



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 438**

51 Int. Cl.:

**C07C 47/55** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03729926 .0**

86 Fecha de presentación : **16.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1499577**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **2-(2,6-diclorofenil)-diarilimidazoles.**

30 Prioridad: **18.04.2002 EP 02008228**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

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

72 Inventor/es: **Brandt, Michael;**  
**Fertig, Georg;**  
**Krell, Hans-Willi;**  
**Von Hirschheydt, Thomas y**  
**Voss, Edgar**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

## DESCRIPCIÓN

2-(2,6-diclorofenil)-diarilimidazoles.

La presente invención se refiere a nuevos 2-(2,6-diclorofenil)-diarilimidazoles y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son inhibidores de la proteína-tirosina-quinasa, en especial inhibidores de la quinasa c-met y, por ello, son excelentes agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contengan estos nuevos compuestos como principios activos para el tratamiento del cáncer y enfermedades afines al cáncer.

#### Antecedentes de la invención

Las proteína-tirosina-quinasas (PTK), enzimas que catalizan la transferencia del  $\gamma$ -fosfato del ATP a los restos de tirosina de sustratos proteicos, son componentes críticos de los mecanismos de señalización que controlan la proliferación y diferenciación celulares. Las PTK pueden subdividirse en dos grandes grupos, las tirosina-quinasas receptoras (RTK) y las tirosina-quinasas no receptoras (NRTK). Las RTK se extienden en la membrana del plasma y contienen un dominio extracelular, que fija a los ligandos, y una porción intracelular, que posee actividad catalítica y secuencias reguladoras. La mayor parte de las RTK, al igual que el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos c-met, posee una sola cadena de polipéptido y son monoméricos en ausencia de ligando. La fijación de un ligando sobre la porción extracelular de las RTK conduce a la dimerización de los receptores monoméricos, que se traduce en la autofosforilación específica de restos de tirosina de la porción citoplasmática (ver un repaso en: Blume-Jensen, P. y Hunter, T., *Nature* **411**, 355-365, 2001; Hubbard, S.R. y col., *J. Biol. Chem.* **273**, 11987-11990, 1998; Zwick, E. y col., *Trends Mol. Med.* **8**, 17-23, 2002). En general, la autofosforilación de la tirosina estimula la actividad catalítica intrínseca de quinasa del receptor o genera el reclutamiento de sitios para la señalización de proteínas en sentido descendente (downstream) que contienen dominios de reconocimiento de fosfotirosina, por ejemplo el dominio Src de homología 2 (SH2) o el dominio de fijación de la fosfotirosina (PTB).

Las proteína-tirosina-quinasas desempeñan un papel esencial en los mecanismos de transducción de señales intracelulares, que conducen a diversas respuestas celulares, tales como la proliferación, la apoptosis y la diferenciación. Por consiguiente, estas enzimas se han convertido en dianas principales del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, diseñados para bloquear la proliferación de células cancerosas, la metástasis y la angiogénesis y para promover la apoptosis. La estrategia que más ha progresado en el desarrollo clínico es el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las tirosina-quinasas receptoras del factor de crecimiento. Sin embargo, el uso de inhibidores de tirosina-quinasa de molécula pequeña podría tener ventajas teóricas significativas sobre los anticuerpos monoclonales. Los inhibidores de molécula pequeña podrían tener una mejor penetración en los tejidos, podrían tener actividad contra dianas intracelulares y dianas mutadas y podrían diseñarse para que tuvieran biodisponibilidad oral. Varios compuestos importantes han desplegado una actividad prometedora contra dianas tales como el EGFR, el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares y el bcr-abl.

El receptor de factor de crecimiento de hepatocito c-met se ha identificado por primera vez como oncógeno activado en una línea celular de sarcoma osteogénico humano tratado con ácido N-metil-N'-nitrosoguanidínico (MUNG-HOS) por su capacidad de transformar los fibroblastos de ratón NIH 3T3. El receptor codificado por el protooncogén de c-met (localizado en el cromosoma 7) es una proteína de doble cadena, compuesta por una cadena de 50 kDa ( $\alpha$ ) unida con puente disulfuro a una cadena de 145 kDa ( $\beta$ ) en un complejo  $\alpha\beta$  de 190 kDa. La cadena  $\alpha$  está expuesta en la superficie de la célula, mientras que la cadena  $\beta$  se extiende en la membrana de la célula y posee un dominio de tirosina-quinasa intracelular. La presencia de este dominio de tirosina-quinasa intracelular permite asignar al c-met al grupo de las tirosina-quinasas receptoras (RTK) de moléculas de superficie celular.

El factor de crecimiento de hepatocito (HGF), también conocido como factor de Scatter (SF), es un citoquina multifuncional que emite diversas respuestas en diferentes células y tejidos. Desde su descubrimiento y caracterización iniciales, el HGF/SF ha sido objeto de investigación intensa, sobre todo en lo que respecta a su rol en el desarrollo y progreso del cáncer. Existen ahora muchos indicios que apuntan a su rol como regulador de la carcinogénesis, la invasión y la metástasis cancerosas (ver un repaso en: Herynk, M.H. y Radinsky, R., *In Vivo* **14**, 587-596, 2000; Jiang, W. y col., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **29**, 209-248, 1999; Longati, P. y col., *Curr. Drug Targets* **2**, 41-55, 2001; Maulik, G. y col., *Cytokine Growth Factor Rev.* **13**, 41-59, 2002; Parr, C. y Jiang, W.G., *Histol. Histopathol.* **16**, 251-268, 2001).

El HGF/SF se fija sobre e induce la fosforilación de la tirosina de la cadena  $\beta$  del receptor de c-met maduro. Se piensa que tales acontecimientos promueven la fijación de las proteínas de la señalización intracelular que contienen regiones de homología con src (SH), por ejemplo la PLC- $\gamma$ , Ras-GAP, PI-3 quinasa pp60<sup>c-src</sup> y el complejo de GRB-2 Socs con el receptor activado. Cada proteína que contiene SH2 puede activar a un subgrupo diferente de fosfopéptidos de señalización, emitiendo de este modo diferentes respuestas dentro de la célula.

Se han descrito ampliamente las mutaciones de c-met en carcinoma de papila renal humana, hereditarias o esporádicas y se han publicado artículos de su presencia en casos de cáncer de ovarios, carcinoma hepatocelular de la infancia, carcinomas de células escamosas metastásicas de cabeza y cuello y cáncer gástrico. El c-met se sobreexpresa además en las células del cáncer de pulmón de células no pequeñas y en las de cáncer de pulmón de células pequeñas, en tumores de mama, de colon y de próstata. Dado que el c-met parece tener un papel importante en la oncogénesis de

una gran variedad de tumores, se han aplicado diversas estrategias de inhibición para atacar terapéuticamente a esta tirosina-quinasa receptora.

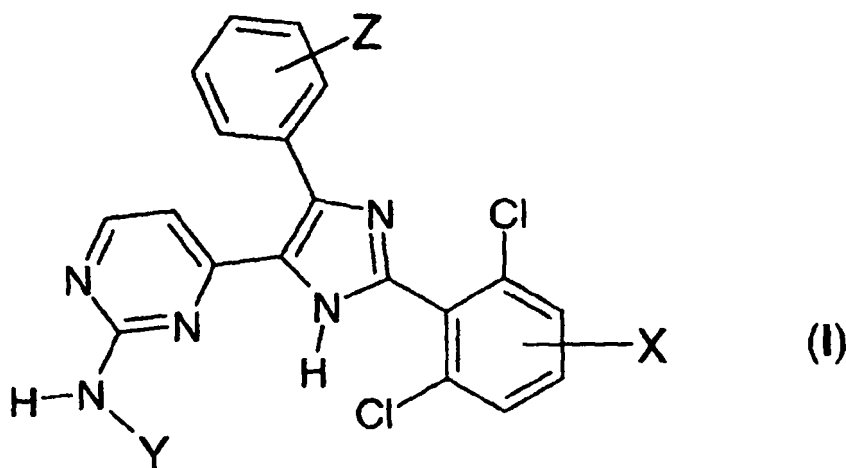
La utilidad de la inhibición de la proteína-tirosina-quinasa c-met para inhibir el crecimiento tumoral y la invasión se ha puesto de manifiesto en muchos ensayos preclínicos bien documentados (p.ej.: Abounader, R. y col., J. Natl. Cancer Inst. 91, 1548-1556, 1999; Larterra, J. y col., Lab. Invest. 76, 565-577, 1997; Tomioka, D., Cancer Res. 61, 7518-7524, 2001; Wang, R. y col., J. Cell Biology 153, 1023-1033, 2001).

En el documento WO 96/18626 se describen inhibidores de tirosina-quinasas y quinasa c-met que son derivados del de 2-(2,6-diclorofenil)-4-fenil-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol (ejemplos 5, 6 y 55). Sin embargo, presentan interacciones desfavorables con el citocromo P450 y poseen algunas propiedades físicas no deseables, como es una biodisponibilidad baja.

Ahora se ha encontrado que los 2-(2,6-diclorofenil)-4-fenil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazoles de esta invención evitan estos inconvenientes y poseen propiedades mejoradas como inhibidores de la proteína-tirosina-quinasa.

### Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

X es hidrógeno; OR<sup>1</sup>; SR<sup>2</sup>; (SO)R<sup>2</sup>; (SO<sub>2</sub>)R<sup>2</sup>; o un grupo A<sup>1</sup>-Q;

A<sup>1</sup> significa un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Q es OR<sup>1</sup>; SR<sup>2</sup>; SOR<sup>2</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o halógeno;

R<sup>1</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; alilo; dimetilfosfonilmetilo; 2,3-epoxi-1-propilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo o un grupo A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>;

Q<sup>1</sup> significa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; ciano; carboxilo; (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; carboxamida; -CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfanilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfenilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo y

en el caso de que A<sup>1</sup> signifique un grupo 1,2-etileno o 1,3-propileno, Q<sup>1</sup> es hidroxilo o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; dimetilfosfonilmetilo; 2,3-epoxi-1-propilo; 2,3-dihidroxi-1-propilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo o A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O;

Y es hidrógeno o un grupo A<sup>2</sup>-R;

A<sup>2</sup> es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; fenilo o por hidroxilo;

## ES 2 286 438 T3

R significa hidroxilo; alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado; amino; dimetilamino; dietilamino; t-butiloxicarbonilamino; carboxilo; (alcoxi  $C_1-C_6$ )-carbonilo; triazolilo; ciano; piperidino; 1-pirrolidinilo; morfolino; 4-metilpiperazin-1-ilo;  $O-A^1-NR^3R^4$ ;  $S-A^1-NR^3R^4$ ; 4-carboxifenilo; furan-3-ilo; tiofen-2-ilo o 3-metiltiofen-2-ilo;

5 Z significa uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno; hidroxilo; alilo; metilo; alcoxi  $C_1-C_5$ ; metoximetoxi; (2-metoxietoxi)metiloxi; metiltio; etoximetoxi; metilendioxo; etinilo; trimetilsililetinilo y benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi; ciano; nitro; metilendioxo; carboxi o etoxi;

10 y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que las actividades farmacéuticas y antitumorales, manifestadas en la inhibición del c-met, de los compuestos de esta invención se deben en especial a la presencia del resto 2,6-diclorofenilo en la posición 2 del anillo imidazol.

### 15 Descripción detallada de la invención

Los grupos alquilo  $C_1-C_6$  preferidos con respecto a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $A^2$  son metilo, etilo y propilo.

20 Los grupos alcoxi  $C_1-C_6$  preferidos con respecto a  $Q^1$ , R y Z son metoxi, etoxi o isopropiloxi.

Los sistemas cíclicos preferidos, formados por  $R^3$  y  $R^4$  juntos, son 1-pirrolidinil-, piperidino-, morfolino- o 4-metilpiperazin-1-ilo.

25  $X = A^1-Q$  significa con preferencia  $-CH_2OH$  o  $-CH_2-CH_2-OH$ .  $X = -O-A^1-Q^1$  es con preferencia  $-O-CH_2-CH_2-OH$ ;  $-O-CH_2-COOH$  o  $-O-CH_2-CN$ .

Los grupos preferidos para  $Y = A^2-R$  son 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo; 3-metoxipropilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (R)-3-hidroxibutilo; (S)-3-hidroxibutilo; 2-morfolinoetilo; 3-morfolinoetilo;  $(CH_2)_3COOH$ ; 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo; 3-hidroxio-2,2-dimetilpropilo; 3-hidroxio-1-fenilpropilo; 3-tert-butiloxietilo; 2-aminoetilo; 3-aminopropilo; 4-aminobutilo; 2-(N,N-dimetilamino) etilo; 3-(N,N-dimetilamino) propilo; 3-(pirrolidin-1-il)propilo;  $CH_2COOH$ ;  $(CH_2)_2COOH$ ;  $CH(C_2H_5)COOH$ ;  $(CH_2)_3COOC(CH_3)_3$ ;  $(CH_2)_2-N-COOC(CH_3)_3$ ;  $(CH_2)_3-N-COOC(CH_3)_3$ ;  $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ;  $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH_2$ ;  $(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ;  $(CH_2)_2-S-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ;  $(CH_2)_3-S-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ ;  $(CH_2)_3-S-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ ; (1,2,4-triazol-1-il)etilo; 3-(1,2,4-triazol-3-il)propilo.

35 Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Dicho sustituyente X está situado con preferencia en la posición 4 del anillo fenilo, mientras que dicho sustituyente Z está situado con preferencia en la posición 3 ó 4. Si Z significa benciloxi o un grupo benciloxi sustituido, Z está situado con preferencia en la posición 3.

45 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Z se elige entre el grupo formado por 3-cloro; 4-cloro; 3-bromo; 3-yodo; 3-etinilo; 3-metoximetoxi; 3-(2-metoxietoxi)metiloxi; 3-metiltio; 3-etoximetoxi; 3,4-metilendioxo o 3-benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi; ciano; nitro; metilendioxo; carboxi o etoxi.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general (I), en la que

50 X es hidrógeno;  $OR^1$ ;  $(SO)CH_3$ ;  $(SO_2)CH_3$ ; o un grupo  $CH_2-Q$ ;

Q es OH;  $NR^3R^4$  o  $NHCH_2CH_2NR^3R^4$ ;

55  $R^1$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno; dimetilfosfonilmetilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxio-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo y un grupo  $A^1-Q^1$ ;

$A^1$  significa un grupo metileno, etileno o propileno;

60  $Q^1$  es ciano; carboxilo; carboxamida;  $-CO-NR^3R^4$  y en el caso de que  $A^1$  signifique un grupo 1,2-etileno o 1,3-propileno, puede ser también hidroxilo o  $NR^3R^4$ ;

$R^3$ ,  $R^4$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, 2-morfolinoetilo o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O;

65 Y significa 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 2-metoxietilo; 3-metoxipropilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (R)-3-hidroxibutilo; (S)-3-hidroxibutilo; 3-hidroxio-2,2-dimetilpropilo; 2-morfolinoetilo;

## ES 2 286 438 T3

3-morfolinopropilo; 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo; 3-hidroxi-1-fenilpropilo; 2-aminoetilo; 3-aminopropilo; 4-aminobutilo; 2-(N,N-dimetilamino)etilo; 3-(N,N-dimetilamino)propilo; 3-(pirrolidin-1-il)propilo;  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ;  $(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ ;  $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ;  $(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$  o  $(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ;

Z se elige entre el grupo formado por 3-cloro; 4-cloro; 3-bromo; 3-yodo; 3-etinilo; 3-metoximetoxi y 3-benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi; ciano; nitro; metilendioxi; carboxi o etoxi;

dicho sustituyente X está situado en la posición 4 del anillo fenilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general (I), en la que

X es hidrógeno;  $\text{OR}^1$ ;  $(\text{SO})\text{CH}_3$ ;  $(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ ; o un grupo  $\text{CH}_2\text{-Q}$ ;

Q es OH;  $\text{NR}^3\text{R}^4$  o  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{R}^1$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno; dimetilfosfonilmetilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo o a grupo  $\text{A}^1\text{-Q}^1$ ;

$\text{A}^1$  significa un grupo metileno, etileno o propileno;

$\text{Q}^1$  significa ciano, carboxilo y en el caso de que  $\text{A}^1$  signifique un grupo 1,2-etileno o 1,3-propileno, puede ser también hidroxi o  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O;

Y es 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 2-morfolinoetilo; morfolinopropilo; 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo; 2-aminoetilo; 3-aminopropilo; 2-(N,N-dimetilamino)etilo; 3-(N,N-dimetilamino)propilo o 3-(pirrolidin-1-il)propilo;

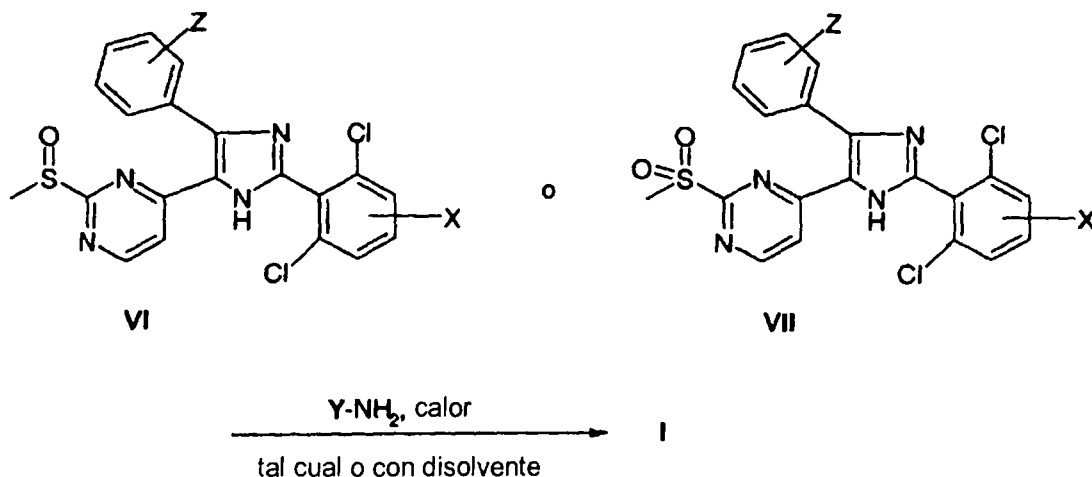
Z se elige entre el grupo formado por 3-cloro; 4-cloro; 3-bromo; 3-yodo; 3-etinilo; 3-metoximetoxi o 3-benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi o ciano;

dicho sustituyente X está situado en la posición 4 del anillo fenilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son muy especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general (I), definidos en los ejemplos no limitantes de H1.1.1 a H17.3.5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

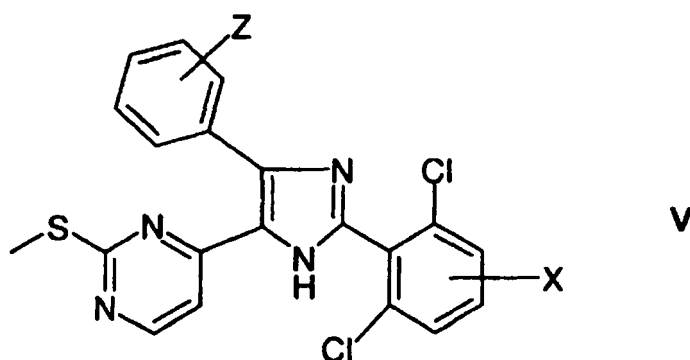
La fórmula (I) representa a los 2-(2,6-diclorofenil)-4-fenil-5-(4-pirimidinil)-1H-imidazoles que son tautómeros de los 2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-4-(4-pirimidinil)-1H-imidazoles. Ambos tautómeros presentan la misma estructura, su nomenclatura puede utilizarse indistintamente y ambos tautómeros son parte de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden estar presentes en forma de racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, incluyéndose dentro del alcance de la presente invención a todos los isómeros posibles.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) con una amina  $\text{Y-NH}_2$ , en la que X, Y y Z tienen los significados definidos anteriormente, a una temperatura comprendida entre 80 y 180°C y por aislamiento posterior de dichos compuestos. Es preferida la proporción estequiométrica.



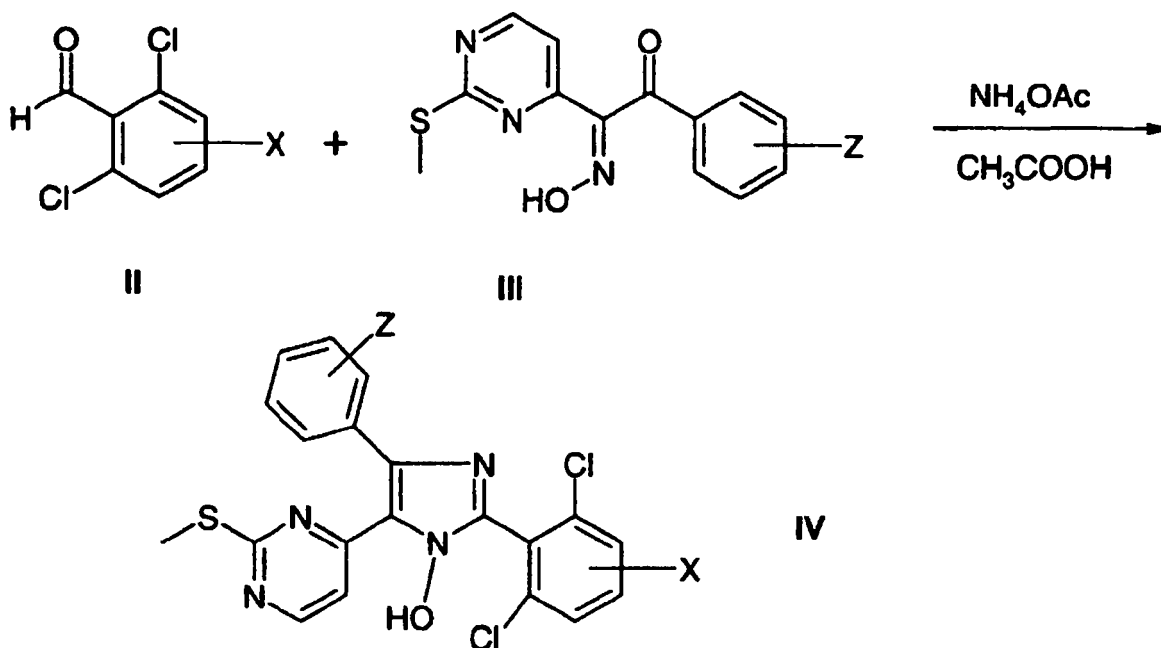
Los compuestos de la fórmula general (VI) y (VII) pueden obtenerse por oxidación del grupo sulfuro de los tioéteres, descritos mediante la fórmula general (V). Para obtener los sulfóxidos de la fórmula general (VI) es preferible efectuar la oxidación con el ácido 3-cloroperbenzoico. Para la síntesis de las sulfonas de la fórmula general (VII) se emplea con preferencia la Oxone<sup>TM</sup>.

