = 161°C

20 Preparación LXXVIII

Ácido [2-[(2-clorofenil)sulfonyl]ciclopropilamino]etoxilacético

25 Se prepara una solución de 210 mg (0,5 mM) del éster obtenido de acuerdo con la preparación LXVIII en 10 ml de diclorometano, se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético y se mantiene esta mezcla de reacción en agitación durante 16 horas, a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra a continuación a presión reducida, se resuspende en 30 ml de tolueno y se concentra de nuevo a presión reducida. El residuo cristaliza durante el secado. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

30 P. f. = 115°C

Operando de forma análoga a la preparación LXXVIII, se obtienen los siguientes compuestos:

35 Preparación LXXIX

Ácido [2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acético

40 (sólido amarillo, rendimiento = 99%)

P. f. = 96°C

45 Preparación LXXX

Ácido [2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acético

50 (sólido blanco, rendimiento = 88%)

P. f. = 98°C

55 Preparación LXXXI

Ácido [2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl](2-feniletil)amino]etoxi]acético

(aceite amarillo, rendimiento = 77%)

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,0 (s ancho, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,15 (m, 5H); 3,91 (s, 2H); 3,56 (m, 6H); 2,81 (t, 2H); 2,43 (s, 3H).

65

ES 2 325 154 T3

Preparación LXXXII

N-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]-N-metil-β-alanina

- 5 Se prepara una solución de 480 mg (2 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XX en 7 ml de dimetilformamida y se añaden 120 mg (4 mM) de hidruro de sodio al 80% en aceite. La mezcla se agita 2 minutos a temperatura ambiente y después se añaden 306 mg (2 mM) de ácido 3-bromopropanoico. El medio de reacción se mantiene en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, y después 20 horas a 70°C. Después del enfriamiento, la mezcla se hidroliza en 50 ml de agua helada. Esta fase acuosa se extrae con acetato de etilo, y después se acidifica a pH 2 con ayuda de ácido clorhídrico N y se extrae con acetato de etilo. Esta última fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato de sodio, y después se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el ácido esperado en forma de un sólido blanco amorfo (rendimiento = 70%).

P. f. = 115°C

15

Operando de forma análoga a la preparación LXXXII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación LXXXIII

- 20 *N-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-N-metil-β-alanina*

(sólido blanco, rendimiento = 70%)

P. f. = 115°C

25

Preparación LXXXIV

N-ciclopropil-N-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]-β-alanina

30

(sólido crudo, rendimiento = 55%)

P. f. = 190°C

35

Preparación LXXXV

N-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-N-(1-metiletil)-β-alanina

40

(sólido crudo, rendimiento = 47%)

P. f. = 115°C

45

Preparación LXXXVI

N-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]-N-(1-metiletil)-β-alanina

(sólido blanco, rendimiento = 53%)

50

P. f. = 138°C

Preparación LXXXVII

- 55 *N-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-β-alanina*

(sólido crudo, rendimiento = 92%)

P. f. = 125°C

60

Preparación LXXXVIII

N-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-β-alanina

65

(sólido blanco, rendimiento = 77%)

P. f. = 100°C

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación V, se obtiene el siguiente compuesto:

Preparación LXXXIX

5 *N*-metil-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 107°C

10

Preparación XC

15 *2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonamida*

15

Se prepara una solución de 5 g (16,8 mM) de 2,4-dicloro-*N*-(1,1-dimetiletil-3-metilbencenosulfonamida en 100 ml de diclorometano y se añaden 50 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 10 N y se mantiene en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra a continuación a presión reducida. El residuo sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo por medio de una mezcla de tolueno-acetato de etilo (9/1 v/v). De este modo se obtienen 3,74 g del producto esperado (rendimiento = 92%).

20

P. f. = 210°C

25

Operando de forma análoga a la preparación VI, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación XCI

30 *Éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2E)-4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-2-butenico*

(aceite amarillo, rendimiento = 44%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 6,66 (dt, 1H); 5,88 (dt, 1H); 4,07 (dd, 2H); 2,84 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

35

Preparación XCII

40 *Éster 1,1-dimetiletilico del ácido (2E)-4-[[2,4-dicloro-3-metilfenil]sulfonyl]amino]-2-butenico*

(aceite amarillo, rendimiento = 20%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,33 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 6,49 (dt, 1H); 5,69 (dt, 1H); 3,70 (dd, 2H); 2,48 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

45

Operando de forma análoga a la preparación LXXIII, se obtienen los siguientes compuestos:

50

Preparación XCIII

Ácido (2E)-4-[[2,4-dicloro-3-metilfenil]sulfonyl]amino]-2-butenico

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

55

P. f. = 154°C

60 Preparación XCIV

Ácido 4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-2-butenico

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

65

P. f. = 184°C

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación VIII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación XCV

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[5-[(2-clorofenil)sulfonyl]cyclopropylamino]-1-oxopentyl]methylamino]methyl]phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylic acid

(sólido amorfo, rendimiento = 84%)

P. f. = 50°C

Preparación XCVI

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[5-[cyclopropyl[(2,3-dichlorophenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]methylamino]methyl]phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylic acid

(aceite incoloro; rendimiento = 65%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,97 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,18 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,46 (m, 3H); 1,60 (m, 4H); 1,17 (s, 9H); 0,59 (m, 2H); 0,42 (m, 2H).

Preparación XCVII

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[S-[cyclopropyl[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]methylamino]methyl]phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylic acid

(sólido amorfo, rendimiento = 59%)

P. f. = 50°C

Preparación XCVIII

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[5-[(2,6-dichlorophenyl)sulfonyl](1-methyl)amino]-1-oxopentyl]methylamino]methyl]phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylic acid

(sólido blanco, rendimiento = 69%)

P. f. = 50°C

Preparación IC

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[5-[(2-amino-2-oxoethyl)(2,4-dichloro-3-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]methylamino]methyl]phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylic acid

(sólido blanco, rendimiento = 69%)

P. f. = 70°C

Preparación C

Éster 1,1-dimetileílico del ácido 2-[4-[[[5-[(3-amino-3-oxopropyl)(2,4-dichloro-3-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]methylamino]methyl]phenyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-carboxylic acid

(sólido blanco, rendimiento = 76%)

P. f. = 80°C

ES 2 325 154 T3

Preparación CI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl](1-metiletil)amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 55%)

P. f. = 60°C

Preparación CII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl](1-metiletil)amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 54%)

P. f. = 55°C

Preparación CIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2-clorofenil)sulfonyl]ciclopropilamino]etoxilacetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido amorfo, rendimiento = 96%)

P. f. = 50°C

Preparación CIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 56%)

P. f. = 62°C

Preparación CV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido amorfo, rendimiento = 64%)

P. f. = 55°C

Preparación CVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl](2-feniletil)amino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 63%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,87 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,20 (m, 6H); 4,52 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,60 (m, 6H); 2,83 (s, 3H); 2,77 (t, 2H); 2,48 (d, 3H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 60%)

P. f. = 55°C

Preparación CVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 64%)

P. f. = 60°C

Preparación CIX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 63%)

P. f. = 64°C

Preparación CX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl](2,2,2-trifluoroetil)amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 33%)

P. f. = 55°C

Preparación CXI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[3-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl](2,2,2-trifluoroetil)amino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 36%)

P. f. = 50°C

Preparación CXII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[metil[(2E)-4-[metil[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-1-oxo-2-butenil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 62%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,17 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,62 (d, 2H); 4,05 (dd, 2H); 3,83 (m, 4H); 2,86 (m, 6H); 1,17 (m, 9H).

ES 2 325 154 T3

Preparación CXIII

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]amino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 50%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,31 (s, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,44 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 6,50 (m, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 2,82 (d, 3H); 2,47 (m, 3H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 15

Trifluoroacetato de 5-[(2-clorofenil)sulfonyl]ciclopropilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 84%)

P. f. = 55°C

Ejemplo 16

Trifluoroacetato de 5-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido crudo, rendimiento = 99%)

P. f. = 70°C

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de 5-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 86%)

P. f. = 60°C

Ejemplo 18

Trifluoroacetato de 5-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl](1-metiletil)amino]-N-[[4-(4,5-dihidro, 1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 98%)

P. f. = 60°C

Ejemplo 19

Trifluoroacetato de 5-[(2-amino-2-oxoetil)[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 90°C

Ejemplo 20

Trifluoroacetato de 5-[(3-amino-3-oxopropil)[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 95%)

P. f. = 85°C

Ejemplo 21

Trifluoroacetato de 3-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl](1-metiletil)amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 73%)

P. f. = 92°C

Ejemplo 22

Trifluoroacetato de 3-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl](1-metiletil)amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 73%)

P. f. = 75°C

Ejemplo 23

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[(2-clorofenil)sulfonyl]ciclopropilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 71%)

P. f. = 52°C

Ejemplo 24

Trifluoroacetato de 2-[2-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 97%)

P. f. = 65°C

Ejemplo 25

Trifluoroacetato de 2-[2-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 60°C

Ejemplo 26

Trifluoroacetato de 2-[2-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl](2-feniletil)amino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 81%)

P. f. = 85°C

Ejemplo 27

Trifluoroacetato de 3-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 73%)

P. f. = 75°C

Ejemplo 28

Trifluoroacetato de 3-[ciclopropil[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 86%)

P. f. = 80°C

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de 3-[ciclopropil[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 84%)

P. f. = 65°C

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de 3-[(2,2,2-trifluoroetil)[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 90%)

P. f. = 88°C

Ejemplo 31

Trifluoroacetato de 3-[(2,2,2-trifluoroetil)[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-propanamida

(sólido blanco, rendimiento = 80%)

P. f. = 80°C

Ejemplo 32

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-(2E)-2-butenamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%)

P. f. = 50°C

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 4-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]amino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-(2E)-2-butenamida

(sólido blanco, rendimiento = 62%).

P. f. = 99°C

Preparación CXIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(4-cianofenil)metil]metilcarbámico

Se prepara una solución de 1,94 g (13 mM) de [(4-cianofenil)metil]-metanamina en 100 ml de diclorometano y se añaden 1,78 g (14,6 mM) de 4-dimetilaminopiridina, y después 3,19 g (14,6 mM) de dicarbonato de di-*t*-butilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución de ácido cítrico, y después con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de tolueno/isopropanol (9/1, v/v). De este modo se obtienen 2,91 g del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 82%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,82 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 4,45 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

Preparación CXV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [[4-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbámico

Operando de forma análoga a la preparación II, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXIV y de 1,2-diamino-2-metilpropano, se obtiene el producto esperado en forma de aceite incoloro con un rendimiento del 82%.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,78 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,76 (s, 3H); 1,39 (s, 9H); 1,23 (s, 6H).

Preparación CXVI

Diclorhidrato de 4-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-N-metil-bencenometanamina

Se prepara una solución de 1,585 g (5 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXV en 80 ml de acetato de etilo y se añaden lentamente 24 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El precipitado se separa por filtración y después se lava con acetato de etilo y después éter etílico, y después se seca en medio anhidro. De este modo se obtienen 1,33 g del producto esperado (rendimiento = 92%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,73 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 3,65 (s, 2H); 3,35 (s, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,22 (s, 6H).

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXVI, se obtiene el siguiente compuesto:

Ejemplo 34

5-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(5,5-dimetil-1,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 38%)

P. f. = 104°C

Ejemplo 35

Clorhidrato de 5-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

Se prepara una solución de 62,6 mg (0,113 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 34 en 10 ml de metanol y se añaden 225 µl de una solución de ácido clorhídrico N. Se mezcla en agitación durante 5 minutos y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en 5 ml de agua pura y se liofiliza. De este modo se obtienen 48 mg del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

(rendimiento = 72%)

P. f. = 104°C

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación V, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CXVII

2,4-dicloro-3,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

(no aislado)

Preparación CXVIII

2,3-dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida

(aceite incoloro, rendimiento = 71%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8,05 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 4,76 (t, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,04 (d, 3H).

Preparación CXIX

2,3-dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida

(aceite incoloro, rendimiento = 99%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,93 (m, 2H); 7,55 (t, 1H); 3,49 (m, 2H); 3,27 (t, 2H); 2,90 (s, 3H).

Preparación CXX

2,6-dicloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida

(aceite amarillo, rendimiento = 99%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,67 (d, 2H); 7,57 (m, 1H); 4,79 (t, 1H); 3,54 (c, 2H); 3,29 (t, 2H); 2,92 (s, 3H).

Preparación CXXI

2-cloro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida

(aceite, rendimiento = 99%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,95 (d, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 4,79 (t, 1H); 3,53 (c, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,88 (s, 3H).

Preparación CXXII

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

Se prepara una solución de 100 mg (0,335 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXVII en 4 ml de tolueno y se añaden 30 mg (0,111 mM) de cloruro de tetrabutilamonio, y después 4 ml de una solución de sosa al 35%. El medio de reacción se enfría a 10°C y después se añaden 98 mg (0,5 mM) de bromoacetato de *t*-butilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se hidroliza en agua helada. La mezcla obtenida se extrae con tolueno y la fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 87%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,84 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación CXXII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]propoxi]acético

(aceite incoloro, rendimiento = 88%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,05 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,92 (t, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,03 (d, 3H).