Los tioéteres de la fórmula general (V)



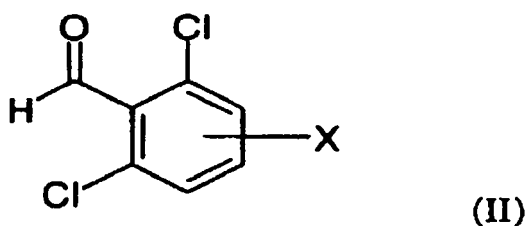
pueden obtenerse por N-desoxigenación de los compuestos de la fórmula general (IV). Esta reacción se lleva a cabo con preferencia con bromoacetato de etilo en presencia de trietilamina (Chem. Pharm. Bull. 29, 3145, 1981). Como alternativa, esta reducción puede efectuarse con fosfito de trietilo en dimetilformamida.

Un compuesto de la fórmula general (IV) puede obtenerse por reacción de un compuesto de la fórmula general (III) con un compuesto de la fórmula general (II), en la que los sustituyentes X y Z tienen el significado definido anteriormente. Esta reacción es una condensación y se efectúa con preferencia en presencia de amoníaco, aplicando métodos que ya son conocidos para otros aldehídos.



Otra forma de ejecución de la invención consiste en el uso de un compuesto de la fórmula general (II), en la que el sustituyente X tiene el significado definido antes, para la obtención de un compuesto de la fórmula general (I) descrito en el proceso recién mencionado.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto de la fórmula general (II),



en la que

X es  $\text{OR}^1$ ;  $\text{SR}^2$ ;  $(\text{SO})\text{R}^2$ ;  $(\text{SO}_2)\text{R}^2$  o  $\text{CH}_2\text{-Q}$ ;

Q significa  $\text{OR}^1$ ;  $\text{SR}^2$ ;  $\text{SOR}^2$ ;  $\text{SO}_2\text{R}^2$ ;  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;  $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$  o halógeno;

$\text{R}^1$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ; alilo; dimetilfosfonilmetilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo; trifluorometilsulfonilo; trimetilsilanilo; triisopropilsilanilo; t-butildimetilsilanilo; fenildimetilsilanilo; 1,3-di-t-butildimetilsilanilo; 1,3-di-t-butildimetilsilanilo; 2-propilo; 3-t-butildimetilsilanilo; 2-t-butildimetilsilanilo; 1-propilo o un grupo  $\text{A}^1\text{-Q}^1$ ;

$\text{A}^1$  significa un grupo metileno, etileno o propileno;

$\text{Q}^1$  significa ciano; carboxilo;  $\text{COOCH}_3$ ;  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ;

$\text{R}^2$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;  $\text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_3$ ; dimetilfosfonilmetilo; 2,3-epoxi-1-propilo; 2,3-dihidroxi-1-propilo; 2-hidroxi-1-etilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo o  $\text{A}^1\text{-Q}^1$ ;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno; metilo; etilo; 2-morfolinoetilo o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O,

con la condición de que  $\text{X} = \text{OR}^1$  no sea OH ni O-alilo.

Dicho sustituyente X está situado con preferencia en la posición 4 del anillo fenilo.

Los 2,6-diclorobenzaldehídos son compuestos intermedios valiosos para la obtención de los compuestos de la fórmula general (I) según la invención. El 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído y el 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído ya son conocidos en el estado de la técnica. El 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído se ha sintetizado a partir del 3-hidroxibenzaldehído (Eur. J. Med. Chem. 28, 103-115, 1993), pero este método de obtención requiere el uso de cloro, un gas altamente tóxico, y da lugar a productos secundarios, porque el procedimiento no permite una obtención económicamente viable debido a su rendimiento, que es muy bajo (< 4%); además, el uso necesario de cloroformo da lugar a otros inconvenientes importantes de carácter ecológico. Otra reacción conocida mediante la secuencia bromación/Grignard requiere un total de 4 pasos, incluida la bromación estequiométrica con bromo y el uso del éter de metilo y clorometilo, que es muy tóxico, para proteger al fenol. Por otra parte, el rendimiento total es solamente del 40%.

Esta invención proporciona un procedimiento mejorado de obtención del 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído y del 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído. Este proceso se caracteriza por la metalación del 2,4-diclorofenol o del 3,5-diclorofenol protegidos con una base de litio y posterior reacción con un éster o amida del ácido fórmico y la desprotección y el aislamiento de dichos compuestos. Una base de litio idónea es el metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, t-butil-litio, la diisopropilamida de litio o bistrimetilsililamida de litio, es preferido el butil-litio. Un disolvente apropiado es el éter de dietilo, el tetrahidrofurano o el 1,2-dimetoxietano, es preferido el tetrahidrofurano. El paso de la metalación se efectúa entre -100°C y -60°C, con preferencia entre -80°C y -70°C. Los grupos protectores idóneos son el triisopropilsililano, t-butildimetilsililano o fenildimetilsililano, es preferido el triisopropilsililano. Los derivados idóneos del ácido fórmico son formiato de metilo, formiato de etilo, la dimetilformamida o la N-formilpiperidina, es preferida la dimetilformamida. Este procedimiento puede aplicarse también a la obtención del 2,6-dicloro-3-hidroximetilbenzaldehído y del 2,6-dicloro-4-hidroximetilbenzaldehído según esta invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" empleando anteriormente indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula (I) y se forman por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos o con bases orgánicas o inorgánicas idóneas no tóxicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y de amonio cuaternario, por ejemplo, el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para obtener su forma de sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen muy bien y les permite obtener una mejora en la estabilidad física y química, el carácter higroscópico, la fluidez y la solubilidad de los compuestos (véase, p.ej., H. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6ª ed., 1995, pp. 196 y 1456-1457).

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

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse junto con vehículos orgánicos o inorgánicos, terapéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales u otros similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los políoles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales vehiculares idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, políoles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales vehiculares idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los políoles semilíquidos y líquidos.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

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

Gracias a su actividad como inhibidores de tirosina-quinasa, con preferencia de la quinasa c-met, los compuestos de la fórmula general (I) son principios activos valiosos de la terapéutica destinada al tratamiento del cáncer y otras enfermedades que corresponden a una expresión ampliada del receptor c-met o receptores de quinasa afines. Los compuestos de la fórmula general (I) bloquean de modo típico la actividad de fosforilación de la quinasa c-met y tienen un valor IC<sub>50</sub> de 0,5 nM a 5 mM.

La dosificación de un compuesto según esta invención puede variar, pues, dentro de amplios márgenes y tendrá que ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación diaria para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg de un compuesto de general fórmula (I) o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o bien dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera oportuno.

Los siguientes ejemplos y obtenciones ilustran la invención.

## Ejemplos

### A Síntesis de 2,6-diclorobenzaldehídos sustituidos

#### Ejemplo A1

#### 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (A1)

##### Obtención del 3,5-diclorotriisopropilsililoxibenceno (A1.1)

A una solución agitada de 4,08 g (25 mmoles) del 3,5-diclorofenol y 6,70 g (62,5 mmoles) de 2,6-lutidina en 75 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se le añaden a 0°C 9,96 g (32,5 mmoles) de triflato de triisopropilsililo y se agita la mezcla a esta temperatura durante 2 horas. Después de la hidrólisis con agua (15 ml) se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a sequedad. Por cromatografía del producto en bruto a través de gel de sílice empleando isohexano como eluyente se obtiene el compuesto A1.1 en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,03-1,15 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,16-1,35 (m, 3H, CH); 6,73-6,80 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 6,92-6,98 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12,7 (CH); 18,0 ( $\text{CH}_3$ ); 119,0, 121,6 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 135,2, 157,4 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ).

##### Aumento de escala

A una solución de 200 g de 3,5-diclorofenol y 330 ml de 2,6-lutidina en 3,0 l de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se le añaden a 0°C 400 g de triflato de triisopropil-sililo en 1 h y se agita la mezcla a esta temperatura durante 3 horas más. Después de la hidrólisis con 1,0 l agua se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a sequedad (70°C/80 mbar). Se recoge el residuo en éter de petróleo y se filtra a través de gel de sílice, obteniéndose 360 g (92%) del compuesto A1.1 en forma de aceite incoloro.

##### Obtención del 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (A1) y del 2,6-dicloro-4-triisopropilsililoxi-benzaldehído (A1.2)

En atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura por debajo de -67°C se añade una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 9,4 ml, 23 mmoles) a una solución agitada de 7,49 g (23 mmoles) de A1.1 en THF seco (30 ml). Después de agitar a -78°C durante 45 minutos se añaden 2,14 g (29 mmoles) de dimetilformamida seca manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Se deja calentar la mezcla a -10°C. Después de la hidrólisis con HCl 2 N en una solución saturada de NaCl (25 ml) se separan las fases y se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra a sequedad. Al residuo se le añade hexano (20 ml), se filtra el compuesto A1 precipitado (4,37 g, 23 mmoles) y se lava con hexano (5 ml), p.f. = 229-230°C.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 6,94 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,25 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ), 11,46 (s (br), 1 H, OH).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 117,0 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 120,7, 137,8, 162,1 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 187,2 ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

Se aísla una pequeña cantidad del 2,6-dicloro-4-triisopropilsililoxibenzaldehído (A1.2) de las aguas madres de isohexano por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 20:1).

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,05-1,17 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,19-1,39 (m, 3H, CH); 6,88 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,41 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12,7 (CH); 17,9 ( $\text{CH}_3$ ); 121,5 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 123,4, 138,9, 160,4 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 187,9 ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

La desprotección del grupo hidroxil fenólico puede realizarse por procedimientos estándar utilizando n-Bu<sub>4</sub>NF en THF y purificación por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo 1:1) (ver ejemplo A3).

## ES 2 286 438 T3

### Aumento de escala

En atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura por debajo de  $-65^{\circ}\text{C}$ , a una solución de 360 g del A1.1 en 2,6 l de tetrahidrofurano seco se le añaden 440 ml de n-BuLi (2,7 M en hexano). Después de agitar a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 2 h se añaden 120 ml de dimetilformamida seca manteniendo la temperatura por debajo de  $-65^{\circ}\text{C}$ . Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de 700 ml de HCl 4 M se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Después se separan las fases (puede ser necesaria la adición de NaCl sólido) y se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Por recristalización del precipitado en tolueno/tetrahidrofurano se obtienen 154 g (70%) del compuesto A1.

### Ejemplo A2

#### 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído (A2)

##### Obtención de 2,4-diclorotriisopropilsililoxibenceno (A2.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A1.1, pero partiendo del 2,4-diclororfenol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,07-1,18 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,20-1,40 (m, 3H CH); 6,82 (d, 8,8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,07 (dd, 8,8 Hz, 2,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,34 (d, 2,5Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 13,0 (CH); 18,0 ( $\text{CH}_3$ ); 120,8 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 125,9 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 126,2 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 127,6, 130,1 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 151,0 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ).

##### Obtención de 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído (A2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A1, pero partiendo del A2.1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ )  $\delta$  = 7,19 (d, 8,8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,39 (d, 8,8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,33 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ), 10,92 (s (br), 1H, OH).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ )  $\delta$  = 121,1 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 121,9, 123,8 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 130,2 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 131,6 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 153,5 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 190,5 ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

### Ejemplo A3

#### 2,6-dicloro-4-hidroximetilbenzaldehído (A3)

##### Obtención de 3,5-dicloro(triisopropilsililoximetil)benceno (A3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A1.1, pero partiendo del alcohol 3,5-diclorobencílico, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0,96-1,25 (m, 21H, i-Pr); 4,78 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,23 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12,1 (CH); 18,1 ( $\text{CH}_3$ ); 64,0 ( $\text{OCH}_2$ ); 124,2, 127,0 ( $\text{C}_{\text{arom.}}\text{H}$ ); 134,9, 145,3 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ).

##### Obtención del 2,6-dicloro-4-(triisopropilsililoximetil)benzaldehído (A3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A1, pero partiendo del A3.1 e hidrolizando con agua-hielo en lugar de HCl acuoso, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro que solidifica en reposo sobre hielo (eluyente: isohexano/acetato de etilo = 20:1).

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,03-1,28 (m, 21H, i-Pr); 4,82 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,37 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,48 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12,0 (CH); 18,1 ( $\text{CH}_3$ ); 63,6 ( $\text{OCH}_2$ ); 126,8 ( $\text{C}_{\text{arom.}}\text{H}$ ); 128,6, 137,2, 149,0 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 188,8 ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

### Aumento de escala

En atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura por debajo de  $-70^{\circ}\text{C}$ , a una solución de 70 g del A3.1 en 220 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 131 ml de n-BuLi (1,6 M en hexano). Después de agitar a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos se añaden 28 ml de dimetilformamida seca manteniendo la temperatura por debajo de  $-65^{\circ}\text{C}$ . Se agita la mezcla a  $-75^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos más y entonces se deja calentar a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Después de 2 h a  $0^{\circ}\text{C}$

## ES 2 286 438 T3

se le añaden 150 ml de agua-hielo y 150 ml de éter. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 100 ml de éter. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de NaCl, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Rendimiento: 73 g (95%) del compuesto A3.2 en forma de aceite ligeramente marrón, que solidifica en reposo sobre hielo.

### Obtención del 2,6-dicloro-4-hidroximetilbenzaldehído (A3)

Se disuelven 426 mg (1,2 mmoles) del A3.2 (426 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 ml), se le añade a temperatura ambiente una solución de  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$  (1,3 ml, 1 M en THF, 1,3 mmoles) y se agita durante una noche. Después de concentrar con vacío se aíslan 134,0 mg del compuesto A3 por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 2:1), en forma de sólido incoloro, p.f. = 109-110°C.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,99 (t, 4,4 Hz, 1H, OH); 4,74 (d, 4,4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,40 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,48 (s, 1H,  $\text{CH=O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 63,4 ( $\text{OCH}_2$ ); 127,5 ( $\text{C}_{\text{arom.}}\text{H}$ ); 129,2, 137,4, 147,9 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 188,7 ( $\text{CH=O}$ ).

### Aumento de escala

A una solución de 65 g (0,18 moles) del A3.2 en 1100 ml de etanol se le añaden a 50°C 180 ml de HCl 0,25 N HCl y se agita la mezcla a 85°C durante 6 h. Se elimina el etanol con vacío, después de lo cual precipita el producto. Se añaden 700 ml de acetato de etilo/éter de petróleo (2:1), se lava la fase orgánica con agua y NaCl acuoso se seca con sulfato sódico. Se concentra la solución hasta 100 g, se le añaden 200 ml de éter de petróleo caliente y se calienta brevemente a 50°C. Se mantiene en reposo a temperatura ambiente durante una noche, se filtra el A3 precipitado y se lava con éter de petróleo/acetato de etilo (15:1). Rendimiento: 24,3 g (66%). Por purificación de las aguas madres mediante cromatografía de columna se obtienen otros 4 g del A3.

### Ejemplo A4

#### Obtención de (3,5-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de metilo (A4)

Se agita a 60°C durante 2 h una mezcla de 382 mg (2,0 mmoles) de A1, 337 mg (2,2 mmoles) de bromoacetato de metilo y 387 mg (2,8 mmoles) de carbonato potásico en 6 ml de acetona seca. Después de la filtración y eliminación del disolvente se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1). Rendimiento: 508 mg (97%) del A4, sólido incoloro.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 3,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,28 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,29 (s, 1H,  $\text{CH=O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 52,1 ( $\text{CH}_3$ ); 65,2 ( $\text{CH}_2$ ); 116,5 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 123,1, 137,5, 161,1 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 168,3 ( $\text{C=O}$ ); 187,8 ( $\text{CH=O}$ ).

### Ejemplo A5

#### Obtención de (3,5-dicloro-4-formilfenoxi)acetato de etilo (A5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A4, pero haciendo reaccionar el bromoacetato de etilo se obtiene un 94% del compuesto A5.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,32 (t, 7,2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,30 (q, 7,2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,92 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,41 (s, 1H,  $\text{CH=O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,3 ( $\text{CH}_3$ ); 62,1, 65,5 ( $\text{CH}_2$ ); 116,4 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 123,8, 139,2, 160,9 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 167,3 ( $\text{C=O}$ ); 187,8 ( $\text{CH=O}$ ).

### Ejemplo A6

#### Obtención de (3,5-dicloro-4-formilfenoxi)acetonitrilo (A6)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A4, pero haciendo reaccionar el bromoacetonitrilo se obtiene un 87% del compuesto A6.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,87 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,02 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,42 (s, 1H,  $\text{CH=O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 53,7 ( $\text{CH}_2$ ); 113,7 (CN); 116,4 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 125,1, 139,3, 159,1 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 187,5 ( $\text{CH=O}$ ).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo A7

#### *Obtención del óxido de dimetil-(3,5-dicloro-4-formilfenoximetil)fosfina (A7)*

A una solución de 191 mg (1,00 mmoles) del A1 en 4 ml de dimetilformamida seca se le añaden 139 mg (1,1 mmoles) del óxido de clorometildimetilfosfina y 194 mg (1,4 mmoles) de carbonato potásico. Se calienta la mezcla en un reactor de microondas a 200°C durante 10 minutos. Después de la eliminación del disolvente y cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) se obtienen 149 mg (53%) del compuesto A7 en forma de sólido incoloro, p.f. = 136-139°C.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,52 (d, 13,5 Hz, 6H,  $\text{PCH}_3$ ); 4,53 (d, 6,6 Hz, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 7,36 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,29 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,0 (d, 69,0 Hz,  $\text{PCH}_3$ ); 67,3 (d, 78,7 Hz,  $\text{PCH}_2$ ); 116,5 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 122,9, 137,4 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 162,1 (d, 10,3 Hz,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 187,6 ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

RMN- $\text{P}^{31}$  (101,3 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 39,2 ( $\text{C}_3\text{P}=\text{O}$ ).

### Ejemplo A8

#### *Obtención del (rac)-2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)benzaldehído (A8)*

A una solución de 6,64 g (35,0 mmoles) del A1, 10,03 g (38,0 mmoles) de trifenilfosfina y 5,06 g (38,0 mmoles) de (rac)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-metanol en 100 ml de tetrahidrofurano seco se le añade una solución de 6,48 g (37,0 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de la eliminación del disolvente y cromatografía de columna a través de gel de sílice(hexano/acetato de etilo = 4:1) se obtienen 6,12 g (57%) del compuesto A8 en forma de aceite incoloro que solidifica en reposo sobre hielo.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,75-4,61 (m, 5H,  $\text{CHOR}$  y  $\text{CH}_2\text{OR}$ ); 6,95 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,41 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 25,3, 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 66,4, 69,6, 73,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 110,3 (C); 116,3 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 123,4, 139,2, 161,8 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 187,8 ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

#### *Obtención del (R)-2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)benzaldehído (A8.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A8, pero partiendo del (R)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-metanol se obtiene el compuesto A8.1 en un rendimiento del 63%.

#### *Obtención del (S)-2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)benzaldehído (A8.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A8, pero partiendo del (S)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-metanol se obtiene el A8.2 en un rendimiento del 55%.

### Ejemplo A9

#### *Obtención de 2,6-dicloro-4-metilbenzaldehído (A9)*

#### *Obtención de 2,6-dicloro-4-timetilbenzonitrilo (A9.1)*

A una solución de 20,0 g (93 mmoles) de 2,6-dicloro-4-nitrobenzonitrilo (Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem. 2<sup>nd</sup>, Tahoori, A. (coord.) 5, 125-139, 1972) en 250 ml de 2-butanona seca se le añaden a -78°C 7,1 g (101 mmoles) de tiometilato sódico y se deja calentar la suspensión agitada a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminan todos los componentes volátiles con vacío, se añade agua (200 ml) y se extrae la mezcla tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml cada vez). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a presión reducida hasta 1/3. Por reposo a -78°C durante una noche precipitan 12,0 g (59%) del compuesto A9.1 que se utiliza sin más purificación. Una muestra analítica se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 9:1).

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,52 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 7,18 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,9 ( $\text{SCH}_3$ ); 109,5 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 113,8 (CN); 124,0 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 138,4, 149,0 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ).

#### *Obtención de 2,6-dicloro-4-timetilbenzaldehído (A9)*

Se enfría a -3°C una solución de 11,82 g (54 mmoles) del A9.1 en 65 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y se le añade lentamente una solución de 9,24 g (65 mmoles) de hidruro de diisobutilaluminio en 65 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, manteniendo la

## ES 2 286 438 T3

temperatura por debajo de 1°C. Después de 30 minutos de agitación a 0°C se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 75 minutos más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de hielo (250 g) y HCl (300 ml, 1:1) y se agita vigorosamente durante 1 hora. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml cada vez). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (250 ml cada vez), una vez con una solución saturada de NaCl (250 ml), se secan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran a sequedad. Por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 9:1) se obtienen 10,7 g (48 mmoles) del compuesto A9 en forma de sólido de color amarillo pálido, p.f. = 87,5-89,5°C.

RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,53 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 7,16 (s, 2H, CH<sub>arom.</sub>); 10,43 (s, 1H, CH=O).

RMN-C<sup>13</sup> (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 14,8 (SCH<sub>3</sub>); 125,6 (CH<sub>arom.</sub>); 125,7, 137,8, 148,4 (C<sub>arom.</sub>); 188,0 (CH=O).

### Ejemplo A10

#### 2,6-dicloro-4-metanosulfinilbenzaldehído (A10)

A una solución de 100 mg (0,452 mmoles) del A9 en 6 ml de diclorometano y 4 ml de acetato de etilo se le añade en 5 minutos a -40°C una solución de 142 mg (0,452 mmoles) del ácido 3-cloroperoxibenzoico (55%) en 4 ml de acetato de etilo. Después de agitar a -40°C durante 2 h se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, después se le añaden agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con NaOH 0,1 M, se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1:1) se obtienen 35 mg (33%) del compuesto A10, p.f. = 100-102°C.

RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,82(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,65(s, 2H, 3-H/5-H), 10,50(s, 1H, CHO).

RMN-C<sup>13</sup> (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 43,7 (CH<sub>3</sub>), 124,5 (C-3/C-5), 132,1 (C-1), 137,7 (C-2/C-6), 152,5 (C-4), 187,9 (CHO).

### Ejemplo A11

#### 2,6-dicloro-4-metanosulfonilbenzaldehído (A11)

Por purificación cromatográfica del compuesto del ejemplo A10 se obtienen otros 20 mg (17%) del A11, p.f. = 125-128°C.

RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,94 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,50(s, 1H, CHO).

RMN-C<sup>13</sup> (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 44,6 (CH<sub>3</sub>), 128,6 (C-3/C-5), 135,1 (C-1), 137,9 (C-2/C-6), 145,2 (C-4), 187,9 (CHO).

### Ejemplo A12

#### 2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (A12)

A una solución de 3,00 g (15,7 mmoles) del A1 y 1,4 ml de (19,7 mmoles) de 2-bromoetanol en 50 ml de dime-tilformamida seca se le añaden 3,06 g (22,1 mmoles) de carbonato potásico y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 horas. Cada 30 minutos se añaden 0,2 ml de 2-bromoetanol hasta que deja de observarse la presencia del A1 por cromatografía CCF (hexanos/acetato de etilo = 1:1). Se elimina el disolvente con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se trata el residuo con éter y se filtra, obteniéndose 3,03 g (82%) del compuesto A12, p.f. = 83-85°C.

RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4,02(t, 2H, 2'-H), 4,13(t, 2H, 1'-H), 6,96(s, 2H, 3-H,5-H), 10,50(s, 1H, CHO).

RMN-C<sup>13</sup> (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 60,9 (C-2'), 70,3 (C-1'), 116,2 (C-3,C-5), 123,1 (C-1), 139,1 (C-2,C-6), 161,9 (C-4), 187,7 (CHO).

### Ejemplo A13

#### 2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-1-propoxi)benzaldehído (A13)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A12, pero haciendo reaccionar el 3-bromo-propano-1,2-diol e hidruro sódico y purificando por HPLC preparativa en columna RP18 (gradiente de metanol-agua) se obtiene un 25% del compuesto A13, p.f. = 52-55°C.

RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,5-2,8 (br, 2H, OH), 3,75 (mc, 1H, 3'-H), 3,88 (mc, 1H, 3'-H), 4,11 (mc, 1H, 2'-H), 4,11 (s, 2H, 1'-H), 7,92 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,40 (s, 1H, CHO).

## ES 2 286 438 T3

RMN- $C^{13}$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 63,6 (C-3'), 70,26 (C-1'), 70,34 (C-2'), 116,6 (C-3/C-5), 123,7 (C-1), 139,5 (C-2/C-6), 162,0 (C-4), 188,1 (CHO).

### Ejemplo A14

#### Trifluorometanosulfonato de 3,5-dicloro-4-formilfenilo (A14)

Se enfría a 0°C una solución de 500 mg (2,62 mmoles) de A1 en 4,0 ml de piridina seca, se le añaden 812 mg (2,88 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre una mezcla de hielo y 8 ml de HCl 6 M y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/ acetato de etilo = 5:1), obteniéndose 680 mg (80%) del compuesto A14 en forma de aceite incoloro.

RMN- $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,40 (s, 2H, 2-H/6-H), 10,47 (s, 1H, CHO).

RMN- $C^{13}$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121,1 (q,  $CF_3$ ), 123,3 (C-2/C-6), 130,9 (C-4), 138,7 (C-3/C-5), 151,0 (C-1), 187,4 (CHO).

### Ejemplo A15

#### Obtención de 3,5-dicloro-4-formilbenciloxiacetato de etilo (A15)

En atmósfera de nitrógeno se enfría con un baño de hielo una solución de 500 mg (2,4 mmoles) del A3 en 5 ml de dimetilformamida seca, se le añaden 73 mg (3,0 mmoles) de hidruro sódico y se agita la mezcla durante 10 minutos. Después de la adición de 410 mg (2,6 mmoles) de bromoacetato de etilo se calienta la mezcla a 110°C durante 8 h. Se elimina el disolvente con vacío, se recoge el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 4:1) se obtienen 40 mg (6%) del compuesto A15.

RMN- $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1,24 (t, 6 Hz, 3H,  $CH_3$ ); 4,11 (s, 2H,  $CH_2$ ); 4,19 (q, 6 Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,60 (s, 2H,  $CH_2$ ); 6,96 (s, 2H,  $CH_{arom.}$ ); 10,42 (CH=O).

RMN- $C^{13}$  (125,8 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 12,7 ( $CH_3$ ); 60,5 ( $CH_2$ ); 66,9 ( $CH_2$ ); 70,2 ( $CH_2$ ); 126,5 (C-2/C-6); 128,3 (C-4); 136,1 (C-3/C-5); 143,4 (C-1); 168,7 (COOR), 187,4 (CH=O).

### Ejemplo A16

#### Obtención de 2,6-dicloro-4-bromometilbenzaldehído (A16)

A una solución agitada de 480 mg (2,3 mmoles) del A3 en 20 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden 21,0 mg (0,8 mmoles) de tribromuro de fósforo y se agita la solución durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis (15 ml) se separan las fases, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (10 ml) y se seca con sulfato magnésico. Se obtienen 236 mg (0,9 mmoles) del compuesto A16 por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 9:1).

RMN- $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 4,38 (s, 2H,  $CH_2Br$ ); 7,42 (s, 2H,  $CH_{arom.}$ ); 10,46 (s, 1H, CH=O).

RMN- $C^{13}$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 29,9 ( $CH_2Br$ ); 130,0 ( $C_{arom.}$ ); 130,2 ( $C_{arom. H}$ ); 137,3, 144,1 ( $C_{arom.}$ ); 188,3 (CH=O).

### Ejemplo A17

#### Obtención de 2,6-dicloro-4-clorometilbenzaldehído (A17)

A una solución agitada de 470 mg (2,3 mmoles) del A3 y 255 mg (2,5 mmoles) de trietilamina en 20 ml de diclorometano seco se le añaden 289 mg (2,5 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo y se agita la solución a temperatura ambiente durante una noche. Después de la hidrólisis (15 ml) se separan las fases y se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl (10 ml) y se seca con sulfato magnésico. Se obtienen 236 mg (0,9 mmoles) del compuesto A17 por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/ acetato de etilo = 9:1).

RMN- $H^1$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 4,52 (s, 2H,  $CH_2Cl$ ); 7,42 (s, 2H,  $CH_{arom.}$ ); 10,46 (s, 1H, CH=O).

RMN- $C^{13}$  (62,9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 43,8 ( $CH_2Cl$ ); 129,6 ( $C_{arom. H}$ ); 130,0, 137,3, 143,7 ( $C_{arom.}$ ); 188,3 (CH=O).

## Ejemplo A18

*Obtención del 2,6-dicloro-4-p-toluenosulfoniloxibenzaldehído (A18)*

5 A una solución de 500 mg (2,44 mmoles) del A3 y 617 mg de trietilamina en 20 ml de diclorometano seco se le añade a 0-5°C una solución de 488 mg (2,56 mmoles) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 5 ml de disolvente y se deja calentar a temperatura ambiente en 1 h. Se lava la fase orgánica con agua varias veces, se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por cromatografía del residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3:1) se obtienen 180 mg (21%) del compuesto A18, p.f. = 77-80°C.

10 RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,03 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,24 (s, 2H, 3-H/5-H), 7,38 (d, 2H, 2'-H/6'-H), 7,79 (d, 2H, 3'-H/5'-H), 10,42 (s, 1H, CHO).

15 RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22,1 ( $\text{CH}_3$ ), 69,2 ( $\text{CH}_2$ ), 128,4 (C-2'/C-6'), 129,0 (C-3/C-5), 130,5 (C-3'/C-5'), 130,7, 133,0, 137,5, 140,4, 146,0 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 188,5 (CHO).

## Ejemplo A19

*Obtención de N-(3,5-dicloro-4-formil)bencil-morfolina (A19)*

20 A una solución de 215 mg (0,8 mmoles) del A16 y 75 mg (0,9 mmoles) de morfolina en 5 ml de acetonitrilo se le añaden 119 mg (0,9 mmoles) de carbonato potásico y se agita la mezcla resultante a 80°C durante 4 horas. Después de la filtración y eliminación del disolvente con vacío se obtienen 94 mg (0,3 mmoles) del compuesto A19 por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 4:1).

25 RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,45 (d, 4,6 Hz, 4H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,48 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,72 (d, 4,6 Hz, 4H,  $\text{NCH}_2$ ); 7,39 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,46 (s, 1H,  $\text{CH=O}$ ).

30 RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 53,7 ( $\text{OCH}_2$ ); 62,0, 67,0 ( $\text{NCH}_2$ ); 129,0 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 129,9 ( $\text{C}_{\text{arom. H}}$ ); 137,1, 145,8 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 188,7 ( $\text{CH=O}$ ).

## Ejemplo A20

*Obtención del 3,5-dicloro-4-formilbenciltioacetato de etilo (A20)*

35 Se agita a temperatura ambiente durante 8 h una solución de 200 mg (0,75 mmoles) del A16, 98 mg (0,97 mmoles) de trietilamina y 99 g (0,82 mmoles) de tioacetato de etilo en 4,0 ml de tetrahidrofurano seco. Después de la eliminación del disolvente con vacío se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por cromatografía del residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 10:1) se obtienen 180 mg (79%) del compuesto A20.

40 RMN- $^1\text{H}$  (500z,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,31 (t, 6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,08 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,62 (s, 2H,  $\text{Ar-CH}_2$ ); 4,25 (q, 6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,41 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,48 ( $\text{CH=O}$ ).

45 RMN- $^{13}\text{C}$  (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,2 ( $\text{CH}_3$ ); 32,3 ( $\text{CH}_2$ ), 35,1 ( $\text{CH}_2$ ); 61,6 ( $\text{CH}_2$ ); 129,4 (C-4); 130,0 (C-2/C-6); 137,1 (C-3/C-5); 144,6 (C-1); 169,8 (COOR), 188,3 ( $\text{CH=O}$ ).

## Ejemplo A21

*Obtención de 2,6-dicloro-4-(2-hidroxietil-tiometil)benzaldehído (A21)*

50 A una solución de 100 mg (0,373 mmoles) del A16 y 32 mg (0,41 mmoles) de 2-tioetanol en 4 ml de acetonitrilo seco se le añaden 67 mg (0,48 mmoles) de carbonato potásico y se agita a 80°C durante 4 h. Después de la eliminación del disolvente con vacío se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por cromatografía del residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 5:1) se obtienen 30 mg (30%) del compuesto A21.

55 RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,05 (br, 1H, OH), 2,68 (t, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,72 (s, 2H,  $\text{Ar-CH}_2$ ), 3,79 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7,38 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,47 (s, 1H, CHO).

60 RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 34,5 ( $\text{SCH}_2$ ), 35,0 ( $\text{Ar-CH}_2\text{-S}$ ), 60,9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 128,9 (C-1), 130,0 (C-3/C-5), 137,2 (C-2/C-6), 145,6 (C-4), 188,4 (CHO).

## Ejemplo A22

*Obtención de 4-(2-morfolinoetil)-3,5-dicloro-4-formilbencilamina (A22)*

65 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A21, pero haciendo reaccionar la 4-(2-aminoetil)morfolina y eluyendo con acetato de etilo se obtiene un 19% del A11.

## ES 2 286 438 T3

RMN- $^1\text{H}$  (500z,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,41; 2,52; 2,68; 3,66; 3,74; 7,44 ( $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 10,48 ( $\text{CH=O}$ ); (resolución pobre en el intervalo aromático).

RMN- $^{13}\text{C}$  (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 50,8 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 54,0 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 56,7 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 57,9 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 66,8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 129,1 (C-4); 129,6 (C-2/C-6); 137,0 (C-3/C-5); 146,5 (C-1); 188,3 ( $\text{CH=O}$ ).

### Ejemplo A23

#### Obtención del 2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)-benzaldehído (A23)

A una solución enfriada con hielo de 500 mg (2,6 mmoles) del A1 y 342 mg (2,7 mmoles) de cloruro de metoxietoximetilo en 5 ml dimetilformamida seca se le añaden 82 mg (3,4 mmoles) de hidruro sódico y se agita la mezcla a 60°C durante 8 horas. Se elimina el disolvente por destilación y se reparte el residuo entre amoníaco acuoso y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose 370 mg (51%) del compuesto A23, que se utiliza sin más purificación.

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,52-3,62 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,78-3,88 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,32 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,09 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,42 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 59,5 ( $\text{CH}_3$ ), 68,8, 71,8 ( $\text{OCH}_2$ ), 93,8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 118,0 (C-3/C-5), 124,1 (C-1), 139,2 (C-2/C-6), 160,8 (C-4), 188,1 ( $\text{CHO}$ ).

### Ejemplo A24

#### Obtención del 2,6-dicloro-4-[2-(tert-butildimetilsilanilo)-1-(tert-butildimetil-silaniloximetil)-etoxi]-benzaldehído (A24)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A8, pero haciendo reaccionar el 1,3-bis-(tert-butildimetil-silanilo)propan-2-ol y eluyendo con heptano/acetato de etilo (5:1) se obtiene un 86% del compuesto A24.

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -0,01 (s, 6H,  $\text{Si-CH}_3$ ), 0,02 (s, 6H,  $\text{Si-CH}_3$ ), 0,82 (s, 18H, t-Bu), 3,71-3,89 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 4,71-4,79 (m, 1H, CH), 7,22 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,27 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -5,16, -5,14 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18,2 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 26,0 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 62,2 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 80,4 ( $\text{OCH}$ ), 117,6 (C-3/C-5), 122,6 (C-1), 138,0 (C-2/C-6), 162,6 (C-4), 187,9 ( $\text{CHO}$ ).

### Ejemplo A25

#### Obtención de 2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-benzaldehído (A25)

Se agitan a temperatura ambiente durante dos horas 200 mg (0,4 mmoles) del A24 y 1 ml (13 mmoles) de ácido trifluoroacético en 1 ml de diclorometano. Se concentra la mezcla a sequedad y se purifica por HPLC preparativa en columna RP18 (gradiente de metanol-agua), obteniéndose el compuesto A25.

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,44-3,66 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,44-4,56 (m, 1H, CH), 4,90 (t, 2H, OH), 7,23 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,28 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 60,1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 81,5 ( $\text{OCH}$ ), 117,1 (C-3/C-5), 122,0 (C-1), 137,4 (C-2/C-6), 162,4 (C 4), 187,5 ( $\text{CHO}$ ).

### Ejemplo A26

#### Obtención del 2,6-dicloro-4-[3-((tert-butildimetilsilanilo)-2-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-propoxi)-benzaldehído (A26)

Se agitan a 40°C durante una noche 3,43 g (18 mmoles) del A1, 7,40 g (18 mmoles) de metanosulfonato de 3-(tert-butildimetilsilanilo)-2-(tert-butildimetilsilaniloximetil)propilo (Kim, H.S. y col., J. Med. Chem. 44, 3092-3108, 2001), 3,72 g (27 mmoles) de carbonato potásico y 41 mg (0,15 mmoles) del 18-corona-6 en 40 ml de dimetilformamida. Se les añaden 600 ml de acetato de etilo y 250 ml de NaCl acuoso. Se lava la fase orgánica cuatro veces con una solución acuosa saturada de NaCl (80 ml cada vez), se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por cromatografía de columna del residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 10:1) se obtienen 508 mg (27%) del compuesto A26.

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0,00 (s, 12H,  $\text{Si-CH}_3$ ), 0,83 (s, 18H, t-Bu), 2,00-2,10 (m, 1H, CH), 3,60-3,73 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ) 4,05-4,14 (m, 2H,  $\text{O-CH}_2$ ), 7,19 (s, 2H, 3-H/5-H), 10,26 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -5,19, -5,14 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18,3 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 26,1 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 43,6 (CH), 60,0 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 67,0 ( $\text{O-CH}_2$ ), 116,6 (C-3/C-5), 122,7 (C-1), 138,0 (C-2/C-6), 162,5 (C-4), 188,0 ( $\text{CHO}$ ).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo A27

#### *Obtención de 2,6-dicloro-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi)-benzaldehído (A27)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A25 pero partiendo del A26 se obtiene el A27.

### Ejemplo A28

#### *2,6-dicloro-3-hidroximetilbenzaldehído (A28)*

- 10 *Obtención de 2,4-dicloro(triisopropilsililoximetil)benceno (A28.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A3.1, pero partiendo del alcohol 2,4-diclorobencílico se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo.

- 15 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,1 (d, 7 Hz, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,15-1,29 (m, 3H, CH); 4,83 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,28 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1H, C5-H); 7,32 (d, 2 Hz, 1H, C3-H); 7,59 (d, 8 Hz, 1H, C6-H).

- 20 RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12,4 (CH); 18,4 ( $\text{CH}_3$ ); 62,5 ( $\text{OCH}_2$ ); 127,4, 128,5, 128,9 ( $\text{C}_{\text{arom. H}}$ ); 132,0, 133,1, 138,1 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ).

#### *Obtención del 2,6-dicloro-3-(triisopropilsililoximetil)benzaldehído (A28.2)*

- 25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo A3.2, pero partiendo del A28.1 se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro que solidifica por reposo durante una noche (eluyente: isohexano/acetato de etilo = 20:1).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,03-1,15 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,15-1,29 (m, 3H, CH); 4,88 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,44 (d, 8 Hz, 1H, C5-H); 7,80 (d, 8 Hz, 1H, C6-H), 10,50 (s, 1H, C=O).

- 30 RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12,3 (CH); 18,4 ( $\text{CH}_3$ ); 62,3 ( $\text{OCH}_2$ ); 129,8 ( $\text{C}_{\text{arom. H}}$ ); 130,4 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 131,6 ( $\text{C}_{\text{arom. H}}$ ); 133,4, 135,0, 140,3 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 189,5 (C=O).

#### *Obtención del 2,6-dicloro-3-hidroximetilbenzaldehído (A28)*

- 35 Se disuelven 3,3 g (9,1 mmoles) del A28.2 en tetrahidrofurano seco (80 ml), se les añade a temperatura ambiente una solución de  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$  (10,0 ml, 1 M en THF, 10,0 mmoles) y se agita durante 15 minutos. Después de concentrar con vacío se aíslan 600,0 mg (32%) del compuesto A28 por cromatografía de columna a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 2:1), en forma de sólido incoloro, p.f. = 93-95°C.

- 40 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,82 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,41 (d, 8 Hz, 1H, C5-H); 7,67 (d, 8 Hz, 1H, C6-H), 10,48 (s, 1H, C=O).

- 45 RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 61,7 ( $\text{OCH}_2$ ); 129,5 ( $\text{C}_{\text{arom. H}}$ ); 130,5 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 132,1 ( $\text{C}_{\text{arom. H}}$ ); 134,2, 135,2, 139,1 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ); 189,2 (C=O).

### B Síntesis de amidas del tipo "Weinreb"

#### Ejemplo B1

- 50 *3-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida (B1)*

- A una solución enfriada con hielo de 48,9 g (0,491 moles) del clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina y 140,0 ml (1,00 moles) de trietilamina en 650 ml de diclorometano seco se le añaden durante un período de 30 minutos 100,0 g (0,447 moles) de cloruro de 3-bromobenzofilo. Después de la agitación adicional durante 30 minutos se añaden 370 ml de agua y se seca la fase orgánica con sulfato sódico. Por destilación fraccionada con vacío se obtienen 101,4 g (93%) del compuesto B1, p.eb. = 114-129°C/0,07 mbar, en forma de aceite incoloro.

EM: 246 (API+).

- 60 RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,35 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,27 (t, 1H, 5-H), 7,58 (m, 1H, 4-H), 7,60 (m, 1H, 6-H), 7,82 (t, 1H, 2-H).

#### Ejemplo B2

- 65 *3-yodo-N-metoxi-N-metilbenzamida (B2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B1, pero partiendo del cloruro de 3-yodobenzofilo se obtiene el compuesto B2.

## ES 2 286 438 T3

EM: 292 (API+).

### Ejemplo B3

#### 5 *3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (B3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B1, pero partiendo del cloruro de 3-clorobenzoílo se obtiene el compuesto B3.

10 EM: 200 (API+).

### Ejemplo B4

#### 15 *3-benciloxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (B4)*

A una suspensión de 136,8 g (0,60 moles) del ácido 3-benciloxibenzoico en 1200 ml de diclorometano se le añaden a 10°C durante un período de 15 minutos 60,6 g (0,6 moles) de trietilamina. Durante un período de 15 minutos se añade una solución de 64,8 g (0,60 moles) de cloroformiato de etilo en 100 ml de diclorometano manteniendo la temperatura entre 10°C y 15°C. Después de agitar durante 40 minutos y añadir 58,2 g (0,60 moles) del clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina se añade entre 10 y 15°C durante un período de 20 minutos una solución de 60,6 g (0,60 moles) de trietilamina. La purificación ulterior es la misma que se ha descrito en el ejemplo B1. Rendimiento: 131,9 g (81%) del compuesto B4.

25 EM: 273 (API+).

### Ejemplo B5

#### 30 *3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (B5)*

A una solución de 100 g (0,37 moles) del B4 en 750 ml de tetrahidrofurano se le añaden 10 g de Pd al 10% sobre C y se hidrogena la mezcla con presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 66,0 g del compuesto B5 (98%).

35 EM: 182 (API+), 180 (API-).

### Ejemplo B6

#### *3-metoximetoxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (B6)*

40 Se disuelven 69,0 g (380 mmoles) del B5 en 500 ml de dimetilformamida seca, se enfrían a 0°C, se les añaden 11,5 g (480 mmoles) de hidruro sódico y se mantiene la mezcla en agitación durante 10 minutos. A esta temperatura y durante un período de 30 minutos se añade una solución de 31,2 ml (418 mmoles) de éter de metilo y clorometilo en 100 ml de dimetilformamida seca. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se elimina el disolvente por destilación y se reparte el residuo entre 400 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Se lava la fase orgánica con 50 ml de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y dos veces con agua (80 ml cada vez) y finalmente se seca con sulfato sódico. Eliminando el disolvente con vacío se obtienen 73,5 g (87%) del compuesto B6 en forma de aceite incoloro que se utiliza sin más purificación.