Preparación CXXIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(aceite incoloro, rendimiento = 96%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,94 (m, 2H); 7,56 (t, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,94 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

Preparación CXXV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(aceite amarillo, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,67 (d, 2H); 7,55 (m, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,62 (t, 2H); 3,43 (d, 2H); 2,94 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

Preparación CXXVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(aceite, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,98 (d, 1H); 7,67 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

Operando de forma análoga a la preparación VII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CXXVII

Ácido [2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(aceite incoloro, rendimiento = 100%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,5 (s ancho, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 4,02 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 2,91 (s, 3H); 2,51 (s, 3H).

Preparación CXXVIII

Ácido [2-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]propoxi]acético

(aceite incoloro, rendimiento = 81%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,6 (s ancho, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 3,98 (m, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,05 (d, 3H).

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación LXXVIII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CXXIX

5

Ácido [2-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(sólido blanco crudo, rendimiento = 100%).

10

P. f. = 80°C

Preparación CXXX

15

Ácido [2-[[[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(aceite amarillo, rendimiento = 100%).

20

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 12,6 (s ancho, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,55 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,44 (t, 2H); 2,94 (s, 3H).

Preparación CXXXI

25

Ácido [2-[[[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(aceite incoloro, rendimiento = 99%).

30

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 12,5 (s ancho, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,61 (t, 2H); 3,39 (t, 2H); 2,90 (s, 3H).

Preparación CXXXII

35

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido metil[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)fenil]metil]carbámico

Operando de forma análoga a la preparación CXV, a partir de 1,3-propanodiamina, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 30%.

40

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,75 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,47 (t, 4H); 2,79 (s, 3H); 1,90 (m, 2H); 1,40 (s, 9H).

45

Preparación CXXXIII

Diclorhidrato de N-metil-4-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-bencenometanamina

Operando de forma análoga a la preparación CXVI, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 100%).

50

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,23 (s, 2H); 9,73 (s ancho, 2H); 7,83 (m, 4H); 4,20 (t, 2H); 3,50 (s, 4H); 2,51 (m, 3H); 1,95 (m, 2H).

55

Preparación CXXXIV

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido [[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbámico

60

Operando de forma análoga a la preparación CXV, a partir de 1,2-propanodiamina, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 74%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,49 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 4,4 (s, 2H); 3,68 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,70 (s, 3H); 1,40 (s, 9H).

65

ES 2 325 154 T3

Preparación CXXXV

Diclorhidrato de N-metil-4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)benzenometanamina

5 Operando de forma análoga a la preparación CXVI, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite beige (rendimiento = 100%).

10 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,44 (s, 1H); 9,13 (s, 2H); 7,74 (m, 4H); 4,26 (s, 2H); 4,08 (m, 2H); 3,92 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,61 (s, 3H).

Preparación CXXXVI

4-ciano-2-fluoro-N-metilbenzenometanamina

15 Se enfría 1 ml de una solución de metanamina al 16,5% en etanol con un baño de hielo y se añade gota a gota una solución de 120 mg (0,56 mM) de 4-(bromometil)-3-fluoro-benzonitrilo en 1 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende con acetato de etilo y se lava con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica
20 se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (98/0,05 v/v). De este modo se obtiene la amina esperada en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 49%).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,78 (d, 1H); 7,64 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 2,33 (s, 1H); 2,26 (s, 3H).

Operando de forma análoga a las preparaciones I a IV, se obtienen sucesivamente los siguientes compuestos:

30 Preparación CXXXII

Éster fenilmetílico del ácido [(2-fluoro-4-cianofenil)metil]metilcarbámico

35 (aceite amarillo, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,84 (d, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,36 (m, 8H); 5,16 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 2,91 (s, 3H).

40 Preparación CXXXVIII

Éster fenilmetílico del ácido [[2-fluoro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbámico

(sólido blanco, rendimiento = 70%).

45 P. f. = 90°C

Preparación CXXXIX

50 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[3-fluoro-4-[[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

55 P. f. = 131°C

Preparación CXL

60 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[3-fluoro-4-[(metilamino)metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(aceite amarillo, rendimiento = 81%).

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,44 (t, 1H); 7,23 (m, 3H); 3,84 (m, 4H); 3,69 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,21 (s, 9H).

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación VIII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CCLI

5 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(aceite incolora, rendimiento = 81%).

10 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,87 (t, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,24 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CXLII

15 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]propoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

20 (aceite incoloro, rendimiento = 52%).

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,08 (m, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,30 (m, 2H); 4,49 (d, 2H); 4,05 (d, 2H); 3,98 (m, 1H); 3,84 (m, 4H); 3,49 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 1,18 (s, 1H); 1,04 (t, 3H).

Preparación CXLIII

30 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(aceite incoloro, rendimiento = 73%).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,95 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 7,24 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,91 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CXLIV

40 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[(2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(aceite incoloro, rendimiento = 58%).

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,67 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,66 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 36

50 *2-[2-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-N-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)fenil]metil]acetamida*

(aceite incoloro, rendimiento = 25%).

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,95 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 7,24 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,91 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 37

60 *2-[2-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida*

(aceite amarillo, rendimiento = 25%).

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,84 (t, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,65 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,78 (m, 9H); 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 38

2-[2-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(aceite, rendimiento = 20%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,98 (m, 2H); 7,55 (m, 3H); 7,34 (m, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,60 (m, 8H); 2,80 (m, 9H).

Preparación CXLV

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 46%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,97 (t, 1H); 7,65 (m, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,24 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,63 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CXLVI

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]-3-fluorofenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 46%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,94 (m, 2H); 7,55 (dd, 1H); 7,26 (m, 3H); 4,56 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,61 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 1,20 (s, 9H).

Operando de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 98%).

P. f. = 75°C

Ejemplo 40

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 96%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 41

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,6-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 96%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 42

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 43

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[2-fluoro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 87%).

P. f. = 80°C

Operando de forma análoga a la preparación CXVI a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXLII, se obtiene el siguiente compuesto:

Ejemplo 44

Clorhidrato de 2-[2-[[2-(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]propoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 85%).

P. f. = 104°C

Ejemplo 45

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(2,3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-N-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)fenil]metil]acetamida

Se prepara una solución de 40 mg (0,075 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 36 en 10 ml de metanol y se añaden 5,9 µl de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita 15 minutos a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en 3 ml de agua pura y la solución obtenida se filtra. El filtrado se liofiliza. De este modo se obtienen 35 mg del compuesto esperado en forma de un polvo blanco (rendimiento = 73%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,05 (s ancho, 2H); 7,98 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,56 (m, 4H); 4,59 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,46 (m, 6H); 2,87 (m, 6H); 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 46

Clorhidrato de 2-[2-[[2-(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

Se disuelven 90 mg (0,166 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 37 en 3 ml de metanol y se añade 1 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter etílico. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora; se añaden 10 ml de éter etílico y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en 6 ml de agua pura, la solución obtenida se filtra y después se liofiliza. De este modo se obtienen 95 mg del producto esperado en forma de un sólido blanco cristalizado (rendimiento = 98%).

P. f. = 60°C

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 47

Clorhidrato de 2-[2-[[2-(3-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 46, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 38, Se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 53%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,20 (s, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,70 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 2,90 (m, 6H).

Preparación CXLVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido (2-hidroxietil)metilcarbámico

Operando de forma análoga a la preparación CXIV, a partir de 2-(metilamino)etanol, se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 87%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 4,65 (t, 1H); 3,45 (c, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,38 (s, 9H).

Preparación CXLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]metilamino]etoxi]acético

Operando de forma análoga a la preparación CXXII, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXLVII, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 3,96 (s, 2H); 3,52 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 2,81 (s, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,38 (s, 9H).

Preparación CIL

Trifluoroacetato del ácido [2-(metilamino)etoxi]acético

Operando de forma análoga a la preparación LXXVIII, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CXLVIII, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,50 (s ancho, 1H); 4,09 (s, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,60 (m, 3H).

Preparación CL

Ácido [2-[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]etoxilacético

Se prepara una solución de 25 g (0,101 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CIL, en 400 ml de diclorometano y se añaden a 0°C 35,2 ml (0,25 mM) de trietilamina y después, gota a gota, 15,5 ml de cloroformiato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidroliza en 200 ml de agua helada y 50 ml de ácido clorhídrico N. La fase orgánica separada se lava con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto oleoso se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de tolueno/isopropanol/amoníaco (9/1/0,1 v/v/v). De este modo se obtienen 13,7 g del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 51%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,33 (m, 5H); 5,06 (s, 2H); 4,10 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,49 (m, 2H); 2,90 (d, 3H).

Preparación CLI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-(2,8-dimetil-3,9-dioxo-11-fenil-5,10-dioxa-2,8-diazaundec-1-il)fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CL, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 62%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,42-7,22 (m, 9H); 5,05 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,21 (s, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,88 (m, 6H); 1,17 (s, 9H).

ES 2 325 154 T3

Preparación CLII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-(metilamino)etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la preparación IV, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLI, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento= 91%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,41 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 4,53 (d, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,50 (m, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,63 (m, 2H); 2,26 (d, 3H); 1,1 8 (s, 9H).

Operando de forma análoga a la preparación IV, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLII, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CLIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,02 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,44 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,23 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 2,88 (m, 6H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CLIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[[2-[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 74%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,42 (m, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,15 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,76 (m, 6H); 2,53 (s, 6H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CLV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-diclorofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 70%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,89 (m, 2H); 7,60 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[2,4-dicloro-5-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 43%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,94 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,38 (s, 3H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(espuma blanca, rendimiento = 50%).

P. f. = 60°C

Preparación CLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 55%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,08 (d, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,22 (d, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,18 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLIX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[[2-cloro-3-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 63%).

P. f. = 50°C

Preparación CLX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[[2-cianofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 56%).

P. f. = 60°C

Preparación CLXI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[[metil[[2-[metil[(2,3,4-(triclorofenil)sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 59%).

P. f. = 60°C

Preparación CLXII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[[3-cloro-2-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 57%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,78 (m, 2H); 7,41 (m, 3H); 7,23 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,59 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 2,59 (d, 3H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[2-[[[2-cloro-4-cianofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 51%).

P. f. = 60°C

ES 2 325 154 T3

Preparación CLXIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 47%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,59 (s, 1H); 8,27 (m, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,90 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[[2-[[[(2,6-difluorofenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 49%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,74 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,27 (m, 4H); 4,51 (s, 2H); 4,16 (d, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 2,82 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 63%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,93 (m, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,59 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,78 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[[2-[[[(2,5-diclorotien-3-il)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 30%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,41 (m, 3H); 7,23 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,21 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[(3-metilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 33%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,60 (m, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,22 (d, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,57 (m, 2H); 3,17 (m, 2H); 2,76 (m, 6H); 2,40 (s, 3H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXIX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[(1-naftalenilsulfonil)amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 33%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,60 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,08 (m, 2H); 7,68 (m, 3H); 7,46 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,50 (d, 2H); 4,13 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,59 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,86 (m, 6H); 1,17 (s, 9H).

ES 2 325 154 T3

Preparación CLXX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[[2-[metil[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 66%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,12 (m, 3H); 7,85 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,15 (d, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,81 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXXI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[[2-[[[4-cloro-3-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento 59%).

P. f. = 60°C

Preparación CLXXII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[[2-[[[2,4-difluorofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 64%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,87 (m, 1H); 7,43 (m, 3H); 7,20 (m, 3H); 4,51 (s, 2H); 4,17 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,61 (m, 2H); 3,34 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[[2-[[[3-clorofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 51%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,78 (m, 3H); 7,66 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,19 (d, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,52 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 2,78 (m, 6H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 48

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(sólido fino blanco, rendimiento = 96%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 49

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

(sólido pastoso, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,48 (s ancho, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,79 (s, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,15 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,71 (m, 6H); 2,53 (s, 6H).

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 50

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(4-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 51

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(4-dicloro-5-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido pastoso, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,5 (d, 2H); 7,87 (m, 4H); 7,50 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,10 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 52

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

(pasta amarilla, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,49 (s, 2H); 7,89 (m, 6H); 7,49 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 4,22 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,66 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,90 (m, 6H).

Ejemplo 53

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 54

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(2-cloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 67%).

P. f. = 63°C

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-(2-cianofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 94%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 56

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(2,3,4-triclorofenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 70°C

Ejemplo 57

Trifluoroacetato de 2-[2-[[3-cloro-2-metilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido fino blanco, rendimiento = 74%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 58

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2-cloro-4-cianofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 97%).

P. f. = 64°C

Ejemplo 59

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 85%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,47 (s, 2H); 8,59 (s, 1H); 8,23 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,48 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 2,85 (m, 6H).

Ejemplo 60

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,6-difluorofenil]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(espuma, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,47 (s, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,76 (m, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,27 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,65 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 2,89 (m, 6H).

Ejemplo 61

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

(aceite incoloro, rendimiento = 67%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,51 (s, 2H); 7,91 (t, 4H); 7,59 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,61 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 2,75 (m, 6H).

Ejemplo 62

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,5-diclorotien-3-il]sulfonil]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 63

Trifluoroacetato de *N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-2-[2-[metil[(3-metilfenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

(aceite incoloro, rendimiento = 68%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,48 (s, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,51 (m, 4H); 4,63 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,62 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,76 (m, 6H); 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 64

Trifluoroacetato de *N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-2-[2-[metil(1-naftalenilsulfonyl)amino]etoxi]acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 66°C

Ejemplo 65

Trifluoroacetato de *N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-2-[2-[metil[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 66

Trifluoroacetato de 2-[2-[[4-(4-cloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-*N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 59%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 67

Trifluoroacetato de 2-[2-[[2,4-difluorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-*N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-acetamida

(aceite incoloro, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,51 (s, 2H); 7,88 (m, 3H); 7,53 (m, 3H); 7,29 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,85 (m, 6H).

Ejemplo 68

Trifluoroacetato de 2-[2-[[3-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-*N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-acetamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

Preparación CLXXIV

5-bromo-*N*-[(4-cianofenil)metil]-*N*-metilpentanamida

Se prepara una solución de 30,14 g (0,206 M) de 4-[(metilamino)metil]-benzonitrilo en 500 ml de diclorometano y se añaden 22,9 g (0,227 M) de trietilamina. La mezcla se enfría con ayuda de un baño de hielo y se añade gota a

ES 2 325 154 T3

gota una solución de 41,1 g (0,206 M) de cloruro de 5-bromopentanoílo en 200 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas y después se hidroliza en 300 ml de ácido clorhídrico 1 N frío. La fase orgánica se separa, se lava con agua y después con una solución de bicarbonato de sodio, y después con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración a presión reducida, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 97%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,80 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 4,62 (d, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,81 y 2,50 (s, 3H); 2,41 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,64 (m, 2H).

Preparación CLXXV

N-[(4-cianofenil)metil]-N-metil-5-[metil(fenilmetil)amino]-pentanamida

Se prepara una solución de 62,2 g (0,201 M) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLXXIV en 500 ml de acetonitrilo y se añaden a temperatura ambiente 24,4 g (0,201 M) de N-metil-bencenometanamina, y después 27,8 g (0,201 M) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 8 horas, y después durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a continuación a presión reducida y el residuo de evaporación se resuspende con 300 ml de diclorometano. Esta fase orgánica se lava 2 veces con agua, y después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de diclorometano/metanol (95/5; v/v). De este modo se obtienen 51,7 g del compuesto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 74%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,78 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,26 (m, 5H); 4,60 (d, 2H); 3,40 (d, 2H); 2,75 (d, 3H); 2,32 (m, 4H); 2,05 (d, 3H); 1,50 (m, 4H).

Preparación CLXXVI

Éster fenilmetílico de ácido [5-[(4-cianofenil)metil]metilamino]-5-oxopentil]metilcarbámico,

Se disuelven 51,67 g (0,148 M) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLXXV en 400 ml de diclorometano y se añade progresivamente una solución de 42 ml (0,296 M) de cloroformiato de bencilo en 200 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, y después se hidroliza en 300 ml de ácido clorhídrico 0,5 N frío. La fase orgánica se separa y después se lava con agua hasta la neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Este producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de tolueno/isopropanol (95/5 v/v). De este modo se obtienen 51,6 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 89%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,79 (m, 2H); 7,36 (m, 7H); 5,04 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 2,35 (m, 2H); 1,47 (m, 4H).

Operando de forma análoga a las preparaciones II a IV, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLXXVI, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CLXXVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [5-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilamino]-5-oxopentil]metilcarbámico

(aceite amarillo, rendimiento = 94%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,78 (m, 2H); 7,30 (m, 5H); 7,22 (d, 2H); 6,83 (s ancho, 1H); 5,04 (d, 2H); 4,50 (d, 2H); 3,64 (m, 4H); 3,26 (m, 2H); 2,82 (m, 6H); 2,38 (m, 2H); 1,48 (m, 4H).

Preparación CLXXVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[5-[metil(fenilmetoxi)carbonil]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 95%).

ES 2 325 154 T3

Preparación CLXXXIX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[5-(metilamino)-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite amarillo, rendimiento = 90%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,43 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 2,87 (d, 3H); 2,42 (m, 4H); 2,29 (d, 3H); 1,49 (m, 4H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga a la preparación V, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CLXXX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[5-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 41%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,91 (m, 4H); 7,43 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,21 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 2,36 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,14 (s, 9H).

Preparación CLXXXI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[2,4-dicloro-5-metilfenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(espuma blanca, rendimiento = 53%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,92 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,43 (dd, 2H); 7,20 (dd, 2H); 4,54 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,17 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,39 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 1,52 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CLXXXII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[5-[metil[(3-metilfenil)sulfonil]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 51%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,52 (m, 3H); 7,42 (dd, 2H); 7,21 (dd, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 2,90 (m, 2H); 2,83 (d, 3H); 2,62 (d, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 1,52 (m, 4H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CLXXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[[5-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 20%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,42 (m, 2H); 7,19 (m, 2H); 6,80 (m, 2H); 4,53 (d, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 3,02 (m, 2H); 2,82 (d, 3H); 2,58 (m, 6H); 2,26 (m, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CLXXXIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[5-[metil[(2,3,4-triclorofenil)sulfonil]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 62%)

P. f. = 60°C

Preparación CLXXXV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[5-[metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]-1-oxopentil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico

(sólido blanco, rendimiento = 39%).

P. f. = 60°C

Preparación CLXXXVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[[2,4-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 46%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,94 (m, 2H); 7,63 (m, 1H); 7,43 (dd, 2H); 7,20 (dd, 2H); 4,55 (d, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,17 (m, 2H); 2,83 (m, 6H); 2,37 (m, 2H); 1,49 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CLXXXVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[[2-cloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(aceite incoloro, rendimiento = 65%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,82 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,43 (m, 3H); 7,20 (dd, 2H); 4,54 (d, 2H); 3,86 (m, 4H); 3,18 (m, 2H); 2,84 (m, 6H); 2,48 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 1,51 (m, 4H); 1,18 (s, 9H).

Operando de forma análoga al ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 69

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-5-[metil[[2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]amino]pentanamida

(sólido amorfo, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,50 (d, 2H); 8,02 (m, 1H); 7,92 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 4,66 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,22 (s, 2H); 2,90 (m, 6H); 2,40 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 70

Trifluoroacetato de 5-[[[2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 50°C

Ejemplo 71

Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-5-[metil[(3-metilfenil)sulfonyl]amino]pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,48 (d, 2H); 7,90 (dd, 2H); 7,52 (m, 6H); 4,66 (d, 2H); 4,01 (s, 4H); 2,93 (m, 5H); 2,62 (d, 3H); 2,41 (m, 5H); 1,53 (m, 4H).

Ejemplo 72

Trifluoroacetato de *N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-5-[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]-*N*-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 66%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 73

Trifluoroacetato de *N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-5-[metil[(2,3,4-triclorofenil)sulfonyl]amino]pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 84%).

P. f. = 70°C

Ejemplo 74

Trifluoroacetato de *N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-5-[metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino]pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 79%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 75

Trifluoroacetato de 5-[[4-(2,4-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-*N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 99%).

P. f. = 60°C

Ejemplo 76

Trifluoroacetato de 5-[[4-(2-cloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-*N*-[[4-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)fenil]metil]-*N*-metil-pentanamida

(sólido blanco, rendimiento = 93%).

P. f. = 72°C

Preparación CLXXXVIII

N-[[4-(4-cianofenil)metil]-5-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-*N*-metil-pentanamida

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir de 4-[(metilamino)metil]benzonitrilo, se obtiene el compuesto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 84%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,83 (m, 3H); 7,65 (m, 1H); 7,39 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,50 (s, 3H); 2,38 (m, 2H); 1,53 (m, 4H).

Ejemplo 77

N-[[4-[amino(hidroxiimino)metil]fenil]metil]-5-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-*N*-metil-pentanamida

Se prepara una solución de 2,51 g (5,2 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLXXXVIII en 56 ml de dimetilsulfóxido y se añaden progresivamente, a temperatura ambiente, 1,90 g (27 mM) de clorhidrato de hidroxilamina y 7,5 ml (54 mM) de trietilamina. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante

ES 2 325 154 T3

30 horas y después se vierte en 250 ml de agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 veces) y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y después se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. De este modo se obtienen 2,47 g del producto esperado en forma de cristales blancos (rendimiento = 92%).

5 P. f. = 74°C

Preparación CLXXXIX

10 *N-[[4-[(acetiloxi)imino]aminometil]fenil]metil]-5-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-metil-pentanamida*

15 Se prepara una solución de 1 g (1,95 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 77 en 50 ml de diclorometano y se añaden 0,59 g (5,82 mM) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en 100 ml de acetato de etilo y la solución obtenida se agita durante 15 minutos con una solución acuosa al 5% de carbonato de sodio. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se lava con agua, y después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene 1 g del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 92%).

20 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,82 (t, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,26 (d, 2H); 6,76 (s ancho, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,80 (m, 6H); 2,50 (s, 3H); 2,36 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,52 (m, 4H).

Ejemplo 78

25 *Trifluoroacetato de N-[[4-(aminoiminometil)fenil]metil]-5-[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-metil-pentanamida*

30 Se disuelve 1 g (1,79 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CLXXXIX en 50 ml de metanol y se añaden 200 mg de carbono paladiado al 5%. La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se filtra a continuación y el filtrado se concentra a presión reducida. El producto en bruto se resuspende caliente con 10 ml de dioxano. El producto cristalizado por enfriamiento de la solución se separa por filtración y se seca al vacío. El compuesto obtenido se purifica a continuación por cromatografía en gel de sílice RP 18 utilizando como fase móvil una mezcla de acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (50/49/1 v/v/v). Las fracciones puras se concentran a presión reducida, se resuspenden con etanol, y se concentran de nuevo a presión reducida y después se resuspenden en solución en agua y se liofilizan. De este modo se obtiene el producto esperado con un rendimiento del 20%.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 9,28 (m, 2H); 9,10 (m, 2H); 7,79 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 4,63 (d, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,85 (m, 6H); 2,30 (m, 2H); 1,51 (m, 4H).

Ejemplo 79

45 *Fumarato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida*

50 Se prepara una solución de 1 g del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 49 en 20 ml de metanol y se añaden 2 g de resina IRA 400 básica. La mezcla se agita durante 10 minutos y después la resina se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 0,68 g de aceite que se resuspende en 2 ml de metanol. A continuación se añaden 157 mg de ácido fumárico y se agita la mezcla hasta la disolución. A continuación se añaden 20 ml de éter etílico. Se forma un aceite que se separa. Este aceite se resuspende en 10 ml de agua, la solución obtenida se filtra y después se liofiliza. De este modo se obtienen 0,78 g del compuesto esperado en forma de un sólido fino blanco (rendimiento = 76%).

55 P. f. = 88°C

Ejemplo 80

60 *N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-(2E)-2-butenamida*

65 Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación XCIV y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CXVI, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 48%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,52 (t, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,66 y 4,59 (2s, 2H); 4,09 (d, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,70 (t, 2H); 3,36 (t, 2H); 3,06 y 3,03 (2s, 3H); 2,99 y 2,72 (2s, 3H); 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 81

Fumarato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-4-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino]-(2E)-2-butenamida]

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 80, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 89 %).

P. f. = 76-78°C

Preparación XCC

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[2,3-diclorofenil]sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]-3-fluorofenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación XXXVII y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CXL, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 47%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,99 (m, 2H); 7,58 (m, 1H); 7,26 (m, 3H); 6,59 (m, 2H); 4,65 (d, 2H); 4,03 (m, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,17 y 2,86 (2s, 3H); 3,00 (s, 3H); 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 82

Trifluoroacetato de 4-[[2,3-diclorofenil]sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-fluorofenil]metil]-N-metil-(2E)-2-butenamida

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XCC, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco crudo (rendimiento = 79%).

P. f. = 80°C

Preparación XCCI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[2-clorofenil]sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]-3-fluorofenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la preparación XCC, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación XXXIII, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 69%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,00 (m, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,26 (m, 3H); 6,59 (m, 2H); 4,65 (d, 2H); 4,05 (d, 1H); 3,98 (d, 1H); 3,86 (m, 4H); 3,00 y 2,72 (2s, 3H); 2,83 (d, 3H); 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 83

Trifluoroacetato de 4-[[2-clorofenil]sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-fluorofenil]metil]-N-metil-(2E)-2-butenamida

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XCCI, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco crudo (rendimiento = 62%).