50 EM: 226 (API+).

### Ejemplo B7

#### *3-(4'-cianobenciloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (B7)*

55 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B6, pero partiendo del bromuro de 4-cianobencilo se obtiene el compuesto B7.

EM: 297 (API+).

### 60 Ejemplo B8

#### *3-(4'-clorobenciloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (B8)*

65 Se disuelven 1,81 g (10,0 mmoles) del B5, 1,57 g (11,0 mmoles) de alcohol 4-clorobencílico y 3,03 g (15,0 mmoles) de tributilfosfina en 100 ml de tetrahidrofurano y se les añaden a 10°C 3,78 g (15,0 mmoles) de azodicarbonylpiperidina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de separar el precipitado se concentran las aguas madres a sequedad y se recoge el residuo en acetato de etilo. Después de la filtración y lavado con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, HCl 2 N y agua, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y

## ES 2 286 438 T3

se elimina el disolvente con vacío. Por cromatografía del residuo a través de gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo = 2:1) se obtienen 2,8 g (90%) del compuesto B8. EM: 306 (API+).

### Ejemplo B9

#### 3-(4'-metoxibenciloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (B9)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B8, pero partiendo del alcohol 4-metoxibencilico se obtiene el compuesto B9.

EM: 302 (API+).

### Ejemplo B10

#### 3-(aliloxi)-N-metoxi-N-metilbenzamida (B10)

A una solución de 10,8 g (59,6 mmoles) del B5 y 5,42 ml (71,5 mmoles) del bromuro de alilo en 300 ml de 2-butanona se le añaden 41,1 g (298 mmoles) de carbonato potásico. Después de agitar a 60°C durante 15 horas se elimina el disolvente por destilación y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Rendimiento: 12,1 g (92%) del compuesto B10 en forma de aceite amarillento que se utiliza sin más purificación. EM: 222 (API+).

### Ejemplo B11

#### 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (B11)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B1, pero partiendo del cloruro de 4-clorobenzoílo se obtiene el compuesto B11.

EM: 200 (API+).

### Ejemplo B12

#### 4-fluor-N-metoxi-N-metilbenzamida (B11)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B1, pero partiendo del cloruro de 4-fluorbenzoílo se obtiene el compuesto B12.

EM: 184 (API+).

### Ejemplo B13

#### 4-cloro-3-metoxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (B13)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B1, pero partiendo del cloruro de 4-cloro-3-metoxibenzoílo se obtiene el compuesto B13.

EM: 230 (API+).

### Ejemplo B14

#### 3-benciloxi-4-fluor-N-metoxi-N-metilbenzamida (B14)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B4, pero partiendo del ácido 3-benciloxi-4-fluorbenzoico se obtiene el compuesto B14.

EM: 290 (API+).

### Ejemplo B15

#### 3-benciloxi-4-metil-N-metoxi-N-metilbenzamida (B15)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B4, pero partiendo del ácido 3-benciloxi-4-metoxibenzoico se obtiene el compuesto B15.

EM: 286 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo B16

#### *3-metiltio-N-metoxi-N-metilbenzamida (B16)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo B4, pero partiendo del ácido 3-metiltiobenzoico se obtiene el compuesto B16. EM: 212 (API+).

#### *C Síntesis de “etanonas”*

### 10 Ejemplo C1

#### *1-(3-bromofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C1)*

- 15 Se disuelven 19,8 ml (140 mmoles) de diisopropilamina en 250 ml de tetrahidrofurano seco, se enfrían -75°C y durante un período de 20 minutos se les añaden 87,6 ml de una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 140 mmoles). Después de agitar a -75°C durante 15 minutos se añade a -75°C durante un período de 30 minutos una solución de 13,1 g (93 mmoles) de 2-metiltio-4-metilpirimidina en 80 ml de tetrahidrofurano seco y se agita la mezcla durante 15 minutos más. Después se añade a -75°C durante 30 minutos una solución de 25,1 g (103 mmoles) del B1. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se vierte sobre 600 ml de acetato de etilo/agua (1:1). Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo y se secan las fases orgánicas con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente con vacío se obtiene el compuesto 23,3 g (77%) del compuesto C1, p.f. = 98-101°C.

EM: M = 325 (ESI+), M = 323 (ESI-).

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): “enol” (75%)  $\delta$  = 2,62 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 5,97 (s, 1H, CH=C), 6,66 (s, 1H, 5-H-pirimidina), 8,34 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 14,7 (s, 1H, OH); “ceto” (25%)  $\delta$  = 2,52 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,97 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 8,46 (d, 1H, 6-H-pirimidina).

### Ejemplo C2

- 30 *1-(3-yodofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B2 se obtiene el compuesto C2.

- 35 EM: 371 (API+).

### Ejemplo C3

- 40 *1-(3-clorofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B3 se obtiene el compuesto C3.

EM: 279 (API+).

### 45 Ejemplo C4

#### *1-(3-benciloxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B4 se obtiene el compuesto C4.

- 50 EM: 351 (API+).

### Ejemplo C5

- 55 *1-(3-hidroxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C5)*

### Ejemplo C6

- 60 *1-(3-metoximetoxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C6)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B6 se obtiene el compuesto C6.

EM: 305 (API+).

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo C7

*1-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C7)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B7 se obtiene el compuesto C7.

EM: 376 (API+).

### Ejemplo C8

10

*1-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C8)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B8 se obtiene el compuesto C8.

15 EM: 385 (API+).

### Ejemplo C9

20

*1-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C9)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B9 se obtiene el compuesto C9.

EM: 381 (API+)

### Ejemplo C10

*1-(3-aliloxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C10)*

25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B10 se obtiene el compuesto C10.

30

EM: 301 (API+).

### Ejemplo C11

35 *1-(4-clorofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C11)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B11 se obtiene el compuesto C11.

40 EM: 279 (API+).

### Ejemplo C12

*1-(4-fluorfenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C12)*

45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1 pero partiendo del B12 se obtiene el compuesto C12.

EM: 263 (API+).

### Ejemplo C13

50

*1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C13)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B13 se obtiene el compuesto C13.

55 EM: 309 (API+).

### Ejemplo C14

*1-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C14)*

60

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B14 se obtiene el compuesto C14.

EM: 369 (API+).

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo C15

#### *1-(3-benciloxi-4-metilfenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C15)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B15 se obtiene el compuesto C15.

EM: 365 (API+).

### Ejemplo C16

10

#### *1-(3-metiltiofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C16)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo C1, pero partiendo del B16 se obtiene el compuesto C16.

15

EM: 291 (API+).

### Ejemplo C17

#### *1-(3-trimetilsililacetilenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-etanona (C17)*

20

A una solución de 16,3 g (44,0 mmoles) del C2 en 260 ml de THF seco se le añaden a 10°C en atmósfera de nitrógeno 1,5 g (2,2 mmoles) del cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio II, 900 mg (4,7 mmoles) de yoduro de cobre I, 12 ml (85 mmoles) de trimetilsililacetileno y 30 ml de diisopropilamina, se agita la mezcla y se deja calentar progresivamente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se añaden 260 ml de agua y se extrae la mezcla dos veces con éter. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a sequedad. Por cromatografía de columna del residuo a través de gel de sílice (isohexano/acetato de etilo = 3:1) se obtienen 12,5 g (83%) del compuesto C17.

25

EM: 341 (API+).

30

### D Síntesis de “cetoximas”

### Ejemplo D1

35

#### *1-(3-bromofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D1)*

Se disuelven 12,75 g (39,5 mmoles) del C1 en una mezcla de 173 ml de ácido acético glacial, 136 ml de tetrahydrofurano y 17 ml de agua. Después de enfriar a 5°C se añade una solución de 3,24 g (47,0 mmoles) de nitrito sódico en 25 ml de agua manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. Se retira el enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la eliminación del disolvente con vacío se añaden 320 ml de agua y 320 ml de acetato de etilo. Se ajusta el pH a 8 con NaOH 3 N. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Se trata el residuo con éter de dietilo, se filtra y se seca. Rendimiento: 8,33 g (60%) del compuesto D1, p.f. = 156-158°C.

40

45

EM: M = 352 (ESI+), M = 340 (ESI-).

RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 2,20 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7,54 (t, 1H, 5-H-BrPh), 7,66 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 7,81 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,70 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 12,9 (s, 1H, OH).

50

### Ejemplo D2

#### *1-(3-yodofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C2 se obtiene el compuesto D2 en un rendimiento del 88%.

55

EM: 400 (API+), 398 (API-).

### Ejemplo D3

60

#### *1-(3-clorofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C3 se obtiene el compuesto D3 en un rendimiento del 76%.

65

EM: 308 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo D4

#### *1-(3-benciloxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D4)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C4 se obtiene el compuesto D4 en un rendimiento del 86%.

EM: M = 380 (API+), M = 378 (API-).

### 10 Ejemplo D5

#### *1-(3-hidroxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D5)*

- 15 Se disuelven 334 mg (1,0 mmoles) del D6 en 20 ml de metanol, se les añaden 200 ml de HCl del 37% y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de la eliminación del disolvente y de la cromatografía de columna a través de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano en acetato de etilo se obtienen 190 mg (65%) del compuesto D5 en forma de sólido blanco.

EM: 290 (API+), 288 (API-).

20

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 2,22 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,37 (t, 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, 5,1 Hz, 1H, 5-H-pirimidina), 8,70 (d, 5,1 Hz, 1H, 6-H-pirimidina), 9,91 (s, 1H, OH), 12,73 (s, 1H, OH).

25

RMN- $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 13,6 (SCH<sub>3</sub>), 111,6, 114,7, 119,9, 121,9, 130,7, 136,4, 154,2, 158,2, 158,8, 159,4, 171,8, 193,5.

### Ejemplo D6

#### 30 *1-(3-metoximetoxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D6)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C6 se obtiene el compuesto D6 en un rendimiento del 79%.

- 35 EM: 334 (API+), 332 (API-).

### Ejemplo D7

#### 40 *1-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiimino-etanona (D7)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C7 se obtiene el compuesto D7 en un rendimiento del 72%. EM: 405 (API+).

### Ejemplo D8

45

#### *1-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiimino-etanona (D8)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C8 se obtiene el compuesto D8 en un rendimiento del 66%.

50

EM: M = 414 (API+), 412 (API-).

### Ejemplo D9

#### 55 *1-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiimino-etanona (D9)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C9 se obtiene el compuesto D9 en un rendimiento del 74%.

- 60 EM: 410 (API+).

### Ejemplo D10

#### 65 *1-(3-aliloxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D10)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C10 se obtiene el compuesto D10 en un rendimiento del 84%.

## ES 2 286 438 T3

EM: 330 (API+), 328 (API-).

### Ejemplo D11

5 *1-(4-clorofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D11)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C11 se obtiene el compuesto D11 en un rendimiento del 85%.

10 EM: 308 (API+), 306 (API-).

### Ejemplo D12

15 *1-(4-fluorfenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D12)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C12 se obtiene el compuesto D12 en un rendimiento del 72%.

20 EM: 292 (API+), 290 (API-).

### Ejemplo D13

*1-(4-cloro-3-metoxifenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D13)*

25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C13 se obtiene el compuesto D13 en un rendimiento del 98%.

EM: 338 (API+), 336 (API-).

### Ejemplo D14

*1-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D14)*

35 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C14 se obtiene el compuesto D14 en un rendimiento del 74%.

EM: 398 (API+), 396 (API-).

### Ejemplo D15

40 *1-(3-benciloxi-4-metilfenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiimino-etanona (D15)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C15 se obtiene el compuesto D15 en un rendimiento del 79%.

45 EM: 394 (API+), 392 (API-).

### Ejemplo D16

50 *1-(3-metiltiofenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D16)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C16 se obtiene el compuesto D16 en un rendimiento del 71%.

55 EM: 320 (API+), 318 (API-).

### Ejemplo D17

60 *1-(3-trimetilsililacetilenil)-2-(2-metiltiopirimidin-4-il)-2-hidroxiiminoetanona (D17)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo D1, pero partiendo del C17 se obtiene el compuesto D17 en un rendimiento del 54%, p.f. = 140-145°C.

65 EM: 370 (API+), 368 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### E Síntesis de “2,6-diclorofenil-N-hidroxi-imidazoles”

#### Ejemplo E1.1

##### 5 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E1.1)

Se disuelven 27,9 g (79,3 mmoles) del D1, 14,6 g (83,2 mmoles) de 2,6-diclorobenzaldehído y 61,0 g (793 mmoles) de acetato amónico en 550 ml de ácido acético glacial y se agitan a 100°C durante 150 minutos. Se destila con vacío el ácido acético glacial, se trata el residuo con acetato de etilo/agua y se ajusta el pH a 8 con amoníaco acuoso  
10 concentrado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca, obteniéndose 24,8 g (62%) del compuesto E1, p.f. = 251-253°C. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente con vacío y tratamiento con éter de dietilo se obtienen otros 8,9 g (22%) del E1.1.

15 EM: M = 509 (API+), 507 (API-).

#### Ejemplo E1.2

##### 20 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E1.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del A1 se obtiene el compuesto E1.2 en un rendimiento del 85%.

25 EM: M = 525 (API+), 523 (API-).

#### Ejemplo E1.3

##### 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E1.3)

30 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del A3 se obtiene el compuesto E1.3 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 539 (API+), 537 (API-).

#### 35 Ejemplo E1.4

##### 2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)fenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E1.4)

40 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del A23 se obtiene el compuesto E1.4 en un rendimiento del 72%.

EM: M = 613 (API+), 611 (API-)

#### Ejemplo E2.1

##### 45 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E2.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D2 se obtiene el compuesto E2.1 en un rendimiento del 76%.

50 EM: M = 555 (API+), 553 (API-).

#### Ejemplo E2.2

##### 55 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E2.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D2 y A1 se obtiene el compuesto E2.2 en un rendimiento del 99%.

60 EM: M = 571 (API+), 569 (API-).

#### Ejemplo E2.3

##### 65 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D2 y A3 se obtiene el compuesto E2.3 en un rendimiento del 99%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 585 (API+), 583 (API-).

### Ejemplo E3.1

5 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D3 se obtiene el compuesto E3.1 en un rendimiento del 85%.

10 EM: M = 465 (API+), 463 (API-).

### Ejemplo E3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E3.2)

15 Ejemplo E3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E3.3)

20 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D3 y A3 se obtiene el compuesto E3.3 en un rendimiento del 67%.

EM: M = 495 (API+), 493 (API-).

### 25 Ejemplo E4.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.1)

30 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 se obtiene el compuesto E4.1 en un rendimiento del 63%.

EM: M = 535 (API+), 533 (API-).

### Ejemplo E4.2

35 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.2)

40 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A1 se obtiene el compuesto E4.2 en un rendimiento del 82%.

EM: M = 551 (API+), 549 (API-).

### Ejemplo E4.3

45 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A3 se obtiene el compuesto E4.3 en un rendimiento del 74%.

50 EM: M = 563 (API-).

### Ejemplo E4.4

55 2-(2,6-dicloro-4-[metoxycarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A4 se obtiene el compuesto E4.4 en un rendimiento del 72%.

60 EM: M = 623 (API+), 621 (API-).

### Ejemplo E4.5

65 2-(2,6-dicloro-4-[etoxycarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A5 se obtiene el compuesto E4.5 en un rendimiento del 73%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 635 (API-).

### Ejemplo E4.6

- 5 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metil-tiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.6)*

#### Ejemplo E4.6.1

- 10 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.6.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A8.1 se obtiene el compuesto E4.6.1 en un rendimiento del 38%.

- 15 EM: M = 665 (API+), 663 (API-).

#### Ejemplo E4.6.2

- 20 *(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.6.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A8.2 se obtiene el compuesto E4.6.2 en un rendimiento del 41%.

- 25 EM: M = 665 (API+), 663 (API-).

### Ejemplo E4.7

- 30 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.7)*

#### Ejemplo E4.7.1

- 35 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.7.1)*

Se aísla el E4.7.1 como producto secundario (desprotección parcial del cetal en ácido acético glacial) a partir del compuesto del ejemplo E4.6.2 en un rendimiento del 42%.

- 40 EM: M = 625 (API+), 623 (API-).

#### Ejemplo E4.7.2

- 45 *(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.7.2)*

Se aísla el E4.7.2 como producto secundario (desprotección parcial del cetal en ácido acético glacial) a partir del compuesto del ejemplo E4.6.1 en un rendimiento del 37%.

- 50 EM: M = 625 (API+), 623 (API-).

### Ejemplo E4.8

- 55 *2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.8)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A7 se obtiene el compuesto E4.8 en un rendimiento del 79%. EM: M = 641 (API+), 639 (API-).

- 60 Ejemplo E4.9

*2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.9)*

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo E4.10

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.10)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A10 se obtiene el compuesto E4.10 en un rendimiento del 54%.

EM: M = 599 (API+), 597 (API-).

### 10 Ejemplo E4.11

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.11)*

### Ejemplo E4.12

15 *2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.12)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A6 se obtiene el compuesto E4.12 en un rendimiento del 68%.

20 EM: M = 590 (API+), 588 (API-).

### Ejemplo E4.13

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.13)*

### 25 Ejemplo E4.14

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.14)*

### 30 Ejemplo E4.15

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-etiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.15)*

### 35 Ejemplo E4.16

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.16)*

### 40 Ejemplo E4.17

*2-(2,6-dicloro-4-[2-(tert-butildimetilsilanilo)oxi]-1-(tert-butildimetilsilanilo)oximetil-etoxi]-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.17)*

45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D4 y A24 se obtiene el compuesto E4.17 que se utiliza sin más purificación.

EM: M = 853 (API+).

### Ejemplo E4.18

50 *2-(2,6-dicloro-4-[3-(tert-butildimetilsilanilo)oxi]-2-(tert-butildimetilsilanilo)oximetil-propoxi]-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E4.18)*

### Ejemplo E5.1

55 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E5.1)*

### Ejemplo E5.2

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E5.2)*

### Ejemplo E5.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiacetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E5.3)*

65 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D5 y A3 se obtiene el compuesto E5.3 en un rendimiento del 76%.

EM: M = 475 (API+), 473 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo E6.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.1)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D6 se obtiene el compuesto E6.1 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 487 (API-).

### 10 Ejemplo E6.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.2)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D6 y A1 se obtiene el compuesto E6.2 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 505 (API+), 503 (API-).

### Ejemplo E6.3

- 20 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxiimetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D6 y A3 se obtiene el compuesto E6.3 en un rendimiento del 99%.

- 25 EM: M = 519 (API+), 517 (API-).

### Ejemplo E6.4

- 30 *2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.4)*

### Ejemplo E6.5

- 35 *2-(2,6-dicloro-4-[etoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D6 y A5 se obtiene el compuesto E6.5 en un rendimiento del 71%.

- 40 EM: M = 591 (API+), 589 (API-).

### Ejemplo E6.6

- 45 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxi-fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.6)*

#### Ejemplo E6.6.1

- 50 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoxi-metoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.6.1)*

#### Ejemplo E6.6.2

- 55 *(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoxi-metoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.6.2)*

### Ejemplo E6.7

- 60 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.7)*

#### Ejemplo E6.7.1

- 65 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.7)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo E6.7.2

*(S)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.7)

### Ejemplo E6.8

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.8)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D6 y A7 se obtiene el compuesto E6.8 en un rendimiento del 86%.

EM: M = 595 (API+), 593 (API-).

### Ejemplo E6.9

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E6.9)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D6 y A10 se obtiene el compuesto E6.9 en un rendimiento del 73%.

EM: M = 551 (API+), 549 (API-).

### Ejemplo E7.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E7.1)

### Ejemplo E7.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E7.2)

### Ejemplo E7.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E7.3)

### Ejemplo E7.4

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E7.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D7 y A12 se obtiene el compuesto E7.4 en un rendimiento del 84%.

EM: M = 620 (API+), 618 (API-).

### Ejemplo E8.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E8.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D8 se obtiene el compuesto E8.1 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 571 (API+), 569 (API-)

### Ejemplo E8.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E8.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D8 y A1 se obtiene el compuesto E8.2 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 587 (API+), 585 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo E8.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E8.3)

### Ejemplo E9.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E9.1)

### Ejemplo E9.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E9.2)

### Ejemplo E9.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E9.3)

### Ejemplo E10.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E10.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D10 se obtiene el compuesto E10.1 en un rendimiento del 94%.

EM: M = 485 (API+), 483 (API-).

### Ejemplo E10.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E10.2)

### Ejemplo E10.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E10.3)

### Ejemplo E11.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E11.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D11 se obtiene el compuesto E11.1 en un rendimiento del 96%.

EM: M = 465 (API+), 463 (API-).

### Ejemplo E11.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E11.2)

### Ejemplo E11.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E11.3)

### Ejemplo E12.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E12.1)

### Ejemplo E12.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E12.2)

### Ejemplo E12.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E12.3)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo E13.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E13.1)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D13 se obtiene el compuesto E13.1 en un rendimiento del 88%.

EM: M = 495 (API+), 493 (API-).

### 10 Ejemplo E13.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E13.2)*

### Ejemplo E13.3

- 15 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E13.3)*

### Ejemplo E14.1

- 20 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E14.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D14 se obtiene el compuesto E14.1 en un rendimiento del 93%.

- 25 EM: M = 553 (API+), 551 (API-).

### Ejemplo E14.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E14.2)*

- 30 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D14 y A1 se obtiene el compuesto E14.2 en un rendimiento del 95%.

EM: M = 569 (API+), 567 (API-).

- 35 Ejemplo E14.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E14.3)*

- 40 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D14 y A3 se obtiene el compuesto E14.3. EM: M = 583 (API+), 581 (API-).

### Ejemplo E15.1

- 45 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E15.1)*

### Ejemplo E15.2

- 50 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E15.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D15 y A1 se obtiene el compuesto E15.2 en un rendimiento del 89%.

- 55 EM: M = 565 (API+), 563 (API-).

### Ejemplo E15.3

- 60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E15.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D15 y A3 se obtiene el compuesto E15.3 en un rendimiento del 99%.

- 65 EM: M = 579 (API+), 577 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo E16.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E16.1)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D16 se obtiene el compuesto E16.1 en un rendimiento del 87%.

EM: M = 475 (API+), 473 (API-).