P. f. = 75°C

Preparación XCCII

4-metoxi-N,2,6-trimetilbencenosulfonamida

Operando de forma análoga a la preparación V, a partir de cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonilo, se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 96%).

P. f. = 131°C

ES 2 325 154 T3

Preparación XCCIII

Éster etílico del ácido 3-[[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]propanoico

5 Operando de forma análoga la preparación VI, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XCCII y de 3-bromopropanoato de etilo, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 97%).

10 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 6,63 (s, 2H); 4,09 (c, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,45 (t, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 2,60 (s, 6H); 1,23 (t, 3H).

Preparación XCCIV

15 *Ácido 3-[[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]propanoico*

Operando de forma análoga a la preparación VII, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XCCIII, se obtiene el ácido esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 97%).

20 P. f. = 103°C

Preparación XCCV

25 *Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[[3-[[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopropil]metilamino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico*

30 Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación XCCIV y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación IV, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 61%).

35 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 6,66 (d, 2H); 4,57 (d, 2H); 4,00 (m, 4H); 3,85 (d, 3H); 3,60 (m, 2H); 2,90 (d, 3H); 2,78 (d, 3H); 2,77 (m, 2H); 2,62 (d, 6H); 1,28 (d, 9H).

Ejemplo 84

40 *Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-3-[[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-metil-propanamida*

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación XCCV, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

45 P. f. = 59°C

Operando de forma análoga a las preparaciones CXXXVI, I, II, III y IV, a partir de 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo, se obtienen respectivamente los 5 compuestos siguientes:

50 Preparación XCCVI

4-ciano-2-cloro-N-metilbencenometanamina

55 (Aceite incoloro, rendimiento = 89%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,99 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,71 (d, 1H); 3,76 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).

60 Preparación XCCVII

Éster fenilmetílico del ácido [(2-cloro-4-cianofenil)metil]metilcarbámico

65 (Aceite incoloro, rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,00 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,25 (m, 6H); 5,10 (d, 2H); 4,59 (s, 2H); 2,94 (s, 3H).

ES 2 325 154 T3

Preparación XCCVIII

Éster fenilmetílico del ácido [[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbámico

5 (Aceite incoloro, rendimiento = 99%).

Preparación ICC

10 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[3-cloro-4-[[metil[(fenilmetoxi)carbonil]amino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(Aceite amarillo, rendimiento = 94%).

15 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,51 (d, 1H); 7,41 (m, 7H); 5,10 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,85 (m, 4H); 2,89 (s, 3H); 1,14 (s, 9H).

20 Preparación CC

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[3-cloro-4-[(metilamino)metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro, rendimiento = 11%).

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,51 (d, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 3,85 (m, 4H); 3,74 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,19 (s, 9H).

30 Operando de forma análoga a las preparaciones VI y VII, a partir de la sulfonamida obtenida de acuerdo con la preparación XCCII y de 5-bromopentanoato de etilo, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CCI

35 *Éster etílico del ácido 5-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]pentanoico*

(Aceite incoloro, rendimiento = 58%).

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,63 (s, 2H); 4,11 (c, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,10 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,61 (s, 6H); 2,24 (t, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).

Preparación CCII

45 *Ácido 5-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]pentanoico*

(Sólido pastoso blanco, rendimiento = 99%).

50 P. f. = 80-84°C

Preparación CCIII

55 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[3-cloro-4-[[[5-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

60 Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCII y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CC, Se obtiene el producto esperado en forma de un aceite que se trata sin purificación complementaria.

65

Ejemplo 85

N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-5-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]metilamino]-N-metil-pentanamida

Se añaden 234 mg (3,7 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCIII a una mezcla de 1,5 ml de ácido trifluoroacético en 2,5 ml de DCM, se agita este medio de reacción durante una hora a temperatura ambiente y después se concentra esta mezcla a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de DC/metanol/amoniaco (120/10/0,02). De este modo se obtienen 186 mg del producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 94%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,90 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,18 (s ancho, 1H); 7,15 (t, 1H); 6,79 (d, 2H); 4,60 (d, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,61 (s, 4H); 3,01 (t, 2H); 2,94 y 2,82 (2s, 3H); 2,63 y 2,59 (2s, 3H); 2,51 (s, 6H); 2,37 y 2,17 (2t, 2H); 1,48 (m, 4H).

Ejemplo 86

Fumarato de N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-5-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]metilamino]-N-metil-pentanamida

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 85, Se obtiene la sal esperada en forma de un sólido blanco (rendimiento = 98%).

P. f. = 60°C

Preparación CCIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acético

Operando de forma análoga a la preparación VI, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación LXXXIX y de (2-yodoetoxi)acetato de *t*-butilo, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 72%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,02 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,95 (s, 3H); 1,40 (s, 9H).

Preparación CCV

Ácido 2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acético

Operando de forma análoga a la preparación VII, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCIV, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 94%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,03 (m, 2H); 7,86 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,65 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 87

N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCV y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CXVI, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 62%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,25 (d, 2H); 3,67 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 2,95 (d, 3H); 2,93 (d, 3H); 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 88

Fumarato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 87, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 100%).

P. f. = 62°C

Preparación CCVI

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[3-cloro-4-[[[2-[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CXXXI y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CC, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 41%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,99 (m, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,52 (m, 3H); 7,23 (m, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,28 y 4,12 (2s, 2H); 3,85 (s, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,91 y 2,86 (2s, 3H); 2,90 y 2,83 (2s, 3H); 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 89

Trifluoroacetato de N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(2-clorofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del producto obtenido de acuerdo con la preparación CCVI, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido rosa (rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,08 (m, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,57 (m, 1H); 7,53 (d, 1H); 4,67 (d, 2H); 4,32 y 4,12 (2s, 2H); 4,02 (s, 4H); 3,67 y 3,54 (2t, 2H); 3,46 y 3,26 (2t, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,90 (s, 3H).

Preparación CCVII

4-metoxi-2,6,N-trimetil-N-(2-hidroxiethyl)bencenosulfonamida

Operando de forma análoga a la preparación V, a partir de cloruro de 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonyl y de 2-(N-metilamino)etanol, se obtiene la sulfonamida esperada en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 95%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 6,80 (s, 2H); 4,70 (t, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,47 (t, 2H); 3,09 (t, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,53 (s, 6H).

Operando de forma análoga a las preparaciones CXXII y LXXVIII, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCVII, se obtienen los 2 compuestos siguientes:

Preparación CCVIII

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(Aceite incoloro; rendimiento = 94%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 6,80 (s, 2H); 3,89 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,21 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 2,50 (s, 6H); 1,41 (s, 9H).

Preparación CCIX

Ácido 2-[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(Sólido blanco; rendimiento = 68%)

P. f. = 85°C

ES 2 325 154 T3

Preparación CCX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[3-cloro-4-[[[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las preparaciones CCIX y CC, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 57%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,55 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,21 (m, 1H); 6,80 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,22 y 4,08 (2s, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,80 (d, 3H); 3,59 y 3,52 (2t, 2H); 3,27 y 3,16 (2t, 2H); 2,88 y 2,79 (2s, 3H); 2,71 y 2,66 (2s, 3H); 2,53 (s, 6H); 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 90

Trifluoroacetato de N-[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCX, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido rosa (rendimiento = 94%).

P. f. = 65°C

Preparación CCXI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(4-cianofenil)metil][metil]carbámico

Operando de forma análoga a la preparación III, a partir de [(4-cianofenil)metil]metanamina, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 92%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,83 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 4,46 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,38 (m, 9H).

Preparación CCXII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [[4-[4,5-dihidro-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-il]fenil]metil]metilcarbámico

Operando de forma análoga a la preparación II, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXI y de N-(1-metiletil)-etilendiamina, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite espeso amarillo (rendimiento = 99%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,47 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,75 (m, 3H); 3,48 (t, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); 1,03 (d, 6H).

Preparación CCXIII

1-(1-metiletil)-2-[4-(metilaminometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXII, se obtiene el producto esperado en forma de una pasta amarilla (rendimiento = 99%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,5 (s, 1H); 9,15 (s ancho, 2H); 7,70 (s, 4H); 4,27 (t, 2H); 4,01 (m, 4H); 3,85 (m, 1H); 2,61 (t, 3H); 1,25 (d, 6H).

Ejemplo 91

N-[[4-(4,5-dihidro-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCIX y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CCXIII, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 36%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,40 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 6,80 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 y 4,12 (2s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,66 (m, 5H); 3,30 (m, 4H); 2,80 y 2,77 (2s, 3H); 2,70 y 2,66 (2s, 3H); 2,53 (s, 6H); 0,96 (d, 6H).

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 92

Fumarato de N-[[4-(4,5-dihidro-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 91, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido color crema (rendimiento = 99%).

P. f. = 106°C

Operando de forma análoga a las preparaciones CCXI a CCXIII, se obtienen los 3 compuestos siguientes:

Preparación CCXIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [(2-cloro-4-cianofenil)metil]metilcarbámico

(Sólido blanco; rendimiento = 72%).

P. f. = 86-87°C

Preparación CCXV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]metilcarbámico

(Aceite amarillo; rendimiento = 66%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,56 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,73 (t, 2H); 3,38 (t, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 1,40 (d, 9H).

Preparación CCXVI

1-metil-2-[3-cloro-4-(metilaminometil)fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol

(Sólido beige; rendimiento = 92%)

P. f. = 94-98°C

Ejemplo 93

N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las preparaciones CCIX y CCXVI, se obtiene el producto esperado en forma de una pasta blanca (rendimiento = 53%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,60 (s, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,25 (d, 1H); 6,80 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,27 y 4,08 (2s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,70 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,92 y 2,81 (2s, 3H); 2,74 (s, 3H); 2,71 y 2,64 (2s, 3H); 2,51 (d, 6H).

Ejemplo 94

Fumarato de N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 93, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

P. f. = 65-68°C

Ejemplo 95

N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las preparaciones CCV y CCXVI, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite blanco (rendimiento = 41%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,01 (m, 2H); 7,86 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,33 y 4,16 (2s, 2H); 3,70 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 2,97 y 2,89 (2s, 3H); 2,96 y 2,84 (2s, 3H); 2,79 y 2,76 (2s, 3H).

Ejemplo 96

Fumarato de N-[[2-cloro-4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 95, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 99%).

P. f. = 55°C.

Operando de forma análoga a las preparaciones CCVII a CCIX, se obtienen los 3 compuestos siguientes:

Preparación CCXVII

2-ciano-N-metil-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

(Aceite blanco, rendimiento = 90%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,93 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,85 (m, 2H); 4,80 (s, 1H); 3,50 (c, 2H); 3,24 (t, 2H); 2,87 (s, 3H).

Preparación CCXVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [2-[[2-(cianofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(Aceite amarillo; rendimiento = 87%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,13 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,90 (m, 2H); 3,90 (s, 2H); 3,59 (t, 2H); 3,37 (t, 2H); 2,90 (s, 3H); 1,41 (s, 9H).

Preparación CCXIX

Ácido [2-[[2-(cianofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(Sólido blanco; rendimiento 99%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,13 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,77 (t, 2H); 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 97

2-[2-[[2-(cianofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga la preparación VIII, a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las preparaciones CXVI y CCXIX, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 57%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 8,11 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 y 4,13 (2s, 2H); 3,60 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 2,90 y 2,87 (2s, 3H); 2,85 y 2,78 (2s, 3H); 2,70 (s, 3H).

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 98

Fumarato de 2-[2-[[2-(cianofenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 79, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con el ejemplo 97, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido blanco (rendimiento = 90%).

P. f. = 59°C

Operando de forma análoga a las preparaciones CCVII a CCIX, se obtienen los 3 compuestos siguientes:

Preparación CCXX

2-cloro-4-metoxi-N-metil-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

(Aceite incoloro, rendimiento = 99%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,90 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 4,76 (t, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,52 (c, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,84 (s, 3H).

Preparación CCXXI

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido [2-[[2-(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(Aceite incoloro; rendimiento = 96%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,90 (d, 1H); 7,24(d, 1H); 7,06 (dd, 1H); 4,03 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,58 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

Preparación CCXXII

Ácido [2-[[2-(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético

(Aceite incoloro; rendimiento = 99%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,91 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,07 (dd, 1H); 3,99 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,60 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 2,84 (s, 3H).

Operando de forma análoga a los ejemplos 97 y 98, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCXXII, se obtienen los 2 compuestos siguientes:

Ejemplo 99

2-[2-[[2-(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Aceite incoloro; rendimiento 27%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,91 (d, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,24 (m, 3H); 7,10 (dd, 1H); 4,52 (s, 2H); 4,23 y 4,18 (2s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,68 (m, 4H); 3,39 (m, 4H); 2,87 y 2,81 (2s, 3H); 2,84 y 2,80 (2s, 3H); 2,69 (s, 3H).

Ejemplo 100

Fumarato de 2-[2-[[2-(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Sólido blanco; rendimiento = 87%)

P. f. = 50°C

Preparación CCXXIII

N-(2-cianoetil)-*N*-metil-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

- 5 Operando de forma análoga la preparación V, a partir de cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo y de 3-(metilamino)propionitrilo, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 98%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,02 (m, 2H); 7,90 (m, 2H); 3,55 (t, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,86 (t, 2H).

10 Preparación CCXXIV

Ácido 3-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]propanoico

- 15 Se mezclan 140 mg (0,48 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXIII con 3 ml de ácido clorhídrico 10 N y se agita esta mezcla a reflujo suave durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a continuación, se diluye con agua, se neutraliza parcialmente hasta pH 2 con sosa y después se extrae con 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen el ácido esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 64%).

20 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,01 (m, 2H); 7,91 (m, 2H); 3,46 (t, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,50 (t, 2H).

- 25 Operando de forma análoga la preparación VIII y al ejemplo 1, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCXXIV, se obtienen los 2 compuestos siguientes:

Preparación CCXXV

- 30 *Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[metil[3-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-1-oxopropil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico*

(Sólido blanco; rendimiento = 74%).

P. f. = 50°C

35 Ejemplo 101

- 40 *Trifluoroacetato de N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil-N-metil-3-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]propanamida*

(Sólido blanco, rendimiento = 81%).

P. f. = 56°C

45 Preparación CCXXVI

N-[(4-cianofenil)metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

- 50 Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCV y de 4-(metilaminometil)benzonitrilo, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 62%).

55 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,87 (m, 4H); 7,43 (d, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,28 y 4,17 (2s, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,46 y 3,40 (2t, 2H); 2,95 y 2,90 (2s, 3H); 2,89 y 2,78 (2s, 3H).

Ejemplo 102

- 60 *N-[[4-(1-etil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida*

- 65 Operando de forma análoga a la preparación II, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXVI y de N-etiletilendiamina, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 19%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,01 (m, 2H); 7,87 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,27 y 4,20 (2s, 2H); 3,70 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 3,01 (c, 2H); 2,98 y 2,95 (2s, 3H); 2,93 y 2,79 (2s, 3H); 0,99 (t, 3H).

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 103

N-[[4-[1-(1-metiletil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga al ejemplo 102, a partir de N-(1-metiletil)etilendiamina, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite (rendimiento = 54%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 8,04 (m, 2H); 7,89 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,28 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,27 y 4,20 (2s, 2H); 3,67 (m, 5H); 3,48 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,95 y 2,93 (2s, 3H); 2,88 y 2,80 (2s, 3H); 0,99 (d, 6H).

Preparación CCXXVII

N-[[4-(4-cianofenil)metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Operando de forma análoga a la preparación CCXXVI, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCIX, se obtiene el producto esperado en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 95%).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,81 (d, 2H); 7,37 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,20 y 4,10 (2s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,24 y 3,15 (2t, 2H); 2,85 y 2,76 (2s, 3H); 2,71 y 2,65 (2s, 3H); 2,53 (s, 6H).

Preparación CCXXVIII

N-[[4-(aminotioxometil)fenil]-N-metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Se prepara una solución de 1,655 g (5 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXVII en 50 ml de piridina y se añaden 2,09 ml (25 mM) de trietilamina. Se introduce a continuación en esta solución sulfuro de hidrógeno gaseoso que se hace burbujear durante 10 minutos. La solución, inicialmente amarilla, toma un color verde. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente y después se diluye con 200 ml de acetato de etilo. La solución obtenida se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en 200 ml de tolueno y la solución se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. De este modo se obtienen 1,5 g del producto esperado en forma de una pasta amarilla (rendimiento = 84%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 9,82 (m ancho, 1H); 9,45 (m ancho, 1H); 7,87 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,79 (d, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,18 y 4,12 (2s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,82 y 2,76 (2s, 3H); 2,71 y 2,68 (s, 3H); 2,53 (s, 6H).

Preparación CCXXIX

N-[[4-[imino(metiltio)metil]fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Se disuelven 1,5 g (3,04 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXVIII en 5 ml de acetona y se añaden 3 ml de yoduro de metilo. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en 50 ml de DCM y la solución se lava con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca y después se concentra a presión reducida. De este modo se obtiene el producto esperado, utilizado sin purificación adicional (rendimiento = 98%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,25 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 6,79 (d, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,18 y 4,12 (2s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,24 y 3,18 (2t, 2H); 2,85 y 2,77 (2s, 3H); 2,71 y 2,67 (2s, 3H); 2,58 (s, 6H); 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 104

N-[[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]metil]-N-metil-2-[2-[metil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]amino]etoxi]acetamida

Se prepara una solución de 1,5 g (2,96 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXIX en 16,5 ml de etanol, y después se añaden 324 mg (5,4 mM) de formilhidrazina, 279 mg (2,63 mM) de trietilamina y 35 µl de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas y después se concentra a presión reducida. El residuo se resuspende en solución en DCM, se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica una primera vez en una columna de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de tolueno/isopropanol (9/1 v/v), y después una segunda vez por cromatografía en

ES 2 325 154 T3

fase inversa sobre sílice injertado RP18, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/agua (4/6 v/v). El producto puro se obtiene por liofilización de las fracciones puras. De este modo se obtienen 340 mg del producto esperado en forma de un sólido esponjoso verde (rendimiento = 23%).

5 P. f. = 60°C

Preparación CCXXX

10 *N-metil-2,4-dinitrobenzenosulfonamida*

Operando de forma análoga la preparación V, a partir de cloruro de 2,4-dinitro-benzenosulfonilo, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 76%).

15 P. f. = 155°C

Preparación CCXXXI

20 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-[(2,4-dinitrofenil)sulfonyl]metilamino-2-butenico*

Operando de forma análoga a la preparación VI, a partir del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXX y de éster *t*-butílico del ácido 4-bromo-2-butenico, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 82%).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (dd, 1H); 8,48 (m, 1H); 8,25 (d, 1H); 6,69 (dt, 1H); 5,92 (dt, 1H); 4,04 (dd, 2H); 2,93 (s, 3H); 1,48 (s, 9H),

30 Preparación CCXXXII

Ácido 4-[(2,4-dinitrofenil)sulfonyl]metilamino-2-butenico

35 Operando de forma análoga a la preparación LXXXVIII, a partir del éster obtenido de acuerdo con la preparación CCXXXI, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento = 99%).

P. f. = 174°C

40 Preparación CCXXXIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,4-dinitrofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

45 Operando de forma análoga a la preparación VIII, a partir del ácido obtenido de acuerdo con la preparación CCXXXII y de la amina obtenida de acuerdo con la preparación IV, se obtiene el producto esperado en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 88%).

50 P. f. = 78°C

Preparación CCXXXIV

55 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4,5-dihidro-2-[4-[[metil[(2E)-4-(metilamino)-1-oxo-2-butenil]amino]metil]fenil]-1H-imidazol-1-carboxílico*

60 Se disuelve 1 g (1,62 mM) del compuesto obtenido de acuerdo con la preparación CCXXXIII en 18 ml de DCM y se añaden 672 mg (4,9 mM) de carbonato de potasio y 167 μl (1,62 mM) de tiofenol. La mezcla se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente y se diluye con 25 ml de DCM. Esta fase orgánica se lava con agua 3 veces, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ayuda de una mezcla de DCM/metanol (9/1; v/v). De este modo se obtienen 560 mg del producto esperado en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 89%).

65 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (dd, 2H); 7,22 (dd, 2H); 6,96 (m, 1H); 6,47 (dd, 1H); 4,65 (d, 2H); 3,97 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 2,98 y 2,96 (2s, 3H); 2,49 y 2,42 (2s, 3H); 1,29 y 1,25 (2s, 9H).

ES 2 325 154 T3

Operando de forma análoga a la preparación V, a partir de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CCXX-XIV y de diferentes cloruros de bencenosulfonilo, se obtienen los siguientes compuestos:

5 Preparación CCXXXV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2-cloro-4-fluorofenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

10 (Aceite incoloro, rendimiento = 59%)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,25 (m, 4H); 6,79 (m, 1H); 6,51 1 (dd, 1H); 4,66 y 4,59 (2s, 2H); 4,10 y 4,01 (2d, 2H); 4,00 (m, 4H) 2,99 y 2,95 (2s, 3H); 2,86 y 2,75 (2s, 3H); 1,30 (d, 9H).

15 Preparación CCXXXVI

20 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(Aceite incoloro; rendimiento = 73%).

25 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 (d, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 6,84 (m, 1H); 6,55 (dd, 1H); 4,66 y 4,59 (2s, 2H); 4,18 y 4,07 (2d, 2H); 4,00 (m, 4H); 3,00 y 2,96 (2s, 3H); 2,97 y 2,84 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

Preparación CCXXXVII

30 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2,6-difluorofenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(Aceite incoloro; rendimiento = 61%).

35 RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (m, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,02 (m, 2H); 6,85 (m, 1H); 6,53 (dd, 1H); 4,66 y 4,59 (2s, 2H); 4,09 y 4,01 (2d, 2H); 3,98 (m, 4H); 2,99 y 2,94 (2s, 3H); 2,95 y 2,82 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

Preparación CCXXXVIII

40 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2-nitrofenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

45 Preparación CCXXXIX

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2,4,6-trimetilfenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

50 (Pasta blanca; rendimiento = 69%).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (dd, 2H); 7,25 (dd, 2H); 6,93 (d, 2H); 6,77 (m, 1H); 6,53 (dd, 1H); 4,65 y 4,57 (2s, 2H); 4,06 y 3,85 (2d, 2H); 3,94 (m, 4H); 2,98 y 2,94 (2s, 3H); 2,71 y 2,57 (2s, 3H); 2,61 (s, 6H); 2,29 y 2,28 (2s, 3H); 1,25 (d, 9H).

Preparación CCXL

60 *Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[[2,5-diclorofenil]sulfonil]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico*

(Aceite incoloro; rendimiento = 63%).

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (m, 1H); 7,46 (m, 4H); 7,27 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 6,81 1 (m, 1H); 6,50 (dd, 1H); 4,66 y 4,59 (2s, 2H); 4,12 y 4,04 (2d, 2H); 4,01 (m, 4H); 2,99 y 2,95 (2s, 3H); 2,89 y 2,78 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

Preparación CCXLI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 48%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (t, 1H); 7,54 (m, 3H); 7,37 (m, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,50 (dd, 1H); 4,66 y 4,56 (2s, 2H); 4,10 y 3,99 (2d, 2H); 3,96 (m, 4H); 2,99 y 2,95 (2s, 3H); 2,86 y 2,75 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

Preparación CCXLII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 69%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (t, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,26 (m, 3H); 6,82 (m, 1H); 6,54 (dd, 1H); 4,66 y 4,58 (2s, 2H); 3,97 (m, 6H); 3,01 y 2,94 (2s, 3H); 2,82 y 2,70 (2s, 3H); 2,67 y 2,63 (2s, 3H); 1,27 (d, 9H).

Preparación CCXLIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2-cianofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido amarillo; rendimiento = 67%).

P. f. = 64°C

Preparación CCXLIV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilaminometil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido amarillo; rendimiento = 78%).

P. f. = 58°C

Preparación CCXLV

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilaminometil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido blanco crudo; rendimiento = 75%).

P. f. = 70°C

Preparación CCXLVI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[(2,3,4-triclorofenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilaminometil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido blanco crudo; rendimiento = 78%).

P. f. = 66°C

Preparación CCXLVII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido blanco; rendimiento = 81%).

P. f. = 50°C

Preparación CCXLVIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido blanco; rendimiento = 62%).

P. f. = 50°C

Preparación CCIL

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[(2E)-4-[[2,6-dimetil-4-metoxifenil]sulfonyl]metilamino]-1-oxo-2-butenil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido blanco; rendimiento = 75%).

P. f. = 50°C

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las preparaciones CCXXXV a CCIL, se obtienen los siguientes productos:

Ejemplo 105

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[2-cloro-4-fluorofenil]sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Pasta rosa; rendimiento = 99%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,48 (s, 2H); 8,09 (m, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,78 (m, 1H); 7,49 (m, 3H); 6,61 (m, 2H); 4,76 y 4,66 (2s, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,09 y 3,03 (2s, 3H); 2,96 y 2,90 (2s, 3H).

Ejemplo 106

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[12,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 62°C

Ejemplo 107

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[2,6-difluorofenil]sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Pasta rosa; rendimiento = 99%)

RMN ¹H (250 MHz, DM50) δ: 10,49 (s, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,47 (d, 2H); 7,32 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,76 y 4,66 (2s, 2H); 4,04 y 3,94 (2d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,03 y 2,90 (2s, 3H); 2,86 y 2,71 (2s, 3H).

Ejemplo 108

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Pasta rosa; rendimiento = 94%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,54 (s, 2H); 7,94 (m, 6H); 7,48 (m, 2H); 6,60 (m, 2H); 4,74 y 4,65 (2s, 2H); 4,08 y 3,99 (2d, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,01 y 2,89 (2s, 3H); 2,87 y 2,72 (2s, 3H).