### 10 Ejemplo E16.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E16.2)*

### Ejemplo E16.3

- 15 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E16.3)*

### Ejemplo E17.1

- 20 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-trimetilsililacetilenilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E17.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo E1.1, pero partiendo del D17 se obtiene el compuesto E17.1 en un rendimiento del 61%.

- 25 EM: M = 525 (API+), 523 (API-).

### Ejemplo E17.2

- 30 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-trimetilsililacetilenilfenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E17.2)*

### Ejemplo E17.3

- 35 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-trimetilsililacetilenilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (E17.3)*

F Síntesis de "2,6-diclorofenil-N-H-imidazoles"

### Ejemplo F1.1

- 40 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F1.1)*

- 45 Se disuelven 78,1 g (130 mmoles) del E1.1, 59,8 g (391 mmoles) de bromoacetato de metilo y 181,6 ml (1,3 moles) de trietilamina en 3,35 l de metanol y se agitan a 60°C durante una noche. Después de la eliminación del disolvente con vacío se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra a sequedad, se trata el residuo con éter de diisopropilo, se filtra y se seca. Rendimiento: 44,1 g (69%) del compuesto F1, p.f. = 183-186°C.

EM: M = 493 (ESI+), M = 491 (ESI-).

- 50 RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ = 2,18 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7,43 (t, 1H, Ar-H), 7,5-7,8 (m, 5H, Ar-H), 7,87 (s, 1H, 2-H-BrPh), 8,56 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 13,4 (s, 1H, OH).

### Ejemplo F1.2

- 55 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F1.2)*

- 60 Se agitan a 100°C durante 2 h 1,34 g (3,0 mmoles) del E1.2 y 6,71 ml (38,0 mmoles) de fosfito de trietilo en 57 ml de dimetilformamida seca. Después de eliminar todos los volátiles con vacío, por cromatografía de columna del residuo a través de gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1) se obtiene el compuesto F1.2 en un rendimiento del 70%.

EM: M = 509 (API+), 507 (API-).

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo F1.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F1.3)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E1.3 se obtiene el compuesto F1.3 en un rendimiento del 74%.

EM: M = 523 (API+), 521 (API-).

### 10 Ejemplo F1.4

*2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)fenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F1.4)*

15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E1.4 se obtiene el compuesto F1.4 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 597 (API+), 595 (API-).

### 20 Ejemplo F2.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F2.1)*

25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E2.1 se obtiene el compuesto F2.1 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 539 (API+), 537 (API-).

### Ejemplo F2.2

30 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F2.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E2.2 se obtiene el compuesto F2.2 en un rendimiento del 58%.

35 EM: M = 555 (API+), 553 (API-).

### Ejemplo F2.3

40 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F2.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E2.3 se obtiene el compuesto F2.3 en un rendimiento del 56%.

45 EM: M = 569 (API+), 567 (API-).

### Ejemplo F3.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F3.1)*

50 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E3.1 se obtiene el compuesto F3.1 en un rendimiento del 64%.

EM: M = 449 (API+), 447 (API-).

### 55 Ejemplo F3.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F3.2)*

### Ejemplo F3.3

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F3.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E3.3 se obtiene el compuesto F3.3 en un rendimiento del 98%.

65 EM: M = 479 (API+), 477 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo F4.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.1)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E4.1 se obtiene el compuesto F4.1 en un rendimiento del 76%.

EM: M = 519 (API+), 517 (API-).

### 10 Ejemplo F4.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.2)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.2 se obtiene el compuesto F4.2 en un rendimiento del 42%. Como producto secundario se obtiene un 34% del compuesto F4.4.

EM: M = 535 (API+), 533 (API-).

### Ejemplo F4.3

- 20 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.3)*

- Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E4.3 se obtiene el compuesto F4.3 en un rendimiento del 63%.

- 25 EM: M = 549 (API+), 547 (API-).

### Ejemplo F4.4

- 30 *2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.4)*

- Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.4 se obtiene el compuesto F4.4 en un rendimiento del 79%. Partiendo del E4.5 se obtiene también el compuesto F4.4 (transesterificación en metanol) en un rendimiento del 81%.

- 35 EM: M = 607 (API+), 605 (API-).

### Ejemplo F4.5

- 40 *2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.5)*

- A una solución de 3,96 g (6,5 mmoles) del F4.4 en 70 ml de THF seco se le añaden a 0°C 3,59 ml de alanato de litio (1 M en tolueno). Se hace el seguimiento de la reacción por HPLC y se interrumpe añadiendo unas pocas gotas de agua. Después de la eliminación del disolvente se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose 3,40 g (90%) del compuesto F4.5 en forma de aceite ligeramente amarillo, que solidifica en reposo. EM: M = 579 (API+), 577 (API-).

### Ejemplo F4.6

- 50 *2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.6)*

- A una solución de 676 mg (1,1 mmoles) del F4.4 en 20 ml de metanol se le añade una solución de 125 mg (2,2 mmoles) de KOH en agua. Después de agitar durante 30 minutos se añaden 100 ml de ácido acético glacial. Se continúa tratando la mezcla sin más purificación (ejemplo G4.6) suponiendo un rendimiento del 100%.

- 55 EM: M = 591 (ESI-).

### Ejemplo F4.7

- 60 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metil-tiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.7)*

#### Ejemplo F4.7.1

- 65 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.7.1)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo F4.7.2

*(S)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.7.2)

### Ejemplo F4.8

*(rac)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.8)

### Ejemplo F4.8.1

*(R)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.8.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.7.1 se obtiene el compuesto F4.8.1 en un rendimiento del 78%.

EM: M = 609 (API+), 607 (API-).

### Ejemplo F4.8.2

*(S)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.8.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.7.2 se obtiene el compuesto F4.8.2 en un rendimiento del 70%.

EM: M = 609 (API+), 607 (API-).

### Ejemplo F4.9

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.9)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.8 se obtiene el compuesto F4.9 en un rendimiento del 72%.

EM: M = 625 (API+), 623 (API-).

### Ejemplo F4.10

2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.10)

### Ejemplo F4.11

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(Z-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.11)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.10 se obtiene el compuesto F4.11 en un rendimiento del 98%.

EM: M = 581 (API+), 579 (API-).

### Ejemplo F4.12

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonylfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.12)

### Ejemplo F4.13

2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.13)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.12 se obtiene el compuesto F4.13 en un rendimiento del 72%.

EM: M = 574 (API+), 572 (API-).

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo F4.14

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.13)*

5 Ejemplo F4.15

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.15)*

10 Ejemplo F4.16

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxietiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.16)*

Ejemplo F4.17

15 *2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.17)*

Ejemplo F4.18

20 *2-(2,6-dicloro-4-[2-(tert-butildimetilsilaniloxy)-1-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-etoxi]-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.18)*

25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E4.17 se obtiene el compuesto F4.18 en un rendimiento del 27%.

EM: M = 837 (API+).

Ejemplo F4.19

30 *2-(2,6-dicloro-4-[3-(tert-butildimetilsilaniloxy)-2-(tert-butildimetilsilaniloximetil)-propoxi]-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F4.19)*

Ejemplo F5.1

35 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F5.1)*

Ejemplo F5.2

40 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F5.2)*

Ejemplo F5.3

45 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F5.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E5.3 se obtiene el compuesto F5.3 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 459 (API+), 457 (API-).

50

Ejemplo F6.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.1)*

55 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E6.1 se obtiene el compuesto F6.1 en un rendimiento del 93%.

EM: M = 473 (API+), 471 (API-).

60 Ejemplo F6.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.2)*

65 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E6.2 se obtiene el compuesto F6.2 en un rendimiento del 58%.

EM: M = 489 (API+), 487 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo F6.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.3)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E6.3 se obtiene el compuesto F6.3 en un rendimiento del 44%.

EM: M = 503 (API+), 501 (API-).

### 10 Ejemplo F6.4

*2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.4)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E6.5 se obtiene el compuesto F6.4 en un rendimiento del 80% (transesterificación en metanol).

EM: M = 561 (API+), 559 (API-).

### 20 Ejemplo F6.5

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.5)*

- 25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F4.5, pero partiendo del F6.4 se obtiene el compuesto F6.5 en un rendimiento del 70%.

EM: M = 533 (API+), 531 (API-).

### Ejemplo F6.6

- 30 *2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.6)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F4.6, pero partiendo del F6.4 se obtiene el compuesto F6.6. Se utiliza el producto en bruto (ejemplo G6.6) sin más purificación suponiendo un rendimiento del 100%.

- 35 EM: M = 547 (API+), 545 (API-).

### Ejemplo F6.7

- 40 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.7)*

#### Ejemplo F6.7.1

- 45 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.7.1)*

#### Ejemplo F6.7.2

- 50 *(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.7.2)*

### Ejemplo F6.8

- 55 *2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.8)*

#### Ejemplo F6.8.1

- 60 *(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.8.1)*

#### Ejemplo F6.8.2

- 65 *(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.8.2)*

Ejemplo F6.9

*2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.9)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E6.8 se obtiene el compuesto F6.9 en un rendimiento del 62%.

EM: M = 579 (API+), 577 (API-).

Ejemplo F6.10

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F6.10)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E6.9 se obtiene el compuesto F6.10 en un rendimiento del 66%.

EM: M = 535 (API+), 533 (API-).

Ejemplo F7.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F7.1)*

Ejemplo F7.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F7.2)*

Ejemplo F7.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F7.3)*

Ejemplo F7.4

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F7.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E7.4 se obtiene el compuesto F7.4 en un rendimiento del 62%.

EM: M = 604 (API+), 602 (API-).

Ejemplo F8.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F8.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E8.1 se obtiene el compuesto F8.1 en un rendimiento del 59%.

EM: M = 555 (API+), 553 (API-).

Ejemplo F8.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F8.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E8.2 se obtiene el compuesto F8.2 en un rendimiento del 63%. EM: M = 569 (API-).

Ejemplo F8.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F8.3)*

Ejemplo F9.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F9.1)*

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo F9.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F9.2)*

5 Ejemplo F9.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F9.3)*

Ejemplo F10.1

10

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F10.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E10.1 se obtiene el compuesto F10.1 en un rendimiento del 86%.

15

EM: M = 469 (API+), 467 (API-).

Ejemplo F10.2

20

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (E10.2)*

Ejemplo F10.3

25

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F10.3)*

Ejemplo F11.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F11.1)*

30

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E11.1 se obtiene el compuesto F11.1 en un rendimiento del 80%.

EM: M = 449 (API+), 447 (API-).

35

Ejemplo F11.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F11.2)*

Ejemplo F11.3

40

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F11.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E11.3 se obtiene el compuesto F11.3 en un rendimiento del 33%.

45

EM: M = 479 (API+), 477 (API-).

Ejemplo F12.1

50

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F12.1)*

Ejemplo F12.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F12.2)*

55

Ejemplo F12.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F12.3)*

60

Ejemplo F13.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F13.1)*

65

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.2, pero partiendo del E13.1 se obtiene el compuesto F13.1 en un rendimiento del 81%.

EM: M = 479 (API+), 477 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo F13.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F13.2)*

### 5 Ejemplo F13.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F13.3)*

### Ejemplo F14.1

10

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F14.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E14.1 se obtiene el compuesto F14.1 en un rendimiento del 87%.

15

EM: M = 537 (API+), 535 (API-).

### Ejemplo F14.2

20

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F14.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E14.2 se obtiene el compuesto F14.2 en un rendimiento del 59%.

25

EM: M = 553 (API+), 551 (API-).

### Ejemplo F14.3

30

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F14.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E14.3 se obtiene el compuesto F14.3 en un rendimiento del 65%.

35

EM: M = 567 (API+), 565 (API-).

### Ejemplo F15.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F15.1)*

40

### Ejemplo F15.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F15.2)*

45

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E15.2 se obtiene el compuesto F15.2 en un rendimiento del 87%.

EM: M = 549 (API+), 547 (API-).

### Ejemplo F15.3

50

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F15.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E15.3 se obtiene el compuesto F15.3 en un rendimiento del 83%.

55

EM: M = 563 (API+), 561 (API-)

### Ejemplo F16.1

60

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F16.1)*

### Ejemplo F16.2

65

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F16.2)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo F16.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F16.3)*

### 5 Ejemplo F17.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (F17.1)*

10 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo F1.1, pero partiendo del E17.1 se obtiene el compuesto F17.1 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 437 (API+), 435 (API-).

### Ejemplo F17.2

15 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (F17.2)*

### Ejemplo F17.3

20 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (F17.3)*

G Síntesis de "2,6-diclorofenil-N-H-imidazolo-sulfonas" (y sulfóxidos)

### Ejemplo G1.1

25 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G1.1)*

A una solución de 44,3 g (90,0 mmoles) del F1.1 en 2,15 l metanol se le añade una solución de 116,2 g (189 mmoles) de Oxone<sup>TM</sup> en 1,7 l de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas se elimina el metanol por  
30 destilación y se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por cromatografía del residuo a través de gel de sílice (gradiente de n-heptano/acetato de etilo de 3:1 a 1:1) se obtienen 34,1 g (72%) del compuesto G1.1, p.f. = -231-233°C.

EM: M = 525 (ESI+), M = 523 (ESI-).

35 RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): tautómero principal (57%)  $\delta$  = 3,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,3-7,7 (m, 6H, Ar-H), 7,84 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8,64 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 11,2 (s, 1H, NH). 2<sup>a</sup> tautómero (43%)  $\delta$  = 2,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,3-7,7 (m, 5H, Ar-H), 7,74 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8,23 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 8,81 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 10,4 (s, 1H, NH).

### 40 Ejemplo G1.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G1.2)*

45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F1.2 se obtiene el compuesto G1.2 en un rendimiento del 70%.

EM: M = 541 (API+), 539 (API-).

### Ejemplo G1.3

50 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G1.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F1.3 se obtiene el compuesto G1.3  
55 en un rendimiento del 7%.

EM: M = 555 (API+), 553 (API-).

### Ejemplo G1.4

60 *2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)fenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G1.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F1.4 se obtiene el compuesto G1.4  
65 en un rendimiento del 86%.

EM: M = 629 (API+), 627 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo G2.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G2.1)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F2.1 se obtiene el compuesto G2.1 en un rendimiento del 4%.

EM: M = 571 (API+), 569 (API-).

### 10 Ejemplo G2.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G2.2)*

15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F2.2 se obtiene el compuesto G2.2 en un rendimiento del 40%.

EM: M = 587 (API+), 585 (API-).

### Ejemplo G2.3

20 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G2.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F2.3 se obtiene el compuesto G2.3 en un rendimiento del 88%.

25 EM: M = 601 (API+), 599 (API-).

### Ejemplo G3.1

30 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G3.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F3.1 se obtiene el compuesto G3.1 en un rendimiento del 89%.

35 EM: M = 481 (API+), 479 (API-).

### Ejemplo G3.2

40 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G3.2)*

### Ejemplo G3.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G3.3)*

45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F3.3 se obtiene el compuesto G3.3 en un rendimiento del 62%.

EM: M = 511 (API+), 509 (API-).

### 50 Ejemplo G4.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.1)*

55 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.1 se obtiene el compuesto G4.1 en un rendimiento del 73%.

EM: M = 551 (API+), 549 (API-).

### Ejemplo G4.2

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.2 se obtiene el compuesto G4.2 en un rendimiento del 91%.

65 EM: M = 567 (API+), 565 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo G4.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.3)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.3 se obtiene el compuesto G4.3 en un rendimiento del 24%.

EM: M = 581 (API+), 579 (API-).

### 10 Ejemplo G4.4

*2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.4)*

### 15 Ejemplo G4.5

*Z-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metano-sulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.5)*

20 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.5 se obtiene el compuesto G4.5 en un rendimiento del 94%.

EM: M = 611 (API+), 609 (API-).

### 25 Ejemplo G4.6

*2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metano-sulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.6)*

30 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.6 se obtiene el compuesto G4.6 en un rendimiento del 79%.

EM: M = 625 (API+), 623 (API-).

### 35 Ejemplo G4.7

*(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.7)*

### 40 Ejemplo G4.7.1

*(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.7.1)*

### 45 Ejemplo G4.7.2

*(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.7.2)*

### 50 Ejemplo G4.8

*2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-2-propoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.8)*

### 55 Ejemplo G4.8.1

*(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-2-propoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonylpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.8.1)*

60 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.8.1 se obtiene el compuesto G4.8.1 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 641 (API+), 639 (API-).

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo G4.8.2

(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.8.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.8.2 se obtiene el compuesto G4.8.2 en un rendimiento del 90%.

EM: M = 641 (API+), 639 (API-).

### Ejemplo G4.9

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.9)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.9 se obtiene el compuesto G4.9 en un rendimiento del 91%.

EM: M = 657 (API+), 655 (API-).

### Ejemplo G4.10

2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.10)

### Ejemplo G4.11

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonylphenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.11)

A una solución enfriada a -40°C de 400 mg (0,7 mmoles) del F4.11 en 6 ml de diclorometano/acetato de etilo (1:1) se le añaden 216 mg (0,7 mmoles) de MCPBA. Después de 2 horas a -40°C se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se lava la solución con agua/acetato de etilo, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por cromatografía de columna del residuo se obtienen 180 mg (44%) del compuesto G4.11.

EM: M = 597 (API+), 595 (API-).

### Ejemplo G4.12

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonylphenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.12)

### Ejemplo G4.13

2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.13)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.13 se obtiene el compuesto G4.13 en un rendimiento del 79%.

EM: M = 606 (API+), 604 (API-).

### Ejemplo G4.14

2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.14)

### Ejemplo G4.15

2-(2,6-dicloro-4-etoxycarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.15)

### Ejemplo G4.16

2-(2,6-dicloro-4-hidroxietiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.16)

### Ejemplo G4.17

2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.17)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo G4.18

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.18)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F4.18 se obtiene el compuesto G4.18 en un rendimiento del 82%.

EM: M = 641 (API+).

### Ejemplo G4.19

*2-(2,6-dicloro-4-[3-(tert-butildimetilsilanilo)-2-(tert-butildimetilsilanilo-metil)-propoxi]-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G4.19)*

### Ejemplo G5.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G5.1)*

### Ejemplo G5.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G5.2)*

### Ejemplo G5.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G5.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F5.3 se obtiene el compuesto G5.3 en un rendimiento del 81%.

EM: M = 491 (API+), 489 (API-).

### Ejemplo G6.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F6.1 se obtiene el compuesto G6.1 en un rendimiento del 80%.

EM: M = 505 (API+), 503 (API-).

### Ejemplo G6.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F6.2 se obtiene el compuesto G6.2 en un rendimiento del 53%.

EM: M = 521 (API+), 519 (API-).

### Ejemplo G6.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F6.3 se obtiene el compuesto G6.3 en un rendimiento del 58%.

EM: M = 535 (API+), 533 (API-).

### Ejemplo G6.4

*2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.4)*

## Ejemplo G6.5

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F6.5 se obtiene el compuesto G6.5 en un rendimiento del 85%.

EM: M = 565 (API+), 563 (API-).

## Ejemplo G6.6

2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.6)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F6.6 se obtiene el compuesto G6.6 en un rendimiento del 58%.

EM: M = 579 (API+), 577 (API-).

## Ejemplo G6.7

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.7)

## Ejemplo G6.7.1

(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.7.1)

## Ejemplo G6.7.2

(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoxi-metoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.7.2)

## Ejemplo G6.8

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.8)

## Ejemplo G6.8.1

(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.8.1)

## Ejemplo G6.8.2

(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.8.2)

## Ejemplo G6.9

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.9)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F6.9 se obtiene el compuesto G6.9 en un rendimiento del 77%.

EM: M = 611 (API+), 609 (API-).

## Ejemplo G6.10

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonyl-fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G6.10)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G4.11, pero partiendo del F6.10 se obtiene el compuesto G6.10 en un rendimiento del 56%. EM: M = 551 (API+), 549 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo G7.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G7.1)*

### 5 Ejemplo G7.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metano-sulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G7.2)*

### 10 Ejemplo G7.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G7.3)*

### 15 Ejemplo G7.4

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G7.4)*

20 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F7.4 se obtiene el compuesto G7.4 en un rendimiento del 81%.

EM: M = 636 (API+), 634 (API-).

### 25 Ejemplo G8.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G8.1)*

30 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F8.1 se obtiene el compuesto G8.1 en un rendimiento del 47%.

EM: M = 587 (API+), 585 (API-).

### Ejemplo G8.2

### 35 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G8.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F8.2 se obtiene el compuesto G8.2 en un rendimiento del 68%.

40 EM: M = 603 (API+), 601 (API-).

### Ejemplo G8.3

### 45 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G8.3)*

### Ejemplo G9.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G9.1)*

### 50 Ejemplo G9.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G9.2)*

### 55 Ejemplo G9.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G9.3)*

### 60 Ejemplo G10.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G10.1)*

65 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F10.1 se obtiene el compuesto G10.1 en un rendimiento del 75%.

EM: M = 501 (API+), 499 (API-).

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo G10.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G10.2)*

5 Ejemplo G10.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G10.3)*

Ejemplo G11.1

10

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G11.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F11.1 se obtiene el compuesto G11.1 en un rendimiento del 87%.

15

EM: M = 481 (API+), 479 (API-).

Ejemplo G11.2

20

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G11.2)*

Ejemplo G11.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G11.3)*

25

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F11.3 se obtiene el compuesto G11.3 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 511 (API+), 509 (API-).

30

Ejemplo G12.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G12.1)*

35

Ejemplo G12.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G12.2)*

Ejemplo G12.3

40

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G12.3)*

Ejemplo G13.1

45

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G13.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F13.1 se obtiene el compuesto G13.1 en un rendimiento del 53%.

50

EM: M = 509,01 (API+), 507 (API-).

Ejemplo G13.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G13.2)*

55

Ejemplo G13.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxiometilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-metano-sulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G13.3)*

60

Ejemplo G14.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G14.1)*

65

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F14.1 se obtiene el compuesto G14.1 en un rendimiento del 61%.

EM: M = 569 (API+), 567 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo G14.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G14.2)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F14.2 se obtiene el compuesto G14.2 en un rendimiento del 84%.

EM: M = 585 (API+), 583 (API-).

### 10 Ejemplo G14.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G14.3)*

15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F14.3 se obtiene el compuesto G14.3 en un rendimiento del 80%.

EM: M = 599 (API+), 597 (API-).