Ejemplo 109

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 78%)

P. f. = 64°C

Ejemplo 110

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(2,5-diclorofenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 65°C

Ejemplo 111

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(2,4-diclorofenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 65°C

Ejemplo 112

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(3-cloro-2-metilfenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 64°C

Ejemplo 113

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(2-cianofenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 60°C

Ejemplo 114

Trifluoroacetato de (2E)-4-[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 90%)

P. f. = 68°C

Ejemplo 115

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[(2,4-dicloro-5-metilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 79°C

Ejemplo 116

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[(2,3,4-triclorofenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 90%)

P. f. = 87°C

Ejemplo 117

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 68°C

Ejemplo 118

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 50°C

Ejemplo 119

Trifluoroacetato de (2E)-4-[[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-2-butenamida

(Sólido blanco; rendimiento = 99%)

P. f. = 50°C

Operando de forma análoga a la preparación V, a partir de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CLX-XIX y de diferentes cloruros de bencenosulfonylo, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CCL

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[[2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Sólido blanco; rendimiento = 32%)

P. f. = 60°C

Preparación CCLI

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[[4-metoxi-2-metilfenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 24%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 7,73 (t, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,93 (m, 2H); 4,56 (d, 2H); 3,86 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,04 (m, 2H); 2,88 y 2,80 (2s, 3H); 2,68 y 2,65 (2s, 3H); 2,48 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CCLII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 30%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,88 (t, 1H); 7,44 (m, 4H); 7,20 (m, 2H); 4,59 y 4,52 (2s, 2H); 3,83 (m, 4H); 3,14 (m, 2H); 2,89 y 2,81 (2s, 3H); 2,76 y 2,74 (2s, 3H); 2,55 y 2,51 (2s, 3H); 2,50 (m, 2H); 1,52 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Preparación CCLIII

Éster 1,1-dimetiletílico del ácido 2-[4-[[[5-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]-1-oxopentil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 35%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,95 (t, 1H); 7,41 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 4,59 y 4,52 (2s, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,83 (m, 4H); 3,16 (m, 2H); 2,89 y 2,81 (2s, 3H); 2,78 y 2,76 (2s, 3H); 2,36 (m, 2H); 1,48 (m, 4H); 1,17 (s, 9H).

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de los compuestos obtenidos de acuerdo con las preparaciones CCL a CCLIII, se obtienen los siguientes productos:

Ejemplo 120

Trifluoroacetato de 5-[[[2-cloro-4-metoxifenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Aceite amarillo; rendimiento = 97%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,50 (d, 2H); 7,90 (m, 3H); 7,45 (d, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,11 (m, 1H); 4,69 y 4,60 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,14 (m, 2H); 2,95 y 2,82 (2s, 3H); 2,75 y 2,72 (2s, 3H); 2,49 y 2,30 (2m, 2H); 1,52 (m, 4H).

Ejemplo 121

Trifluoroacetato de 5-[[[4-metoxi-2-metilfenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Aceite incoloro; rendimiento = 94%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,52 (d, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 6,90 (m, 2H); 4,68 y 4,60 (2s, 2H); 4,01 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,07 (m, 2H); 2,94 y 2,82 (2s, 3H); 2,68 y 2,64 (2s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,49 y 2,39 (2t, 2H); 1,52 (m, 4H).

Ejemplo 122

Trifluoroacetato de 5-[[[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Pasta roja; rendimiento = 99%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,49 (d, 2H); 7,89 (m, 3H); 7,44 (m, 4H); 4,69 y 4,60 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,14 (m, 2H); 2,95 y 2,82 (2s, 3H); 2,76 y 2,73 (2s, 3H); 2,57 y 2,55 (2s, 3H); 2,44 y 2,38 (2m, 2H); 1,50 (m, 4H).

ES 2 325 154 T3

Ejemplo 123

Trifluoroacetato de 5-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]metilamino]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-pentanamida

(Pasta rosa; rendimiento = 99%)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 10,50 (d, 2H); 7,90 (m, 3H); 7,40 (m, 4H); 4,69 y 4,60 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,92 (s, 3H); 3,19 (m, 2H); 2,96 y 2,83 (2s, 3H); 2,78 y 2,75 (2s, 3H); 2,49 y 2,45 (2m, 2H); 1,53 (m, 4H).

Operando de forma análoga a la preparación V, a partir de la amina obtenida de acuerdo con la preparación CLII y de diferentes cloruros de bencenosulfonyl, se obtienen los siguientes compuestos:

Preparación CCLIV

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 64%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,89 (m, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,22 (m, 3H); 7,05 (dd, 1H); 4,52 (s, 2H); 4,22 y 4,18 (2s, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,79 (s, 3H); 3,60 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 2,85 y 2,76 (2s, 3H); 2,84 y 2,82 (2s, 3H); 1,18 (s, 9H).

Preparación CCLV

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[4-[[[2-[(4-metoxi-2-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]metilamino]metil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxílico

(Aceite incoloro; rendimiento = 53%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 7,74 (m, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,23 (d, 2H); 6,92 (m, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,20 y 4,17 (2s, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,83 y 2,77 (2s, 3H); 2,78 y 2,75 (2s, 3H); 2,50 (s, 3H); 1,17 (s, 9H).

Operando de forma análoga al ejemplo 1, a partir de los compuestos anteriores, se obtienen los siguientes compuestos:

Ejemplo 124

Trifluoroacetato de 2-[2-[(2-cloro-4-metoxifenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Sólido blanco, rendimiento = 96%).

P. f. = 60°C

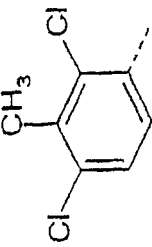
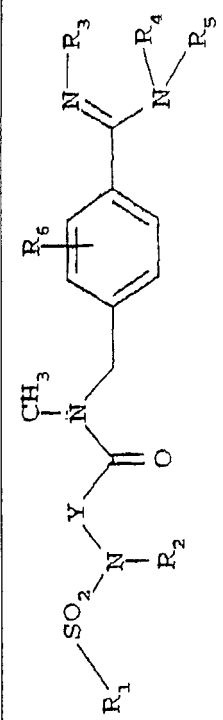
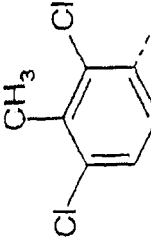
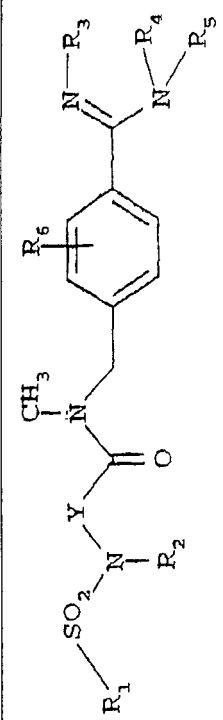
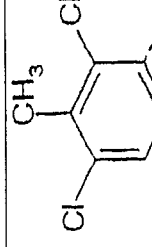
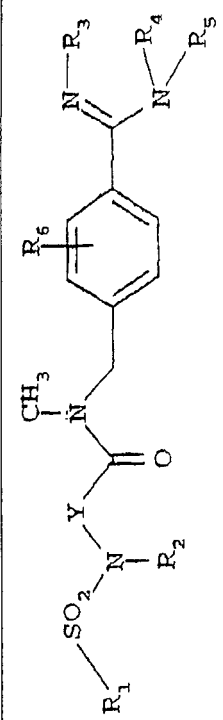
Ejemplo 125

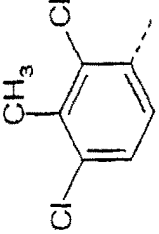
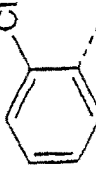
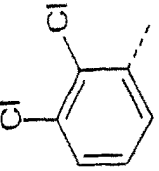
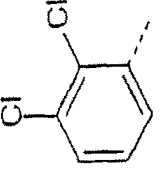
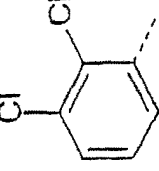
Trifluoroacetato de 2-[2-[(4-metoxi-2-metilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-N-metil-acetamida

(Pasta blanca; rendimiento = 94%).

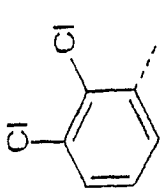
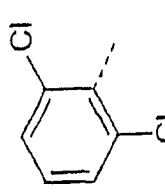
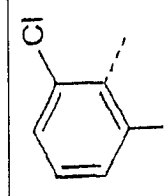
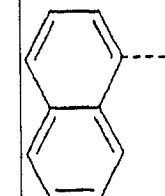
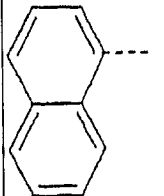
RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 10,50 (d, 2H); 7,90 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,49 (d, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,25 y 4,16 (2s, 2H); 4,00 (s, 4H); 3,81 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 3,30 y 3,20 (2t, 2H); 2,89 y 2,72 (2s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).

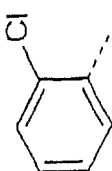
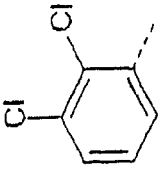
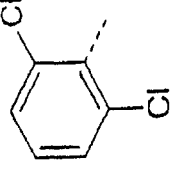
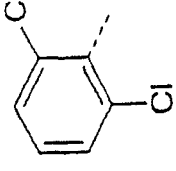
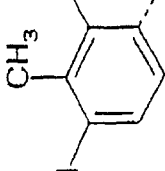
Table I

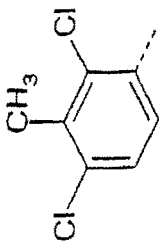
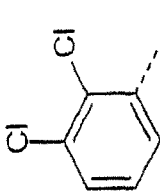
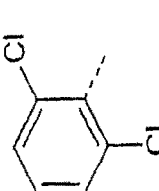
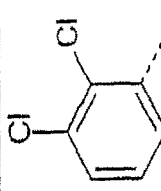
Ej.*	R ₁	R ₂	Y	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1		CH ₃		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H
2		CH ₃		-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H
3		CH ₃		-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H

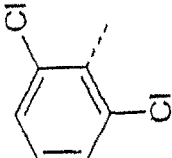
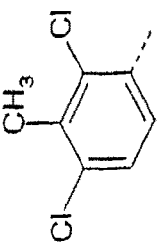
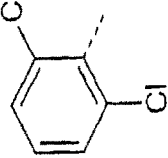
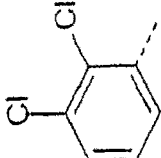
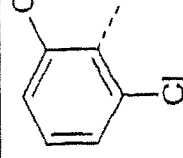
5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_4-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_4-$
35						
40	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
45						
50						
55						
60						
65	4	5	6	7	8	9

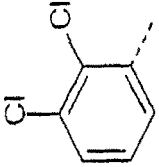
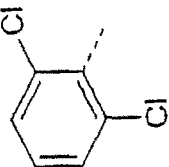
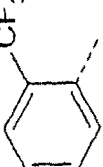
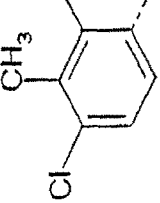
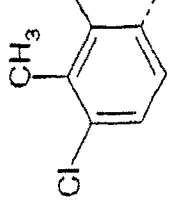
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

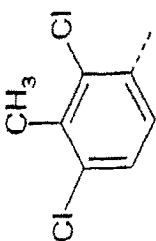
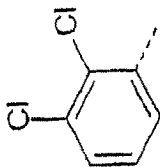
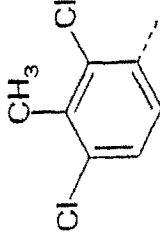
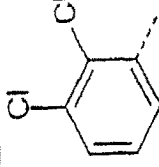
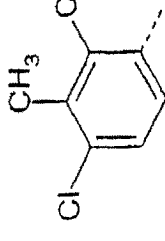
H	H	H	H	H
H	H	H	H	H
$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_4-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_4-$	$-CH_2-CH=CH-$
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
				
10	11	12	13	14

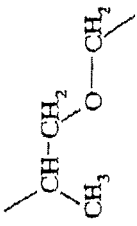
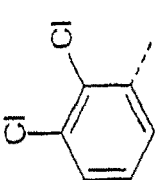
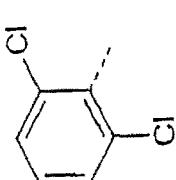
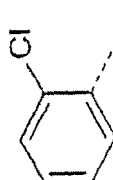
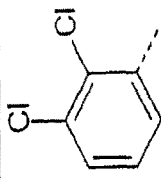
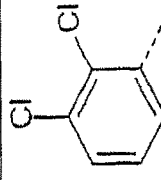
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15					
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25					
30	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$
35					
40	cPr	cPr	cPr	$CH(CH_3)_2$	CH_2CONH_2
45					
50					
55					
60	15	16	17	18	19
65					

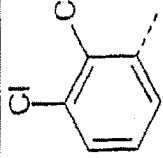
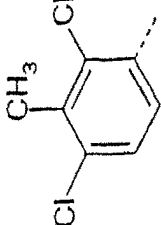
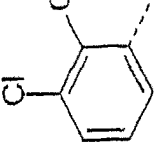
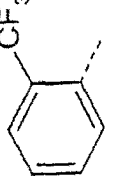
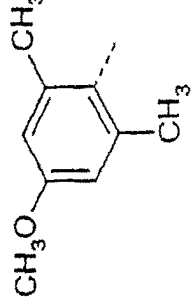
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15					
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25					
30	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$
35					
40	$(CH_2)_2CONH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	cPr	cPr
45					
50					
55					
60					
65	20	21	22	23	24

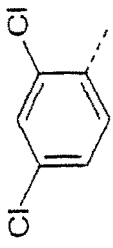
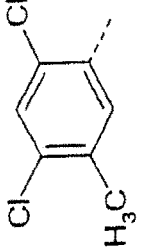
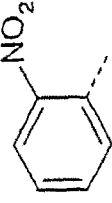
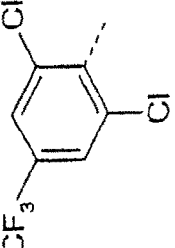
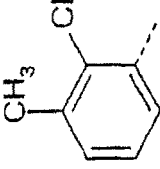
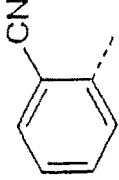
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15					
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25					
30	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
35					
40	cPr	$(CH_2)_2-Ph$	CH_3	cPr	cPr
45					
50					
55					
60					
65	25	26	27	28	29

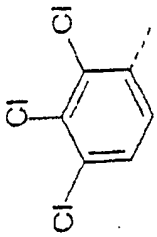
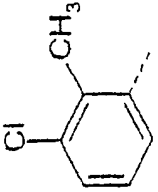
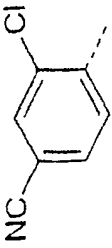
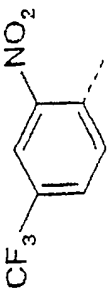
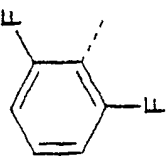
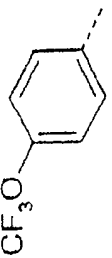
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15					
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2-C(CH_3)_2-$
25					
30	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_4-$
35					
40	CH_2-CF_3	CH_2-CF_3	CH_3	H	CH_3
45					
50					
55					
60					
65	30	31	32	33	34 bas

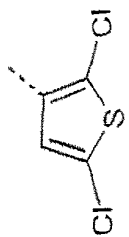
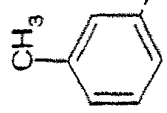
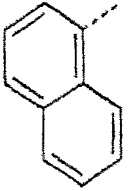
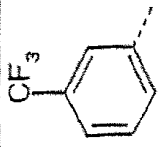
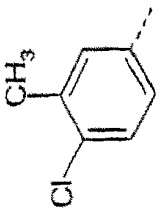
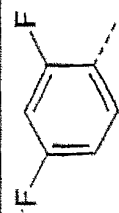
5	H	H	H	H	H
10	H	H	CH ₃	CH ₃	H
15					
20	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -
25					
30	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -
35					
40	CH ₃	CH ₃	C ₃	CH ₃	CH ₃
45					
50					
55					
60					
65	35	36 bas	37 bas	38 bas	39

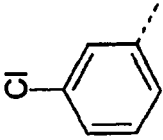
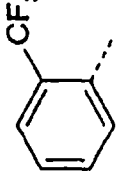
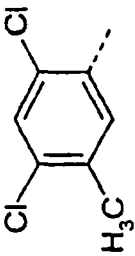
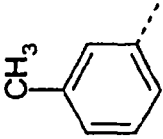
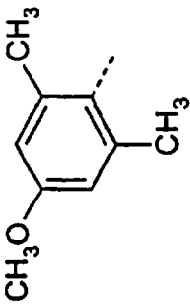
5	H	H	H	2-F	H
10	H	H	H	H	H
15					
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25					
30	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	
35					
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45					
50					
55					
60					
65	40	41	42	43	44 chl

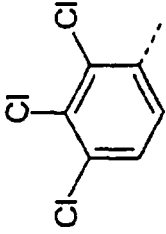
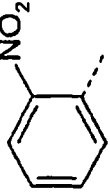
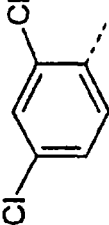
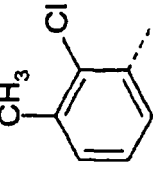
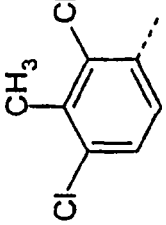
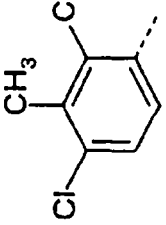
5	H	H	H	H	H
10	H	CH ₃	CH ₃	H	H
15					
20	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -
25					
30	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -
35					
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45					
50					
55					
60					
65	45	46 chl	47 chl	48	49

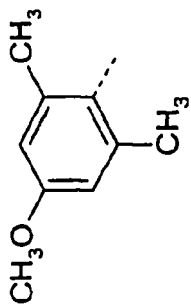
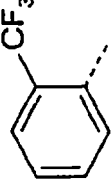
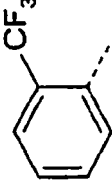
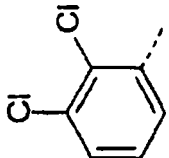
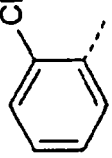
5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$
35						
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45						
50						
55						
60						
65	50	51	52	53	54	55

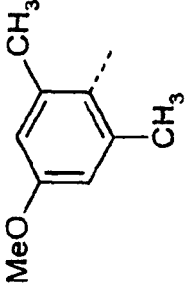
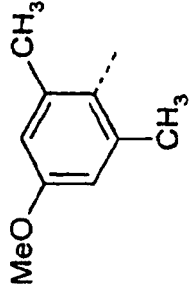
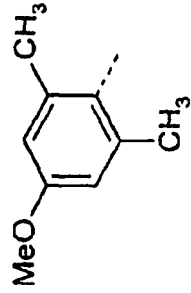
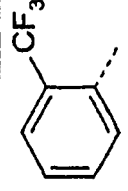
5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$
35						
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45						
50						
55						
60	56	57	58	59	60	61
65						

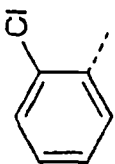
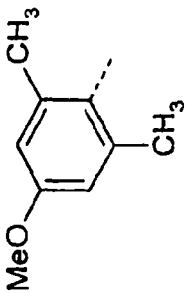
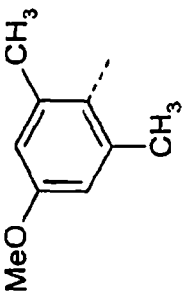
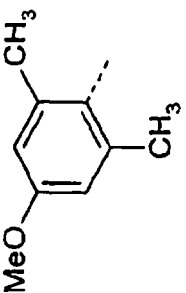
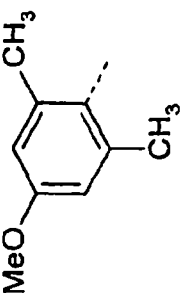
5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$
35						
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45						
50						
55						
60	62	63	64	65	66	67
65						

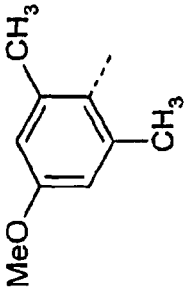
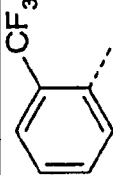
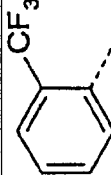
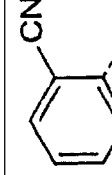
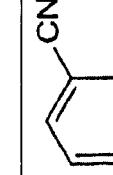
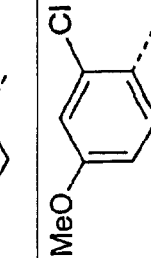
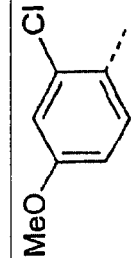
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15					
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25					
30	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$
35					
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45					
50					
55					
60	68	69	70	71	72
65					

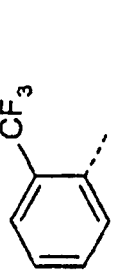
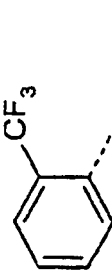
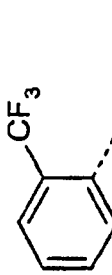
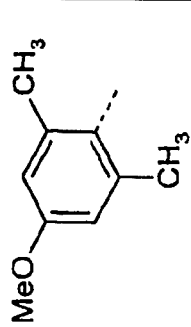
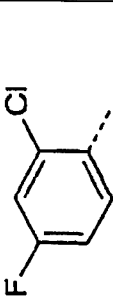
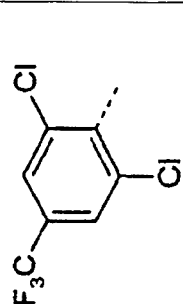
5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H
20					OH	H
25	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -
30	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
35						
40	73	74	75	76	77	78

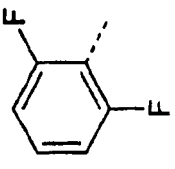
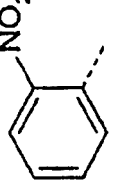
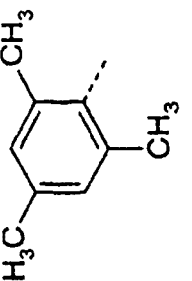
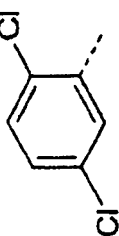
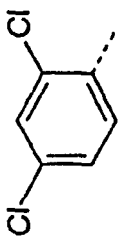
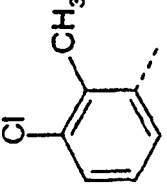
79 fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H
80 bas		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	H
81 fum		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	H
82		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	2-F
83		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	2-F

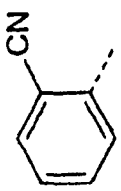
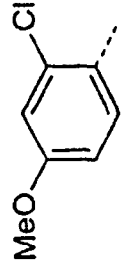
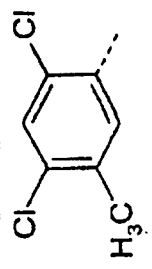
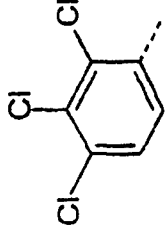
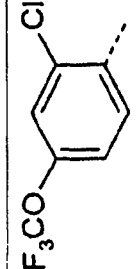
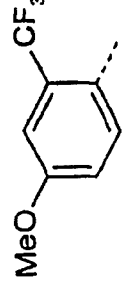
84		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H
85 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	2-Cl
86 fum		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	2-Cl
87 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H
88 fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H

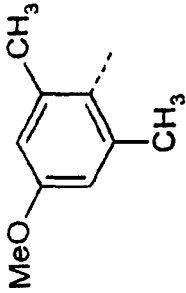
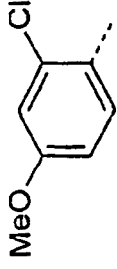
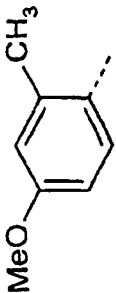
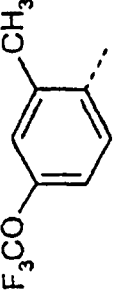
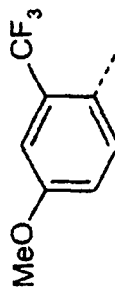
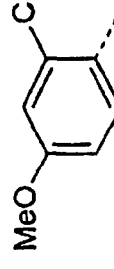
89		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	2-Cl
90		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	2-Cl
91 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	iPr	H
92 fum		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	iPr	H
93 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	2-Cl

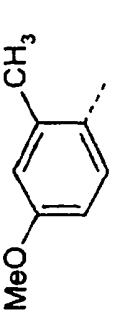
5	2-Cl						
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
15							
20	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -
25							
30	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -
35							
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45							
50							
55							
60	94 fum	95 bas	96 fum	97 bas	98 fum	99 bas	100 fum
65							

101		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H
102 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H
103 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H
104 bas		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-N=CH-	H
105		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	H
106		CH ₃	-CH ₂ -CH=CH-	-(CH ₂) ₂ -	H

5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$
35						
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45						
50						
55						
60	107	108	109	110	111	112
65						

5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$	$-CH_2-CH=CH-$
35						
40	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
45						
50						
55						
60	113	114	115	116	117	118
65						

5	H	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H	H
15						
20	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$
25						
30	$-CH_2-CH=CH-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_2-O-CH_2-$
35						
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
45						
50						
55						
60	119	120	121	122	123	124
65						

125		CH ₃	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H
Et significa Etilo cPr significa Ciclopropilo iPr significa Isopropilo (1-metiletilo) Ph significa fenilo * Todos los compuestos descritos en la tabla están en forma de sal con ácido trifluoroacético, a excepción de los compuestos marcados: (chl) sal con ácido clorhídrico (bas) sin salificar (fum) sal con ácido fumárico						

Actividad biológica

Los compuestos de la presente invención han sido evaluados por su propiedad analgésica en el ensayo de dolor inducido por formaldehído en ratón (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain, 38, 347-352). En resumen, una administración de formaldehído (al 0,92% en suero fisiológico) se realiza en la pata trasera y el periodo de lamido, que refleja la intensidad del dolor, se registra de 0 a 5 minutos (1ª fase) y de 15 a 30 minutos (2ª fase) después de la inyección. El porcentaje de inhibición de la segunda fase de lamido inducido por el formaldehído se proporciona, para varios compuestos de acuerdo con la invención, en la siguiente tabla:

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vía de administración	% de inhibición de la 2ª fase de lamido
16	100	p.o.	80
9	100	p.o.	60
19	10	i.p.	42
49	1	i.v.	40
p.o.: vía oral			
i.p.: vía intraperitoneal			
i.v.: vía intravenosa			

Estos resultados muestran una bajada considerable del dolor después de la administración de los compuestos.