### 20 Ejemplo G15.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G15.1)*

### Ejemplo G15.2

25 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metano-sulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G15.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F15.2 se obtiene el compuesto G15.2 en un rendimiento del 40%.

30 EM: M = 581 (API+), 579 (API-).

### Ejemplo G15.3

35 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G15.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F15.3 se obtiene el compuesto G15.3 en un rendimiento del 61%. EM: M = 595 (API+), 593 (API-).

### 40 Ejemplo G16.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metanosulfinilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G16.1)*

45 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metanosulfinilpirimidin-4-il)-N-hidroxi-imidazol (G16.1.1).*

A una solución de 480 mg (1 mmol) del E16.1 en 3 ml de diclorometano se le añade a 0°C una solución de 246 mg (1 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico en 7 ml diclorometano y se agita a esta temperatura durante 6 horas. Después de lavar con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 5% y agua (cada uno a 0°C) se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose 470 mg del compuesto G16.1.1 (96%).

50 EM: 475 (API+), 473 (API-).

### Ejemplo G16.2

55 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metanosulfinilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G16.1)*

### Ejemplo G16.3

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G16.1)*

### Ejemplo G17.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G17.1)*

65 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo G1.1, pero partiendo del F17.1 se obtiene el compuesto G17.1 en un rendimiento del 98%.

EM: M = 469 (API+).

Ejemplo G17.2

5 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-metanosulfonilpirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G17.1)

Ejemplo G17.3

10 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (G17.1)

H Síntesis de "2,6-diclorofenil-N-H-imidazol-aminopirimidinas"

Ejemplo H1.1.1

15 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.1)

Se calientan a 110°C durante 60 minutos 52,4 mg (0,10 mmoles) del G1.1 y 120,2 mg (1,60 mmoles) de 3-amino-1-propanol. Por purificación mediante HPLC preparativa/EM en columna RP18 (gradiente de metanol-agua) se obtienen 35,5 mg (68%) del compuesto H1.1.1.

20 EM: M = 520 (API+).

Ejemplo H1.1.2

25 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H1.1.2 en un rendimiento del 43%.

30 EM: M = 506 (API+).

Ejemplo H1.1.3

35 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H1.1.3 en un rendimiento del 83%.

40 EM: M = 534 (API+).

Ejemplo H1.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.4)

45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H1.1.4 en un rendimiento del 69%.

EM: M = 520 (API+).

50 Ejemplo H1.1.5

(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.5)

55 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo de la (rac)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H1.1.5 en un rendimiento del 74%.

EM: M = 536 (API+).

Ejemplo H1.1.6

60 (R)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.6)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo de la (R)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H1.1.6 en un rendimiento del 84%. EM: M = 536 (API+).

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H1.1.7

*(S)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.7)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo de la (S)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H1.1.7 en un rendimiento del 71%.

EM: M = 536 (API+).

### 10 Ejemplo H1.1.8

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-N-morfolinoetil]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.7)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo de la N-(2-aminoetil)morfolina se obtiene el compuesto H1.1.8 en un rendimiento del 85%, p.f. = 104-108°C.

EM: M = 575 (ESI+), M = 573 (ESI-).

- 20 RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,4-2,7 (m, 6H, CH<sub>2</sub>N), 3,61 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3,70 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 5,67 (br, 1H, NH), 6,67 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 7,2-7,6 (m, 4H, Ar-H), 7,64 (d, 1H, Ar-H), 7,90 (t, 1H, 2-H-bromofenilo), 8,17 (d, 1H, 6H-pirimidina), 10,6 (br, 1H, NH).

### Ejemplo H1.1.9

- 25 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-N-morfolinopropil]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.8)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo de la N-(3-aminopropil)morfolina se obtiene el compuesto H1.1.9 en un rendimiento del 89%, p.f. = 102-105°C.

- 30 EM: M = 589 (ESI+), M = 587 (ESI-).

- 35 RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,79 (quinteto, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 2,4-2,6 (m, 6H, CH<sub>2</sub>N), 3,51 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3,72 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 5,77 (br, 1H, NH), 6,73 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 7,2-7,6 (m, 4H, Ar-H), 7,66 (d, 1H, Ar-H), 7,88 (t, 1H, 2-H-bromofenilo), 8,13 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 10,5 (br, 1H, NH).

### Ejemplo H1.1.10

- 40 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-(3-[N-metilpiperazin-1-il]propilamino)pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.10)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo de la 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina se obtiene el compuesto H1.1.10 en un rendimiento del 73%, p.f. = 113-116°C.

- 45 EM: M = 602 (ESI+), M = 600 (ESI-).

- RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,79 (quinteto, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 2,24 (NCH<sub>3</sub>), 2,3-2,7 (m, 10H, CH<sub>2</sub>N), 3,49 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 5,92 (br, 1H, NH), 6,74 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 7,2-7,6 (m, 4H, Ar-H), 7,66 (d, 1H, Ar-H), 7,89 (t, 1H, 2-H-bromofenilo), 8,14 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 10,4 (br, 1H, NH).

### 50 Ejemplo H1.1.11

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-tert-butoxicarbonilpropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.11)*

- 55 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del 4-aminobutirato de tert-butilo se obtiene el compuesto H1.1.11 en un rendimiento del 25%.

EM: M = 604 (API+).

### 60 Ejemplo H1.1.12

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-carboxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.1.12)*

- 65 A 50 mg (80 mmoles) del H1.1.11 se le añade 1 ml de una solución de 1,96 g de KOH en 2,5 ml de agua y 5 ml de etanol y se calienta la mezcla a 110°C durante 4 h. Se elimina el alcohol y se disuelve el precipitado en agua y se añade HCl concentrado hasta alcanzar pH = 1. Después de la extracción con diclorometano se concentra la fase orgánica a sequedad y se purifica el residuo por HPLC preparativa/EM en una columna RP18 (gradiente de metanol-agua), obteniéndose 20,5 mg (47%) del compuesto H1.1.12.

EM: M = 548 (API+).

#### Ejemplo H1.2.1

5 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.2.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.2 se obtiene el compuesto H1.2.1 en un rendimiento del 76%.

10 EM: M = 536 (API+).

#### Ejemplo H1.2.2

15 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.2.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H1.2.2 en un rendimiento del 78%.

20 EM: M = 522 (API+).

#### Ejemplo H1.2.3

25 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.2 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H1.2.3 en un rendimiento del 84%.

EM: M = 550 (API+).

#### 30 Ejemplo H1.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.2.4)

35 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.2 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H1.2.4 en un rendimiento del 75%.

EM: M = 536 (API+).

#### Ejemplo H1.2.5

40 (rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.2.5)

45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.2 y (rac)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H1.2.5 en un rendimiento del 66%.

EM: M = 552 (API+).

#### Ejemplo H1.3.1

50 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.3.1)

55 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.3 se obtiene el compuesto H1.3.1 en un rendimiento del 58%. EM: M = 550 (API+).

#### Ejemplo H1.3.2

60 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.3 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H1.3.2 en un rendimiento del 60%.

EM: M = 536 (API+).

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H1.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.3.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.3 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H1.3.3 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 564 (API+).

### Ejemplo H1.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.3.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.3 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H1.3.4 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 550 (API+).

### Ejemplo H1.3.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.3.5)

### Ejemplo H1.4.1

2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)metilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-hidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.4.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.4 se obtiene el compuesto H1.4.1 en un rendimiento del 62%.

EM: M = 622 (API+).

### Ejemplo H1.4.2

2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)metilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-hidroxi-etil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.4.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.4 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H1.4.2 en un rendimiento del 18%.

EM: M = 608 (API+).

### Ejemplo H1.4.3

2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)metilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[3-metoxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.4.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.4 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H1.4.3 en un rendimiento del 13%.

EM: M = 636 (API+).

### Ejemplo H1.4.4

2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)metilfenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2-metoxi-etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H1.4.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.4 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H1.4.4 en un rendimiento del 4%.

EM: M = 622 (API+).

## Ejemplo H1.4.5

2-(2,6-dicloro-4-(2-metoxi-etoximetoxi)fenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-*propil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H1.4.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G1.4 y (rac)-2,3-dihidroxi-*propil-amino* se obtiene el compuesto H1.4.5 en un rendimiento del 25%.

EM: M = 638 (API+).

## Ejemplo H2.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[3-hidroxi-*propil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.1.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.1 se obtiene el compuesto H2.1.1 en un rendimiento del 52%.

EM: M = 566 (API+).

## Ejemplo H2.1.2

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2-hidroxi-*etil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.1.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H2.1.2 en un rendimiento del 59%.

EM: M = 552 (API+).

## Ejemplo H2.1.3

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[3-metoxi-*propil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.1.3)

## Ejemplo H2.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2-metoxi-*etil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.1.4)

## Ejemplo H2.1.5

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-*propil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.1.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.1 y 2,3-dihidroxi-*propil-amino* se obtiene el compuesto H2.1.5 en un rendimiento del 58%.

EM: M = 582 (API+).

## Ejemplo H2.2.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*fenil*)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[3-hidroxi-*propil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.2.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.2 se obtiene el compuesto H2.2.1 en un rendimiento del 49%.

EM: M = 582 (API+).

## Ejemplo H2.2.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*fenil*)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2-hidroxi-*etil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.2.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H2.2.2 en un rendimiento del 49%.

EM: M = 568 (API+).

## Ejemplo H2.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*fenil*)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[3-metoxi-*propil-amino*]-pirimidin-4-il)-*N-H-imidazol* (H2.2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.2 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H2.2.3 en un rendimiento del 61%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 596 (API+).

### Ejemplo H2.2.4

5 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.2.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.2 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H2.2.4 en un rendimiento del 52%.

10 EM: M = 582 (API+).

### Ejemplo H2.2.5

15 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.2.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.2 y 2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H2.2.5 en un rendimiento del 39%.

20 EM: M = 598 (API+).

### Ejemplo H2.3.1

25 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.3 se obtiene el compuesto H2.3.1 en un rendimiento del 34%. EM: M = 596 (API+).

### Ejemplo H2.3.2

30 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.3 y 2-aminoetanol se obtiene el H2.3.2 en un rendimiento del 36%.

35 EM: M = 582 (API+).

### Ejemplo H2.3.3

40 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.3.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.3 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H2.3.3 en un rendimiento del 35%.

45 EM: M = 610 (API+).

### Ejemplo H2.3.4

50 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.3.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.3 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H2.3.4 en un rendimiento del 20%.

55 EM: M = 596 (API+).

### Ejemplo H2.3.5

60 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-yodofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H2.3.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G2.3 y 2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H2.3.5 en un rendimiento del 27%.

EM: M = 612 (API+).

### Ejemplo H3.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.1)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H3.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.2)*

### 5 Ejemplo H3.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.3)*

### Ejemplo H3.1.4

10

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.4)*

### Ejemplo H3.1.5

15

*(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.5)*

### Ejemplo H3.1.6

20

*(R)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.6)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G3.1 y (R)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H3.1.6 en un rendimiento del 25%.

EM: M = 492 (API+).

25

### Ejemplo H3.1.7

*(S)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.7)*

30

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G3.1 y (R)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H3.1.7 en un rendimiento del 35%.

EM: M = 492 (API+).

35

### Ejemplo H3.2.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.2.1)*

### Ejemplo H3.2.2

40

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.2.2)*

### Ejemplo H3.2.3

45

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.2.3)*

### Ejemplo H3.2.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.2.4)*

50

### Ejemplo H3.2.5

*(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.2.5)*

55

### Ejemplo H3.3.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.3.1)*

60

### Ejemplo H3.3.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetil-fenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.3.2)*

65

Ejemplo H3.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetil-fenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.3.3)

Ejemplo H3.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetil-fenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.3.4)

Ejemplo H3.3.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetil-fenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.1.5)

Ejemplo H3.3.6

(R)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetil-fenil)-4-(3-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.3.6)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G3.1 y (R)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H3.1.6 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 522 (API+).

Ejemplo H3.3.7

(S)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetil-fenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H3.3.7)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G3.3 y (R)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H3.3.7 en un rendimiento del 40%.

EM: M = 522 (API+).

Ejemplo H4.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 se obtiene el compuesto H4.1.1 en un rendimiento del 72%.

EM: M = 546 (API+).

Ejemplo H4.1.2

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H4.1.2 en un rendimiento del 64%.

EM: M = 532 (API+).

Ejemplo H4.1.3

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H4.1.3 en un rendimiento del 98%.

EM: M = 560 (API+).

Ejemplo H4.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H4.1.4 en un rendimiento del 83%.

EM: M = 546 (API+).

#### Ejemplo H4.1.5

5 *(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxibutilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y (rac)-4-amino-2-butanol se obtiene el compuesto H4.1.5 en un rendimiento del 24%.

10 EM: M = 560 (API+).

#### Ejemplo H4.1.6

15 *(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.6)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y (rac)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H4.1.6 en un rendimiento del 62%.

20 EM: M = 562 (API+).

#### Ejemplo H4.1.7

25 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-(2-dimetilaminoetil)-tioetilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.7)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y 2-(2-dimetilaminoetil)-tioetilamina se obtiene el compuesto H4.1.7 en un rendimiento del 69%.

30 EM: M = 619 (API+), 617 (API-).

#### Ejemplo H4.1.8

35 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-(3-dimetilaminopropil)-tioetilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.8)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y 2-(3-dimetilaminopropil)tioetilamina se obtiene el compuesto H4.1.8 en un rendimiento del 63%.

40 EM: M = 633 (API+), 631 (API-).

#### Ejemplo H4.1.9

45 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-(2-dimetilaminoetil)-tiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.1.9)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.1 y 3-(2-dimetilaminoetil)tiopropilamina se obtiene el compuesto H4.1.9 en un rendimiento del 41%.

50 EM: M = 633 (API+), 631 (API-).

y a partir de la 3-(3-dimetilaminopropil)tiopropilamina se obtiene el compuesto H4.1.10 en un rendimiento del 74%.

EM: M = 647 (API+), 645 (API-).

#### 55 Ejemplo H4.2.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.2.1)*

60 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.2 se obtiene el compuesto H4.2.1 en un rendimiento del 51%. EM: M = 562 (API+).

#### Ejemplo H4.2.2

65 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.2.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H4.2.2 en un rendimiento del 50%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 548 (API+).

### Ejemplo H4.2.3

5 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.2 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H4.2.3 en un rendimiento del 53%.

10 EM: M = 576 (API+).

### Ejemplo H4.2.4

15 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.2.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.2 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H4.2.4 en un rendimiento del 54%.

20 EM: M = 562 (API+).

### Ejemplo H4.2.5

25 (rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.2.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.2 y (rac)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H4.2.5 en un rendimiento del 40%.

30 EM: M = 578 (API+).

### Ejemplo H4.3.1

35 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.3 se obtiene el compuesto H4.3.1 en un rendimiento del 70%.

40 EM: M = 576 (API+).

### Ejemplo H4.3.2

45 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.3 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H4.3.2 en un rendimiento del 57%.

50 EM: M = 562 (API+).

### Ejemplo H4.3.3

55 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.3.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.3 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H4.3.3 en un rendimiento del 76%.

60 EM: M = 590 (ESI+).

### Ejemplo H4.3.4

65 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.3.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.3 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H4.3.4 en un rendimiento del 75%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 576 (ESI+).

### Ejemplo H4.3.5

- 5 *(rac)*-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.3.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.3 y (rac)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H4.3.5 en un rendimiento del 50%.

10

EM: M = 592 (API+).

### Ejemplo H4.4.1

- 15 2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.4.1)

### Ejemplo H4.4.2

- 20 2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.4.2)

### Ejemplo H4.4.3

- 25 2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.4.3)

### Ejemplo H4.4.4

- 30 2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.4.4)

### Ejemplo H4.4.5

- 35 2-(2,6-dicloro-4-[metoxicarbonilmetoxi]fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.4.5)

### Ejemplo H4.5.1

- 40 2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietyl)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.5.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.5 se obtiene el compuesto H4.5.1 en un rendimiento del 68%.

45

EM: M = 606 (API+), 604 (API-).

### Ejemplo H4.5.2

- 50 2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietyl)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.5.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.5 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H4.5.2 en un rendimiento del 72%.

55

EM: M = 592 (API+), 590 (API-).

### Ejemplo H4.5.3

- 60 2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietyl)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.5.3)

### Ejemplo H4.5.4

- 65 2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietyl)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.5.4)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H4.5.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.5.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.5 y (rac)-2,3-dihidroxiopropil-amina se obtiene el compuesto H4.5.5 en un rendimiento del 35%.

EM: M = 622 (API+).

### Ejemplo H4.6.1

2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.6.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.6 se obtiene el compuesto H4.6.1 en un rendimiento del 31%.

EM: M = 620 (API+).

### Ejemplo H4.6.2

2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.6.2)

### Ejemplo H4.6.3

2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.6.3)

### Ejemplo H4.6.4

2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.6.4)

### Ejemplo H4.6.5

2-(2,6-dicloro-4-(2-carboximetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.6.5)

### Ejemplo H4.7.1

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.1)

(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.1.1)

(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.1.2)

### Ejemplo H4.7.2

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.2)

(R)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.2.1)

(S)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.2.2)

### Ejemplo H4.7.3

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.7.3)

## ES 2 286 438 T3

(*R*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.3.1)

(*S*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.3.2)

### Ejemplo H4.7.4

(*rac*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.4)

(*R*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.4.1)

(*S*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.4.2)

### Ejemplo H4.7.5

(*rac*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.5)

(*R*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.5.1)

(*S*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.7.5.2)

### Ejemplo H4.8.1

(*rac*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.8.1)

(*R*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.8.1.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.2 se obtiene el compuesto H4.8.2.1 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 636 (API+), 634 (API-).

(*S*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.8.1.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.1 se obtiene el compuesto H4.8.1.1 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 636 (API+), 634 (API-).

### Ejemplo H4.8.2

(*rac*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.8.2)

(*R*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.8.2.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H4.8.1.2 en un rendimiento del 46%.

EM: M = 622 (API+), 620 (API-).

(*S*)-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-*N*-*H*-imidazol (H4.8.2.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H4.8.2.2 en un rendimiento del 87%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 622 (API+), 620 (API-).

### Ejemplo H4.8.3

5 *(rac)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.3)

*(R)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.3.1)

10

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.2 y 3-metoxi-propilamina se obtiene el compuesto H4.8.2.3 en un rendimiento del 58%.

EM: M = 650 (API+), 648 (API-).

15

*(S)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.3.2)

20 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.1 y 3-metoxi-propilamina se obtiene el compuesto H4.8.1.3 en un rendimiento del 68%.

EM: M = 650 (API+), 648 (API-).

### Ejemplo H4.8.4

25

*(rac)*-2-(2,3-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.4)

30 *(R)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.4.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.1 y 2-metoxi-etilamina se obtiene el compuesto H4.8.1.4 en un rendimiento del 20%.

35 EM: M = 622 (API+), 620 (API-).

*(S)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.4.2)

40 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.8.2 y 2-metoxi-etilamina se obtiene el compuesto H4.8.2.4 en un rendimiento del 45%.

EM: M = 622 (API+), 620 (API-).

### 45 Ejemplo H4.8.5

*(rac)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-etil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.5)

50 *(R)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-etil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.5.1)

*(S)*-2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-etil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.8.5.2)

55

se obtiene el compuesto H4.9.1 en un rendimiento del 66%.

EM: M = 652 (API+).

### 60 Ejemplo H4.9.3

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.9.3)

65

Ejemplo H4.9.4

*2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.9.4)*

Ejemplo H4.9.5

*2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.9.5)*

Ejemplo H4.10.1

*2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.10.1)*

Ejemplo H4.10.2

*2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.10.2)*

Ejemplo H4.10.3

*2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.10.3)*

Ejemplo H4.10.4

*2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.10.4)*

Ejemplo H4.10.5

*2-(2,6-dicloro-4-metiltiofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.10.5)*

Ejemplo H4.11.1

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.11.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1, pero partiendo del G4.11 se obtiene el compuesto H4.11.1 en un rendimiento del 59%.

EM: M = 608 (API+).

Ejemplo H4.11.2

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.11.2)*

Ejemplo H4.11.3

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.11.3)*

Ejemplo H4.11.4

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.11.4)*

Ejemplo H4.11.5

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-S-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.11.5)*

Ejemplo H4.12.1

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.12.1)*

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo H4.12.2

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.12.2)*

Ejemplo H4.12.3

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.12.3)*

Ejemplo H4.12.4

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.12.4)*

Ejemplo H4.12.5

*2-(2,6-dicloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.12.5)*

Ejemplo H4.13.1

*2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.13.1)*

Ejemplo H4.13.2

*2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.13.2)*

Ejemplo H4.13.3

*2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.13.3)*

Ejemplo H4.13.4

*2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.13.4)*

Ejemplo H4.13.5

*2-(2,6-dicloro-4-cianometiloxifenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.13.5)*

Ejemplo H4.14.1

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.14.1)*

Ejemplo H4.14.2

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.14.2)*

Ejemplo H4.14.3

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.14.3)*

Ejemplo H4.14.5

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolino)metilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.14.5)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H4.15.1

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.15.1)*

### Ejemplo H4.15.2

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino] pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.15.2)*

### Ejemplo H4.15.3

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.15.3)*

### Ejemplo H4.15.4

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.15.4)*

### Ejemplo H4.15.5

*2-(2,6-dicloro-4-etoxicarbonilmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.15.5)*

### Ejemplo H4.16.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxietylmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.16.1)*

### Ejemplo H4.16.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxietylmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.16.2)*

### Ejemplo H4.16.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxietylmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.16.3)*

### Ejemplo H4.16.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxietylmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.16.4)*

### Ejemplo H4.16.5

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxietylmetiltiometilfenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.16.5)*

### Ejemplo H4.17.1

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.17.1)*

### Ejemplo H4.17.2

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.17.2)*

### Ejemplo H4.17.3

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.17.3)*

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo H4.17.4

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.17.4)*

Ejemplo H4.17.5

*2-(2,6-dicloro-4-(N-morfolinoetilaminometil)fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.17.5)*

Ejemplo H4.18.1

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.18.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G4.18 se obtiene el compuesto H4.18.1 en un rendimiento del 31%.

EM: M = 636 (API+).

Ejemplo H4.18.2

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-hidroxi-etil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.18.2)*

Ejemplo H4.18.3

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-metoxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.18.3)*

Ejemplo H4.18.4

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.18.4)*

Ejemplo H4.18.5

*2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.18.5)*

Ejemplo H4.19.1

*2-(2,6-dicloro-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi)-fenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[3-hidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.19.1)*

Ejemplo H4.19.4

*2-(2,6-dicloro-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi)-fenil)-4-(3-benciloxi-fenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.19.4)*

Ejemplo H4.19.5

*2-(2,6-dicloro-4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi)-fenil)-4-(3-benciloxi-fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H4.19.5)*

Ejemplo H5.1.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxi-fenil)-5-(2-[3-hidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.1.1)*

Ejemplo H5.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxi-fenil)-5-(2-[2-hidroxi-etil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.1.2)*

Ejemplo H5.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxi-fenil)-5-(2-[3-metoxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.1.3)*

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo H5.1.4

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.1.4)*

5 Ejemplo H5.1.5

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.1.5)*

Ejemplo H5.2.1

10

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.2.1)*

Ejemplo H5.2.2

15

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.2.2)*

Ejemplo H5.2.3

20

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.2.3)*

Ejemplo H5.2.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.2.4)*

25

Ejemplo H5.2.5

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.2.5)*

30

Ejemplo H5.3.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.3.1)*

35

EM: M = 486,4 (API+).

Ejemplo H5.3.2

40

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.3.2)*

EM: M = 472,4 (API+).

Ejemplo H5.3.3

45

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-(3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.3.3)*

EM: M = 500,4 (API+).

50

Ejemplo H5.3.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.3.4)*

EM: M = 486,4 (API+).

55

Ejemplo H5.3.5

*(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-hidroxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H5.3.5)*

60

EM: M = 502,4 (API+).

Ejemplo H6.1.1

65

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 se obtiene el compuesto H6.1.1 en un rendimiento del 83%, p.f. = 160-162°C.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 500 (ESI+), M = 498 (ESI-).

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,20 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,63 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 8,22 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 12,9 (s, 1H, NH).

RMN- $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 32,1 ( $\text{C}-2'$ ), 55,5 ( $\text{OCH}_3$ ), 58,6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 93,8 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ).

### Ejemplo H6.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H6.1.2 en un rendimiento del 45%.

EM: M = 486 (API+).

### Ejemplo H6.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 3-metoxi-propilamina se obtiene el compuesto H6.1.3 en un rendimiento del 43%.

EM: M = 514 (API+).

### Ejemplo H6.1.4

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2-metoxietilamina se obtiene el compuesto H6.1.4 en un rendimiento del 47%.

EM: M = 500 (API+)

### Ejemplo H6.1.5

*(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxibutil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 3-hidroxibutilamina se obtiene el compuesto H6.1.5 en un rendimiento del 13%.

EM: M = 514 (API+)

### Ejemplo H6.1.6

*(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.6)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2,3-dihidroxi-propilamina se obtiene el compuesto H6.1.6 en un rendimiento del 78%.

EM: M = 516 (API+)

### Ejemplo H6.1.7

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-(2-dimetilaminoetil)tioetilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.7)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2-(2-dimetilaminoetil)tioetilamina se obtiene el compuesto H6.1.7 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 573 (ESI+), M = 571 (ESI-).

RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,23 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,45-2,75 (m, 4H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 2,82 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,68 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 5,22 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,54 (t, 1H, NH), 6,86 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 7,05 (m, 1H, Ar-H), 7,3-7,5 (m, 6H, Ar-H), 8,12 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 10,5 (br, 1H, NH).

## Ejemplo H6.1.8

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-(2-dimetilaminoetil)tiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.8)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2-(2-dimetilaminoetil)tiopropilamina se obtiene el compuesto H6.1.8 en un rendimiento del 69%.

EM: M = 587 (ESI+), M = 585 (ESI-).

RMN-H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,95 (quinteto, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 2,21 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2,4-2,7 (m, 4H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3,48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,58 (q, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 5,20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,26 (t, 1H, NH), 6,84 (d, 1H, 5-H-pirimidina), 7,05 (m, 1H, Ar-H), 7,3-7,5 (m, 6H, Ar-H), 8,08 (d, 1H, 6-H-pirimidina), 10,8 (br, 1H, NH).

## Ejemplo H6.1.9

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-(morfolin-4-il)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.9)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 4-(2-aminoetil)morfolina se obtiene el compuesto H6.1.9 en un rendimiento del 91%.

EM: M = 555 (API+), 553 (API-).

## Ejemplo H6.1.10

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-(morfolin-4-il)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.10)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 4-(3-aminopropil)morfolina se obtiene el compuesto H6.1.10 en un rendimiento del 90%.

EM: M = 569 (API+), 567 (API-).

## Ejemplo H6.1.11

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-(N-metilpiperazin-1-il)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.11)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina se obtiene el compuesto H6.1.11 en un rendimiento del 86%.

EM: M = 582 (API+), 580 (API-).

## Ejemplo H6.1.12

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-(2-dimetilaminoetoxi)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.12)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2-(2-dimetilamino-etoxi)etilamina se obtiene el compuesto H6.1.12 en un rendimiento del 86%.

EM: M = 557 (API+), 555 (API-).

## Ejemplo H6.1.13

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-(2-morfolin-4-iletoxi)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.1.13)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.1 y 2-(2-morfolin-4-il-etoxi)etilamina se obtiene el compuesto H6.1.13 en un rendimiento del 79%.

EM: M = 599 (API+), 597 (API-).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H6.2.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.2.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.2 se obtiene el compuesto H6.2.1 en un rendimiento del 43%.

EM: M = 516 (API+).

### Ejemplo H6.2.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.2.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H6.2.2 en un rendimiento del 67%.

EM: M = 502 (API+).

### Ejemplo H6.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.2 y 3-metoxipropilamina se obtiene el compuesto H6.2.3 en un rendimiento del 65%.

EM: M = 530 (API+).

### Ejemplo H6.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.2.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.2 y 2-metoxietilamina se obtiene el compuesto H6.2.4 en un rendimiento del 67%.

EM: M = 516 (API+)

### Ejemplo H6.2.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.2.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.2 y 2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H6.2.5 en un rendimiento del 57%.

EM: M = 532 (API+).

### Ejemplo H6.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.3 se obtiene el compuesto H6.3.1 en un rendimiento del 4%.

EM: M = 530 (API+).

### Ejemplo H6.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.3 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H6.3.2 en un rendimiento del 9%.

EM: M = 516 (API+).

## Ejemplo H6.3.3

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il-N-H-imidazol (H6.3.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.3 y 3-metoxi-propilamina se obtiene el compuesto H6.3.3 en un rendimiento del 8%.

EM: M = 544 (API+).

## Ejemplo H6.3.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il-N-H-imidazol (H6.3.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.3 y 2-metoxi-etilamina se obtiene el compuesto H6.3.4 en un rendimiento del 4%.

EM: M = 530 (API+).

## Ejemplo H6.3.5

*(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxipropil-amino]-pirimidin-4-il-N-H-imidazol (H6.3.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.3 y 2,3-dihidroxipropilamina se obtiene el compuesto H6.3.5 en un rendimiento del 7%.

EM: M = 546 (API+).

## Ejemplo H6.4.1

*2-(2,6-dicloro-4-[2-hidroxietoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.4.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.5 se obtiene el compuesto H6.4.1 en un rendimiento del 57%.

EM: M = 560 (API+).

## Ejemplo H6.4.2

*2-(2,6-dicloro-4-[2-hidroxietoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.4.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.5 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H6.4.2 en un rendimiento del 48%.

EM: M = 546 (API+).

## Ejemplo H6.4.3

*2-(2,6-dicloro-4-[2-hidroxietoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il-N-H-imidazol (H6.4.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.5 y 3-metoxi-propilamina se obtiene el compuesto H6.4.3 en un rendimiento del 65%.

EM: M = 574 (API+).

## Ejemplo H6.4.4

*2-(2,6-dicloro-4-[2-hidroxietoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il-N-H-imidazol (H6.4.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.5 y 2-metoxi-etilamina se obtiene el compuesto H6.4.4 en un rendimiento del 59%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 560 (API+).

### Ejemplo H6.4.5

5 2-(2,6-dicloro-4-[2-hidroxietoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.4.5)

### Ejemplo H6.5.1

10 2-(2,6-dicloro-4-[carboximetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.5.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.6 se obtiene el compuesto H6.5.1 en un rendimiento del 65%.

15 EM: M = 574 (API+).

### Ejemplo H6.5.2

20 2-(2,6-dicloro-4-[carboximetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.5.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.6 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H6.5.2 en un rendimiento del 70%.

25 EM: M = 560 (API+).

### Ejemplo H6.5.3

30 2-(2,6-dicloro-4-[carboximetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.5.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.6 y 3-metoxi-propilamina se obtiene el compuesto H6.6.3 en un rendimiento del 24%.

35 EM: M = 588 (API+)

### Ejemplo H6.5.4

40 2-(2,6-dicloro-4-[carboximetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.5.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.6 y 2-metoxi-etilamina se obtiene el compuesto H6.5.4 en un rendimiento del 61%.

45 EM: M = 574 (API+).

### Ejemplo H6.5.5

50 (rac)-2-(2,6-dicloro-4-[carboximetoxi]fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.3.5)

### Ejemplo H6.6.1

55 2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.6.1)

### Ejemplo H6.6.2

60 2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.6.2)

### Ejemplo H6.6.3

65 2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoxi-metoxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.6.3)

## Ejemplo H6.6.4

2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoxi-metoxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.6.4)

## Ejemplo H6.6.5

2-(2,6-dicloro-4-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetoxi)fenil)-4-(3-metoxi-metoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.6.5)

## Ejemplo H6.7.1

2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.7.1)

## Ejemplo H6.7.2

2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.7.2)

## Ejemplo H6.7.3

2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.7.3)

## Ejemplo H6.7.4

2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.7.4)

## Ejemplo H6.7.5

2-(2,6-dicloro-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.7.5)

## Ejemplo H6.8.1

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.8.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.9 se obtiene el compuesto H6.8.1.

EM: M = 606 (API+).

## Ejemplo H6.8.2

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.8.2)

## Ejemplo H6.8.3

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.8.3)

## Ejemplo H6.8.4

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.8.4)

## Ejemplo H6.8.5

2-(2,6-dicloro-4-(dimetilfosfinoilmetoxi)fenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.8.5)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H6.9.1

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.9.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G6.10 se obtiene el compuesto H6.9.1 en un rendimiento del 28%.

EM: M = 562 (API+).

### Ejemplo H6.9.2

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.9.2)

### Ejemplo H6.9.3

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.9.3)

### Ejemplo H6.9.4

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.9.4)

### Ejemplo H6.9.5

2-(2,6-dicloro-4-metanosulfinilfenil)-4-(3-metoximetoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H6.9.5)

### Ejemplo H7.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.1.1)

### Ejemplo H7.1.2

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.1.2)

### Ejemplo H7.1.3

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.1.3)

### Ejemplo H7.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.1.4)

### Ejemplo H7.1.5

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.1.5)

### Ejemplo H7.2.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.2.1)

### Ejemplo H7.2.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.2.2)

### Ejemplo H7.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.2.3)

Ejemplo H7.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.2.4)

Ejemplo H7.2.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.2.5)

Ejemplo H7.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.3.1)

Ejemplo H7.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.3.2)

Ejemplo H7.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.3.3)

Ejemplo H7.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.3.4)

Ejemplo H7.3.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.3.5)

Ejemplo H7.4.1

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.4.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G7.4 se obtiene el compuesto H7.4.1.

EM: M = 631 (API+).

Ejemplo H7.4.2

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.4.2)

Ejemplo H7.4.3

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.4.3)

Ejemplo H7.4.4

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.4.4)

Ejemplo H7.4.5

2-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-4-(3-[4'-cianobenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H7.4.5)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H8.1.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.1.1)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.1 se obtiene el compuesto H8.1.1 en un rendimiento del 77%.

EM: M = 582 (API+).

### 10 Ejemplo H8.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.1.2)*

15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H8.1.2 en un rendimiento del 46%.

EM: M = 568 (API+).

### 20 Ejemplo H8.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.1.3)*

25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.1 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H8.1.3 en un rendimiento del 84%.

EM: M = 596 (API+).

### Ejemplo H8.1.4

30 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.1.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.1 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H8.1.4 en un rendimiento del 83%.

35 EM: M = 582 (API+).

### Ejemplo H8.1.5

40 *(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.1.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.1 y (rac)-2,3-dihidroxiopropil-amina se obtiene el compuesto H8.1.5 en un rendimiento del 46%.

45 EM: M = 598 (API+).

### Ejemplo H8.2.1

50 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.2.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.2 se obtiene el compuesto H8.2.1 en un rendimiento del 68%.

55 EM: M = 596 (API+).

### Ejemplo H8.2.2

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.2.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H8.2.2 en un rendimiento del 60%.

65 EM: M = 584 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H8.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.2 y 3-metoxi-1-aminopropano se obtiene el compuesto H8.2.3 en un rendimiento del 67%.

EM: M = 612 (API+).

### Ejemplo H8.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.2.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.2 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H8.2.4 en un rendimiento del 64%.

EM: M = 598 (API+).

### Ejemplo H8.2.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.2.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G8.2 y (rac)-2,3-dihidroxiopropil-amina se obtiene el compuesto H8.2.5 en un rendimiento del 11%.

EM: M = 612 (API+).

### Ejemplo H8.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.3.1)

### Ejemplo H8.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.3.2)

### Ejemplo H8.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.3.3)

### Ejemplo H8.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.3.4)

### Ejemplo H8.3.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-clorobenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H8.3.5)

### Ejemplo H9.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.1.1)

### Ejemplo H9.1.2

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.1.2)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H9.1.3

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.1.3)

### Ejemplo H9.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.1.4)

### Ejemplo H9.1.5

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.1.5)

### Ejemplo H9.2.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.2.1)

### Ejemplo H9.2.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxiethylamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.2.2)

### Ejemplo H9.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.2.3)

### Ejemplo H9.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.2.4)

### Ejemplo H9.2.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.2.5)

### Ejemplo H9.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.3.1)

### Ejemplo H9.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2-hidroxiethylamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.3.2)

### Ejemplo H9.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.3.3)

### Ejemplo H9.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.3.4)

### Ejemplo H9.3.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-[4'-metoxibenciloxi]fenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H9.3.5)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H10.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.1.1)

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G10.1 se obtiene el compuesto H10.1.1 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 496 (API+).

### 10 Ejemplo H10.1.2

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.1.2)

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G10.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H10.1.2 en un rendimiento del 99%.

EM: M = 482 (API+).

### Ejemplo H10.1.3

- 20 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.1.3)

### Ejemplo H10.1.4

- 25 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2-metoxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.1.4)

### Ejemplo H10.1.5

- 30 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.1.5)

### Ejemplo H10.2.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.2.1)

### 35 Ejemplo H10.2.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.2.2)

### Ejemplo H10.2.3

- 40 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.2.3)

### Ejemplo H10.2.4

- 45 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2-metoxi-etil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.2.4)

### Ejemplo H10.2.5

- 50 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.2.5)

### Ejemplo H10.3.1

- 55 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.3.1)

### Ejemplo H10.3.2

- 60 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2-hidroxi-etil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.3.2)

### Ejemplo H10.3.3

- 65 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.3.3)

## Ejemplo H10.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.3.4)

## Ejemplo H10.3.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-aliloxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H10.3.5)

## Ejemplo H11.1.1

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxi-propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 se obtiene el compuesto H11.1.1 en un rendimiento del 49%.

EM: M = 476 (API+).

## Ejemplo H11.1.2

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H11.1.2 en un rendimiento del 40%, p.f. = 129-134°C.

EM: M = 462 (API+).

## Ejemplo H11.1.3

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-metoxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 3-metoxi-1-amino-propano se obtiene el compuesto H11.1.3 en un rendimiento del 73%.

EM: M = 490 (API+).

## Ejemplo H11.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-metoxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-metoxi-1-aminoetanol se obtiene el compuesto H11.1.4 en un rendimiento del 73%.

EM: M = 476 (API+).

## Ejemplo H11.1.5

(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y (rac)-2,3-dihidroxi-propilamina se obtiene el compuesto H11.1.5 en un rendimiento del 86%.

EM: M = 492 (+).

## Ejemplo H11.1.6.

(R)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.6)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y (R)-2,3-dihidroxi-propilamina se obtiene el compuesto H11.1.6 en un rendimiento del 47%.

EM: M = 492 (API+).

## Ejemplo H11.1.7

(S)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-bromofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.7)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H11.1.8

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[4-hidroxibutilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.8)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 4-amino-1-butanol se obtiene el compuesto H11.1.8 en un rendimiento del 52%.

EM: M = 488 (API+).

### 10 Ejemplo H11.1.9

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[5-hidroxipentilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.9)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 5-amino-1-pentanol se obtiene el compuesto H11.1.9 en un rendimiento del 53%, p.f. = 188-194°C.

EM: M = 504 (API+).

### Ejemplo H11.1.10

- 20 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxi-2,2-dimetilpropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.10)*

- 25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol se obtiene el compuesto H11.1.10 en un rendimiento del 73%.

EM: M = 504 (API+).

### Ejemplo H11.1.11

- 30 *(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxibutilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.11)*

- 35 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y (rac)-4-amino-2-butanol se obtiene el compuesto H11.1.11 en un rendimiento del 53%.

EM: M = 490 (API+).

### Ejemplo H11.1.12

- 40 *(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxi-1-fenilpropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.12)*

- 45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y (rac)-3-amino-3-fenil-1-propanol se obtiene el compuesto H11.1.12 en un rendimiento del 31%, p.f. = 129-134°C.

EM: M = 552 (API+).

### Ejemplo H11.1.13

- 50 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-tert-butiloxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.13)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-tert-butiloxietil-amina se obtiene el compuesto H11.1.13 en un rendimiento del 84%.

- 55 EM: M = 518 (API+).

### Ejemplo H11.1.14

- 60 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-aminopirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.14)*

Se introduce en un autoclave una solución de 30 mg (0,06 mmoles) del G11.1 y se le añaden 10 ml de amoníaco líquido. Después de 20 h a 40°C se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (diclorometano/amoníaco metanólico = 95:5). Rendimiento: 17 mg (64%) del compuesto H11.1.14.

- 65 EM: M = 418 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H11.1.15

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(2-tert-butiloxycarbonilaminoetil)amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.15)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y N-BOC-etilendiamina se obtiene el compuesto H11.1.15 en un rendimiento del 81%.

EM: M = 561 (API+).

### Ejemplo H11.1.16

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(3-tert-butiloxycarbonilaminopropil)amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.16)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y N-BOC-1,3-diaminopropano se obtiene el compuesto H11.1.16 en un rendimiento del 81%.

EM: M = 575 (API+).

### Ejemplo H11.1.17

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(4-tert-butiloxycarbonilaminobutil)amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.17)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y N-BOC-1,4-diaminobutano se obtiene el compuesto H11.1.17 en un rendimiento del 75%.

EM: M = 589 (API+).

### Ejemplo H11.1.18

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(2-aminoetil)amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.18)

A partir del H11.1.15 por tratamiento con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante una noche. Se aísla en forma de trifluoroacetato en un rendimiento del 63%.

EM: M = 461 (API+).

### Ejemplo H11.1.19

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(3-aminopropil)amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.19)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H11.1.18, pero partiendo del H11.1.16 se obtiene el compuesto H11.1.19 en un rendimiento del 82%.

EM: M = 475 (API+).

### Ejemplo H11.1.20

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(4-aminobutil)amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.20)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H11.1.18, pero partiendo del H11.1.17 se obtiene el compuesto H11.1.20 en un rendimiento del 26%.

EM: M = 489 (API+).

### Ejemplo H11.1.21

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(2-N,N-dimetilaminoetil)-amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.21)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y N,N-dimetiletlen-diamina se obtiene el compuesto H11.1.21 en un rendimiento del 69%, p.f. = 109-119°C.

EM: M = 489 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H11.1.22

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(3-N,N-dimetilaminopropil)amino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.22)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y N,N-dimetil-1,3-diaminopropano se obtiene el compuesto H11.1.22 en un rendimiento del 67%, p.f. = 98-113°C.

EM: M = 503 (API+).

### Ejemplo H11.1.23

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(pirrolidin-1-il)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.23)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 1-(3-aminopropil)-pirrolidina se obtiene el compuesto H11.1.23 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 529 (API+).

### Ejemplo H11.1.24

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(morfolin-4-il)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.24)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 4-(3-aminopropil)morfolina se obtiene el compuesto H11.1.24 en un rendimiento del 55%.

EM: M = 545 (API+).

### Ejemplo H11.1.25

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.25)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina se obtiene el compuesto H11.1.25 en un rendimiento del 69%, p.f. = 113-118°C.

EM: M = 558 (API+).

### Ejemplo H11.1.26

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(tert-butilcarboxi)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.26)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y tert-butilo 2-aminoacetato se obtiene el compuesto H11.1.26 en un rendimiento del 18%.

EM: M = 532 (API+).

### Ejemplo H11.1.27

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(tert-butilcarboxi)etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.27)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 3-aminopropionato de tert-butilo se obtiene el compuesto H11.1.27 en un rendimiento del 62%.

EM: M = 546 (API+).

### Ejemplo H11.1.28

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(tert-butilcarboxi)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.28)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 4-aminobutirato de tert-butilo se obtiene el compuesto H11.1.28 en un rendimiento del 76%.

EM: M = 560 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H11.1.29

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(R)-1-(tert-butylcarboxi)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.29)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-aminobutirato de tert-butilo se obtiene el compuesto H11.1.29 en un rendimiento del 47%.

EM: M = 560 (API+).

### Ejemplo H11.1.30

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[carboximetilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.30)*

A partir del H11.1.26 con ácido trifluoracético a temperatura ambiente durante una noche.

EM: M = 476 (API+).

### Ejemplo H11.1.31

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-carboxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.31)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H11.1.29, pero partiendo del H11.1.27 se obtiene el compuesto H11.1.31.

EM: M = 490 (API+).

### Ejemplo H11.1.32

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-carboxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.32)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H11.1.29, pero partiendo del H11.1.28 se obtiene el compuesto H11.1.32.

EM: M = 504 (API+).

### Ejemplo H11.1.33

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(R)-1-carboxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.33)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H11.1.29, pero partiendo del H11.1.29 se obtiene el compuesto H11.1.29.