Como consecuencia de los resultados del ensayo anterior, los compuestos de acuerdo con la invención se sometieron a un ensayo para demostrar su modo de acción que emplea el receptor de bradiquinina.

Este ensayo utiliza la vena umbilical humana y se realiza según el siguiente protocolo:

Cordones umbilicales humanos de 15-25 cm de largo se recuperan justo después del parto y se colocan inmediatamente en un matraz que contiene una solución de Krebs de composición (en mM) NaCl 119, KCl 4,7, KH₂PO₄ 1,18, MgSO 1,17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, Glucosa 5,5, EDTA 0,026 y después se almacenan a 4°C.

El cordón se diseca en solución de Krebs para liberar la vena umbilical. La vena se limpia de cualquier tejido adherente y se corta en pequeños anillos de 3-4 mm de ancho. El endotelio se retira cuidadosamente mediante introducción en la luz del vaso de un fino catéter del nº1, que se ha hecho ligeramente abrasivo.

Para inducir la expresión del receptor B₁ de bradiquinina, los segmentos de vena se incuban a 37°C en una cubeta de 25 ml durante 16 horas en un medio de cultivo EMEM oxigenado con una mezcla del 95% de O₂ + el 5% de CO₂ a la que se añaden antibióticos: penicilina 10.000 UI/ml y estreptomicina 10.000 UI/ml. Al día siguiente, los anillos de vena se montan en un soporte de acero inoxidable, unido a un sensor isométrico y se colocan en una cubeta para órganos aislados de 8 ml termostatada a 37°C, que contiene la solución de Krebs oxigenada con una mezcla del 95% de O₂ + el 5% de CO₂.

Después de un periodo de reposo de una hora durante la cual los anillos se aclaran de 5 a 6 veces con la solución de Krebs (mantenida a 37°C durante toda la manipulación y oxigenada con la mezcla del 95% de O₂ + el 5% de CO₂), la vena se somete progresivamente a una tensión de 1 g. Cuando la tensión es estable, después de aproximadamente 45 minutos, la solución de Krebs se sustituye por una solución hiperpotásica (KPSS: a la temperatura de 37°C) de la misma composición, pero que contiene KCl 125 mM y no contiene NaCl.

Después de una serie de aclarados, reposo y reajuste de la tensión, la contracción máxima de cada segmento se determina mediante una nueva despolarización con la solución de KPSS.

Después de un nuevo periodo de reposo durante el cual la tensión a 1 g se reajusta constantemente, se añaden los siguientes compuestos en el baño para órgano aislado: Mepiramina (1 µM), Atropina (1 µM), Indometacina (3 µM), LNA (30 µM), Captopril (10 µM), DL-Tiorfan (1 µM) y Nifedipina (0,1 µM).

20 minutos después, la molécula a ensayar o el disolvente de la molécula se añade en el baño de órgano aislado. Las moléculas se estudian a 10 µM; si una molécula presenta un grado de actividad suficiente, se estudia a concentraciones más reducidas (por ejemplo: 1 - 0,1 - 0,01 µM).

ES 2 325 154 T3

Después de 15 minutos de incubación, los segmentos de vena se contraen mediante la adición de concentraciones crecientes de des-Arg¹⁰-Kalidina (0,1 nM a 30.000 nM) en la cubeta.

Las EC₅₀ (concentraciones eficaces de agonistas requeridas para producir el 50% de la respuesta máxima obtenida con KPSS) se calculan mediante el método de los mínimos cuadrados.

El PKB = [-logKB] se obtiene a partir de la ecuación:

$$KB [A] / (\text{proporción de concentración}-1)$$

donde [A] es la concentración de antagonista y la (proporción de concentración) representa la relación entre la EC₅₀ en presencia de antagonista y la EC₅₀ en ausencia de antagonista.

De acuerdo con este ensayo, los compuestos de acuerdo con la invención mencionados en la descripción presentan un pKB comprendido entre 7 y 10, lo que tiende a demostrar que el modo de acción de estos compuestos hace intervenir a un antagonismo con respecto al receptor B₁ de bradiquinina.

Los compuestos de la presente invención, son útiles para el tratamiento de diversas formas de dolor tales como hiperalgesia inflamatoria, alodinia, dolor neuropático asociado, por ejemplo, a la diabetes, a neuropatías (constricción del nervio ciático, lumbalgias), a cualquier forma de traumatismo, a una intervención quirúrgica (extracción dental, ablación de amígdalas), a una cistitis intersticial, a una enfermedad inflamatoria de colon, a un cáncer.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para tratar cualquier patología asociada a un reclutamiento de neutrófilos como por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, psoriasis, obstrucciones pulmonares crónicas, enfermedades inflamatorias de colon, poliartritis reumatoide.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención, demostrada en el transcurso de los ensayos biológicos, es significativa de propiedades analgésicas y permite prever su utilización terapéutica.

De acuerdo con la invención, se recomienda la utilización de los compuestos definidos por la fórmula 1, así como de sus sales con ácidos no tóxicos, preferentemente sus sales farmacéuticamente aceptables, como principios activos de medicamentos para un tratamiento en mamíferos, particularmente en seres humanos, contra el dolor o ciertas enfermedades caracterizadas generalmente por una migración masiva de neutrófilos.

Entre las enfermedades que pueden tratarse por medio de una administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, pueden mencionarse hiperalgesias inflamatorias, dolores neuropáticos, dolores asociados a un traumatismo o a un cáncer, enfermedades inflamatorias de colon, poliartritis reumatoide, psoriasis, obstrucciones pulmonares crónicas o el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los compuestos de la presente invención, debido a su modo de acción, también encuentran utilidad para tratar o prevenir cualquier estado patológico en el que los receptores B₁ de bradiquinina están implicados y particularmente sobre-expresados. Además de las diversas formas de dolor y de las enfermedades inflamatorias mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar:

- ciertos problemas respiratorios tales como asma, bronquitis, pleuresia o rinitis de origen alérgico o viral,
- ciertas formas de diabetes,
- ciertas enfermedades de la piel tales como dermatitis, eccema y psoriasis,
- enfermedades oculares tales como glaucoma y retinitis,
- enfermedad de Alzheimer,
- choque séptico,
- choques traumáticos, particularmente a nivel del cráneo,
- ciertos cánceres particularmente ralentizando o inhibiendo la proliferación de las células cancerosas y más particularmente el cáncer de próstata.

La dosis de principio activo depende del modo de administración y del tipo de patología; generalmente está comprendida entre 0,05 y 10 mg/kg del sujeto a tratar. En función del tratamiento previsto, los compuestos de fórmula I o sus sales podrán asociarse a otros principios activos, y se formularán con excipientes utilizados habitualmente.

ES 2 325 154 T3

Con el fin de obtener una acción rápida, particularmente cuando se trata de tratar un dolor agudo, el modo de administración del medicamento se realizará preferentemente mediante inyección, por ejemplo por vía intramuscular o subcutánea. En el caso de dolores crónicos, la administración del medicamento puede realizarse por medio de formulaciones galénicas comunes, por ejemplo por vía oral en forma de grageas o de comprimidos en los que un compuesto de acuerdo con la invención se asocia a excipientes conocidos por el experto en la materia, o en forma de un parche adhesivo en el que un compuesto de acuerdo con la invención se formula con excipientes conocidos por el experto en la materia para favorecer el paso transdérmico del principio activo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

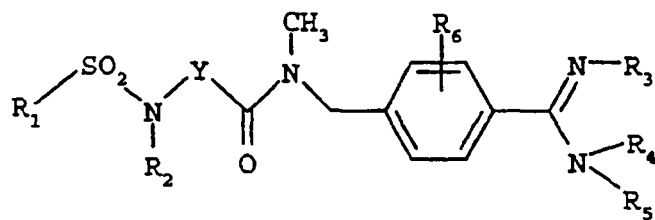
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto derivado de arilsulfonamida, **caracterizado** porque se selecciona entre el conjunto constituido por:

a) los productos de fórmula:



I

en la que

R₁ representa un anillo aromático no sustituido o sustituido por uno o más de los átomos o grupos de átomos seleccionados entre halógenos, grupos alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o una cadena hidrocarbonada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, lineal, ramificada o incluso cíclica opcionalmente sustituido por un grupo fenilo, por un grupo CONH₂ o por uno o más átomos de flúor,

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o forma con R₄ un grupo -CH=N- o un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₄ representa un átomo de hidrógeno o forma con R₃ un grupo -CH=N- o un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₃,

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno,

Y representa un grupo alquileo de C₂-C₄, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido entre dos átomos de carbono por un átomo de oxígeno,

b) las sales de adición de los compuestos de fórmula I anteriores con un ácido.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ representa un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados entre un átomo de halógeno, preferentemente el átomo de cloro, y grupos alquilo de C₁-C₃ y alcoxi de C₁-C₃.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque R₂ representa un grupo alquilo de C₁-C₄.

4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R₃ y R₄ forman juntos un grupo alquileo de C₂-C₃.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R₅ y R₆ representan cada uno un átomo de hidrógeno.

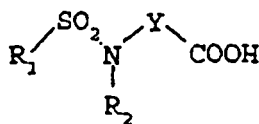
6. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque Y representa una cadena alquileo de C₂-C₄ saturada opcionalmente interrumpida por un átomo de oxígeno.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque Y representa un grupo -(CH₂)₄-.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque Y representa un grupo -(CH₂)₂-O-CH₂-.

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 1, y de sus sales de adición, que comprende las etapas que consisten en:

a) hacer reaccionar a un ácido de fórmula:



II

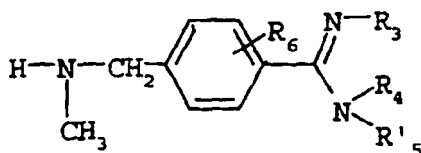
en la que

R₁ representa un anillo aromático no sustituido o sustituido por uno o más de los átomos o grupos de átomos seleccionado(s) entre halógenos, grupos alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido por un grupo fenilo, por un grupo CONH₂ o por uno o más átomos de flúor,

e Y representa un grupo alquileo de C₂-C₄, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido entre dos átomos de carbono por un átomo de oxígeno,

con una amina de fórmula:



III

en la que

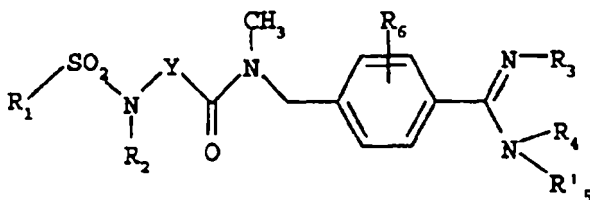
R₃ representa un átomo de hidrógeno o forma con R₄ un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₄ representa un átomo de hidrógeno o forma con R₃ un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R'₅ representa un grupo alquilo de C₁-C₃, un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo amino,

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno,

realizándose la reacción en un disolvente en presencia de al menos un agente activador a una temperatura comprendida generalmente entre la temperatura ambiente y 60°C y durante aproximadamente de 2 a 15 horas para obtener la amida de fórmula



IV

en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R'_5, R_6$ e Y conservan el mismo significado que en los productos de partida,

b) si fuera necesario, cuando el sustituyente R₅ es un grupo protector del grupo amino, hacer reaccionar al compuesto de fórmula IV para eliminar el grupo protector del grupo amino y sustituirlo por un átomo de hidrógeno, y obtener de este modo el compuesto de fórmula I en el que R₅ representa un átomo de hidrógeno,

c) si fuera necesario, hacer reaccionar al compuesto de fórmula IV o I obtenido anteriormente, con un ácido mineral u orgánico, para obtener la sal de adición del compuesto de fórmula IV o I.

ES 2 325 154 T3

10. Composición terapéutica, **caracterizada** porque contiene, en asociación con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con un ácido.

5 11. Utilización de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 o de una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con un ácido, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

10 12. Utilización de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 o de una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables con un ácido, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65