EM: M = 504 (API+).

### Ejemplo H11.1.34

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(2-aminoeto)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.34)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-(2-aminoeto)etilamina se obtiene el compuesto H11.1.34 en un rendimiento del 30%.

EM: M = 505 (API+).

### Ejemplo H11.1.35

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(2-N,N-dimetilaminopropoxi)-propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.35)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-(2-N,N-dimetilaminoeto)etilamina se obtiene el compuesto H11.1.35 en un rendimiento del 76%.

EM: M = 561 (API+).

## Ejemplo H11.1.36

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-tioetilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.36)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-(2-N,N-dimetilaminoetil) tioetilamina se obtiene el compuesto H11.1.36 en un rendimiento del 79%.

EM: M = 549 (API+), 547 (API-).

## Ejemplo H11.1.37

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(3-N,N-dimetilaminopropil)-tioetilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.37)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-(3-N,N-dimetilamino-propil)tioetilamina se obtiene el compuesto H11.1.37 en un rendimiento del 87%.

EM: M = 563 (API+), 561 (API-).

## Ejemplo H11.1.38

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(2-N,N-dimetilaminoetil)-tiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.38)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 3-(2-N,N-dimetilaminoetil) tiopropilamina se obtiene el compuesto H11.1.38 en un rendimiento del 62%.

EM: M = 563 (API+), 561 (API-).

## Ejemplo H11.1.39

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(3-N,N-dimetilaminopropil)tiopropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.39)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 3-(3-N,N-dimetilamino-propil)tiopropilamina se obtiene el compuesto H11.1.39 en un rendimiento del 68%.

EM: M = 577 (API+), 575 (API-).

## Ejemplo H11.1.40

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(3-metiltiofen-2-il)metilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.40)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y 2-aminometil-3-metiltio-feno se obtiene el compuesto H11.1.40 en un rendimiento del 40%.

EM: M = 528 (API+).

## Ejemplo H11.1.41

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(tiofen-2-il)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.41)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 2-(tiofen-2-il)etilamina se obtiene el compuesto H11.1.41 en un rendimiento del 74%.

EM: M = 528 (API+).

## Ejemplo H11.1.42

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[(furan-3-il)metilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.42)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 3-aminometilfuran se obtiene el compuesto H11.1.42 en un rendimiento del 45%.

EM: M = 498 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H11.1.43

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.43)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y de 2-(1,2,4-triazol-1-il)etil-amina se obtiene el compuesto H11.1.43 en un rendimiento del 49%.

EM: M = 513 (API+).

### 10 Ejemplo H11.1.44

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-(1,2,4-triazol-3-il)propilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.1.44)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.1 y de la 3-(1,2,4-triazol-3-il)propilamina se obtiene el compuesto H11.1.44 en un rendimiento del 81%.

EM: M = 527 (API+).

### Ejemplo H11.2.1

- 20 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.2.1)*

### Ejemplo H11.2.2

- 25 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.2.2)*

### Ejemplo H11.2.3

- 30 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.2.3)*

### Ejemplo H11.2.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.2.4)*

### 35 Ejemplo H11.2.5

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.2.5)*

### 40 Ejemplo H11.3.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.3.1)*

- 45 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G11.3 se obtiene el compuesto H11.3.1 en un rendimiento del 13%.

EM: M = 506 (API+), 504 (API-).

### 50 Ejemplo H11.3.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.3.2)*

### Ejemplo H11.3.3

- 55 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.3.3)*

### Ejemplo H11.3.4

- 60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.3.4)*

### Ejemplo H11.3.5

- 65 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-clorofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H11.3.5)*

## ES 2 286 438 T3

Ejemplo H12.1.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.1.1)*

5 Ejemplo H12.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2-hidroxietylaminio]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.1.2)*

Ejemplo H12.1.3

10 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.1.3)*

Ejemplo H12.1.4

15 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2-metoxietylaminio]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.1.4)*

Ejemplo H12.1.5

20 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.1.5)*

Ejemplo H12.2.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.2.1)*

25 Ejemplo H12.2.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2-hidroxietylaminio]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.2.2)*

Ejemplo H12.2.3

30 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.2.3)*

Ejemplo H12.2.4

35 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2-metoxietyl-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.2.4)*

Ejemplo H12.2.5

40 *2-(2,6 - dicloro - 4 - hidroxifenil) - 4-(4 - fluorfenil) - 5-(2-[2,3 - dihidroxiopropilamino] pirimidin - 4 - il) - N - H - imidazol (H12.2.5)*

Ejemplo H12.3.1

45 *2-(2,6 - dicloro - 4 - hidroximetilfenil) - 4-(4 - fluorfenil) - 5-(2-[3 - hidroxiopropilamino] pirimidin - 4 - il) - N - H - imidazol (H12.3.1)*

Ejemplo H12.3.2

50 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2-hidroxietylaminio]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.3.2)*

Ejemplo H12.3.3

55 *2-(2,6 - dicloro - 4 - hidroximetilfenil) - 4-(4 - fluorfenil) - 5-(2-[3 - metoxipropilamino] pirimidin - 4 - il) - N - H - imidazol (H12.3.3)*

Ejemplo H12.3.4

*2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-fluorfenil)-5-(2-[2-metoxietylaminio]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H12.3.4)*

60 Ejemplo H12.3.5

*2-(2,6 - dicloro - 4 - hidroximetilfenil) - 4-(4 - fluorfenil) - 5-(2-[2,3 - dihidroxiopropilamino] pirimidin - 4 - il) - N - H - imidazol (H12.3.5)*

65 Ejemplo H13.1.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.1.1)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H13.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.1.2)*

### 5 Ejemplo H13.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.1.3)*

### Ejemplo H13.1.4

10 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.1.4)*

### Ejemplo H13.1.5

15 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.1.5)*

### Ejemplo H13.2.1

20 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[3-hidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.2.1)*

### Ejemplo H13.2.2

25 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.2.2)*

### Ejemplo H13.2.3

30 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.2.3)*

### Ejemplo H13.2.4

35 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.2.4)*

### Ejemplo H13.2.5

40 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.2.5)*

### Ejemplo H13.3.1

45 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[3-hidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.3.1)*

### Ejemplo H13.3.2

50 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.3.2)*

### Ejemplo H13.3.3

55 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.3.3)*

### Ejemplo H13.3.4

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.3.4)*

### Ejemplo H13.3.5

65 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H13.3.5)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H14.1.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.1.1)*

5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.1 se obtiene el compuesto H14.1.1 en un rendimiento del 68%.

EM: M = 564 (API+).

### 10 Ejemplo H14.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.1.2)*

15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H14.1.2 en un rendimiento del 73%.

EM: M = 550 (API+).

### Ejemplo H14.1.3

20 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.1.3)*

25 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.1 y 3-metoxi-1-amino-propano se obtiene el compuesto H14.1.3 en un rendimiento del 80%.

EM: M = 578 (API+).

### Ejemplo H14.1.4

30 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.1.4)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.1 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H14.1.4 en un rendimiento del 67%.

35 EM: M = 564 (API+).

### Ejemplo H14.1.5

40 *(rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.1.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.1 y (rac)-2,3-dihidroxi-propil-amina se obtiene el compuesto H14.1.5 en un rendimiento del 58%.

45 EM: M = 580 (API+).

### Ejemplo H14.2.1

50 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[3-hidroxi-propil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.2.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.2 se obtiene el compuesto H14.2.1 en un rendimiento del 58%.

55 EM: M = 580 (API+).

### Ejemplo H14.2.2

60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.2.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H14.2.2 en un rendimiento del 76%.

65 EM: M = 566 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H14.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.2.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.2 y 3-metoxi-1-amino-propano se obtiene el compuesto H14.2.3 en un rendimiento del 77%.

EM: M = 594 (API+).

### Ejemplo H14.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.2.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.2 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H14.2.4 en un rendimiento del 53%.

EM: M = 580 (API+).

### Ejemplo H14.2.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.2.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.2 y (rac)-2,3-dihidroxi-propil-amina se obtiene el compuesto H14.2.5 en un rendimiento del 48%.

EM: M = 596 (API+).

### Ejemplo H14.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[3-hidroxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.3 se obtiene el compuesto H14.3.1 en un rendimiento del 53%.

EM: M = 594 (API+).

### Ejemplo H14.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2-hidroxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.3 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H14.3.2 en un rendimiento del 39%.

EM: M = 580 (API+).

### Ejemplo H14.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.3.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.3 y 3-metoxi-1-amino-propano se obtiene el compuesto H14.3.3 en un rendimiento del 24%.

EM: M = 608 (API+).

### Ejemplo H14.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.3.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.3 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H14.3.4 en un rendimiento del 60%.

EM: M = 594 (API+).

Ejemplo H14.3.5

5 *(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-benciloxi-4-fluorfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H14.3.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G14.3 y (rac)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H14.3.5 en un rendimiento del 49%.

10 EM: M = 610 (API+)

Ejemplo H15.1.1

15 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.1.1)*

Ejemplo H15.1.2

20 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.1.2)*

Ejemplo H15.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.1.3)*

25 Ejemplo H15.1.4

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.1.4)*

Ejemplo H15.1.5

30 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.1.5)*

Ejemplo H15.2.1

35 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.2.1)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.2 se obtiene el compuesto H15.2.1 en un rendimiento del 71%.

EM: M = 576 (API+).

Ejemplo H15.2.2

45 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2-hidroxi-etil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.2.2)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.2 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H15.2.2 en un rendimiento del 76%.

EM: M = 562 (API+).

Ejemplo H15.2.3

55 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[3-metoxipropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.2.3)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.2 y 3-metoxi-1-amino-propano se obtiene el compuesto H15.2.3 en un rendimiento del 70%.

EM: M = 590 (API+).

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H15.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2-metoxietil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.2.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.2 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H15.2.4 en un rendimiento del 70%.

EM: M = 576 (API+).

### Ejemplo H15.2.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-*propil*-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.2.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.2 y (rac)-2,3-dihidroxi-*propil*-amina se obtiene el compuesto H15.2.5 en un rendimiento del 53%.

EM: M = 592 (API+).

### Ejemplo H15.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*metil*fenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[3-hidroxi-*propil*-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.3.1)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.3 se obtiene el compuesto H15.3.1 en un rendimiento del 58%.

EM: M = 590 (API+).

### Ejemplo H15.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*metil*fenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2-hidroxi-*etil*-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.3.2)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.3 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H15.3.2 en un rendimiento del 45%.

EM: M = 576 (API+).

### Ejemplo H15.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*metil*fenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[3-metoxi-*propil*-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.3.3)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.3 y 3-metoxi-1-amino-propano se obtiene el compuesto H15.3.3 en un rendimiento del 27%.

EM: M = 604 (API+).

### Ejemplo H15.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*metil*fenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2-metoxi-*etil*-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.3.4)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.3 y 2-metoxi-1-aminoetano se obtiene el compuesto H15.3.4 en un rendimiento del 60%.

EM: M = 590 (API+).

### Ejemplo H15.3.5

(rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-*metil*fenil)-4-(3-benciloxi-4-metilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxi-*propil*-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H15.3.5)

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G15.3 y (rac)-2,3-dihidroxi-*propil*-amina se obtiene el compuesto H15.3.5 en un rendimiento del 55%.

## ES 2 286 438 T3

EM: M = 606 (API+).

Ejemplo H16.1.1

5 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.1.1)

Ejemplo H16.1.2

10 2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.1.2)

Ejemplo H16.1.3

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.1.3)

15 Ejemplo H16.1.4

2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.1.4)

Ejemplo H16.1.5

20 (rac)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.1.5)

Ejemplo H16.2.1

25 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.2.1)

Ejemplo H16.2.2

30 2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.2.2)

Ejemplo H16.2.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.2.3)

35 Ejemplo H16.2.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.2.4)

Ejemplo H16.2.5

40 (rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.2.5)

Ejemplo H16.3.1

45 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.3.1)

Ejemplo H16.3.2

50 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.3.2)

Ejemplo H16.3.3

55 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.3.3)

Ejemplo H16.3.4

60 2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.3.4)

Ejemplo H16.3.5

65 (rac)-2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-metiltiofenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H16.3.5)

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H17.1.1

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.1.1)*

- 5 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G17.1 se obtiene el compuesto H17.1.1 en un rendimiento del 69%.

EM: M = 464 (API+).

### 10 Ejemplo H17.1.2

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.1.2)*

- 15 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G17.1 y 2-aminoetanol se obtiene el compuesto H17.1.2 en un rendimiento del 71%.

EM: M = 450 (API+).

### 20 Ejemplo H17.1.3

*2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.1.3)*

### Ejemplo H17.1.4

- 25 *2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.1.4)*

### Ejemplo H17.1.5

- 30 *(R)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.1.5)*

Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G17.1 y (R)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H17.1.5 en un rendimiento del 61%.

EM: M = 480 (API+).

### 35 Ejemplo H17.1.6

*(S)-2-(2,6-diclorofenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropil-amino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.1.6)*

- 40 Con una reacción similar a la descrita en el ejemplo H1.1.1, pero partiendo del G17.1 y (S)-2,3-dihidroxiopropilamina se obtiene el compuesto H17.1.6 en un rendimiento del 63%.

EM: M = 480 (API+).

### 45 Ejemplo H17.2.1

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[3-hidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.2.1)*

### 50 Ejemplo H17.2.2

*2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2-hidroxi-etilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.2.2)*

### Ejemplo H17.2.3

- 55 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.2.3)*

### Ejemplo H17.2.4

- 60 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.2.4)*

### Ejemplo H17.2.5

- 65 *2-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxiopropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.2.5)*

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo H17.3.1

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[3-hidroxipropilamino]-pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.3.1)

### Ejemplo H17.3.2

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2-hidroxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.3.2)

### Ejemplo H17.3.3

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[3-metoxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.3.3)

### Ejemplo H17.3.4

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2-metoxietilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.3.4)

### Ejemplo H17.3.5

2-(2,6-dicloro-4-hidroximetilfenil)-4-(3-acetilenilfenil)-5-(2-[2,3-dihidroxipropilamino]pirimidin-4-il)-N-H-imidazol (H17.3.5)

### Ejemplo 1

*Ensayo de quinasa de autoactivación c-met (AKA)*

#### *Principio de ensayo*

La c-met es una tirosina-quinasa típica, que participa en la metástasis, proliferación/apoptosis y angiogénesis de tumores. El ensayo es de tipo ELISA para medir la fosforilación de la c-met utilizando un anticuerpo específico de la fosfo-tirosina.

Se fijan a los hoyos de placas de microvaloración (MTP) lisados celulares de adenocarcinoma HT29 de colon humano, ya conocidos por su alto contenido en c-met, mediante un anticuerpo anti-receptor de hHGF (anti-hHGF). La fosforilación ATP de la c-met se detecta en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo utilizando un sistema de una IgG de ratón anti-fosfo-tirosina y una IgG de cabra anti-ratón marcada con POD. Utilizando el sustrato TMB clásico de la POD, se mide la absorción a 450 nm/620 nm para calcular la actividad enzimática.

#### *Materiales*

Placas: placas de poliestireno de 96 hoyos (NUNC) para microvaloración, recubiertas con estreptavidina.

Línea celular/lisado: se lavan las células HT29 (ATCC HTB-38), adenocarcinoma de colon humano (confluencia:  $2,5 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>), con PBS y se incuban en tampón de lisis durante 10 min sobre hielo. Se recoge el líquido sobrenadante y se diluye con TBS. Se congela bruscamente el lisado en nitrógeno líquido y se almacena a -80°C.

*Reactivos* (todas las soluciones de trabajo se mantienen a 4°C, a menos que se indique lo contrario):

solución patrón de detección del anti-hHGF: 50 mg/ml (R&D Systems, n° de catálogo: BAF 358); concentración final de anticuerpo: 1 mg/ml; solución patrón de anticuerpo de ratón p-Tyr (PY99): 200 mg/ml (Santa Cruz Biotechnology, IgG2b monoclonal, n° de catálogo: SC-7020); conc. final: 0,2 mg/ml;

IgG de cabra anti-ratón: 2 ml (BIO RAD, n° de catálogo: 170-6516); conjugado (H+L)-HRP, conc. final: 1:2000

reactivo de bloqueo: Roche Diagnostics GmbH, n° de catálogo: 1112589, para ELISA diluido 1:10 en TBS

ATP: adenosina-5'-trifosfato, solución patrón 10 mM (Roche Diagnostics GmbH, n° de catálogo: 127531), conc. final: 40 mM

TBS: solución salina tamponada con Tris, 50 mM TRIS de pH = 7,5 (Roche Diagnostics GmbH, n° de catálogo: 708976), 150 mM NaCl (SIGMA, n° de catálogo: S-3014)

tampón de lavado TBS-T: solución salina tamponada con Tris, 50 mM TRIS de pH = 7,5, 150 mM NaCl, que contiene un 0,5% de Tween 20

## ES 2 286 438 T3

tampón de quinasa: solución salina tamponada con Tris, 50 mM TRIS de pH = 7,5, 100 mM NaCl, 60 mM MgCl<sub>2</sub> (SIGMA Chemical Company, n° de catálogo M-1028)

5      tampón de lisis: 50 mM TRIS de pH = 7,5 que contiene un 1% de Nonidet P40 (Roche Diagnostics GmbH, n° de catálogo: 1754599), 0,5% de ácido desoxicólico (SIGMA Chemical Company, n° de catálogo D-6750), conc. final: 1 mM PMSF, solución patrón 70 mM (Diagnostics GmbH, n° de catálogo: 837091), 40 ml/ml de Complete (Roche Diagnostics GmbH, n° de catálogo 1836145), conc. final: 40 ml/ml

10      TMB: tetrametilbencidina (Intergen Company, n° de catálogo: 91000)

Muestras: 10 mM en DMSO (almacenadas a -20°C), descongeladas a temperatura ambiente.

### *Procedimiento*

15      1. Se introducen 50 ml de anticuerpo de detección anti-hHGFR en reactivo de bloqueo en la placa de ensayo (conc. final = 1 mg/ml), se incuba la placa de ensayo a temperatura ambiente durante 60 min en un agitador de MTP.

2. Se saca la solución de anticuerpo de detección anti-hHGFR de la placa de ensayo.

20      3. Se introducen 250 µl de reactivo de bloqueo a cada hoyo de la placa de ensayo, se incuba la placa a 4°C durante 20 h.

4. Se saca el reactivo de bloqueo de la placa de ensayo.

25      5. Se añaden 50 µl de lisado de HT29, se incuba la placa de ensayo a 4°C durante 180 min en un agitador MTP.

6. Se lava la placa de ensayo con 2 x 200 µl de tampón TBS por hoyo.

30      7. Se añaden 40 µl de DMSO 0,2% en tampón de quinasa a la placa de ensayo.

8. Se añaden 40 µl de la solución de muestra (disueltos en tampón de quinasa: conc. final = 22,5 mM).

9. Se disuelven las muestras (proporción 1:3) en MTP.

35      10. Se añaden 10 µl de ATP disueltos en el tampón de quinasa (200 mM) a las muestras (conc. final = 40 mM ATP) Control positivo: se añaden 40 µl de tampón de quinasa más 10 µl de ATP 200 mM. Control negativo: se añaden 40 µl de tampón de quinasa más 10 µl de tampón de quinasa sin ATP. Se incuba la placa de ensayo a temperatura ambiente durante 60 min en un agitador de MTP.

40      11. Se lava cada hoyo de la placa de ensayo con 2x 200 µl tampón TBS y 2x 200 µl reactivo de bloqueo.

12. Se añaden 50 µl de IgG<sub>2b</sub> monoclonal de ratón P-Tyr (PY99) en reactivo de bloqueo (conc. final = 200 ng/ml) a la placa de ensayo, se incuba la placa de ensayo a 4°C durante una noche en un agitador MTP.

45      13. Se lava cada hoyo de la placa de ensayo con 2x 200 µl de tampón TBS y 2x 200 µl de reactivo de bloqueo.

14. Se añaden 50 µl de IgG de cabra anti-ratón (H+L)-HRP conjugado con reactivo de bloqueo (proporción = 1:2000), se incuba la placa de ensayo a temperatura ambiente durante 60 min en un agitador MTP.

50      15. Se lava la placa de ensayo con 6x 200 µl de tampón TBS-T por hoyo.

16. Se añaden 50 µl de solución TMB, se incuba a temperatura ambiente durante 30 min en un agitador MTP, se añaden 25 µl de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M.

55      17. Se mide la densidad óptica (E) a 450 nm /620 nm.

18. Se calcula el % de inhibición del modo siguiente:

60      
$$1 - \frac{[E_{\text{muestra}} - E_{\text{control negativo}}]}{(E_{\text{control positivo}} - E_{\text{control negativo}})} \times 100$$

Los agentes de la invención tienen valores típicos de IC<sub>50</sub> de inhibición de quinasa comprendidos entre el intervalo de 1 nM y 10 mM, cuando se ensayan por el método recién descrito.

65

## ES 2 286 438 T3

### Ejemplo K

#### Formulación de tabletas (granulación húmeda)

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

#### 1. Procedimiento de fabricación

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

#### Formulación de cápsulas

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

#### 1. Procedimiento de fabricación

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

**Lista de referencias**

**Abounader**, R. y col., *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 1548-1556, 1999

**Ansel** y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6ª ed., (1995), pp. 196 y 1456-1457

**Blume-Jensen**, P. y **Hunter**, T., *Nature* 411, 355-365, 2001

*Chem. Pharm. Bull.* 29, 3145, 1981

*Eur. J. Med. Chem.* 28, 103-115, 1993

**Herynk**, M.H., y **Radinsky**, R., *In Vivo* 14, 587-596, 2000

**Hubbard**, S.R. y col., *J. Biol. Chem.* 273, 11987-11990, 1998

*J. Med. Chem.* 31, 72-83, 1988

**Jiang**, W. y col., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29, 209-248, 1999

**Kim**, H.S. y col., *J. Med. Chem.* 44, 3092-3108, 2001

**Lattera**, J. y col., *Lab. Invest.* 76, 565-577, 1997

**Longati**, P. y col., *Curr. Drug Targets* 2, 41-55, 2001

**Maulik**, G. y col., *Cytokine Growth Factor Rev.* 13, 41-59, 2002

**Parr**, C. y **Jiang**, W.G., *Histol. Histopathol.* 16, 251-268, 2001

*Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem.* 2<sup>nd</sup>, **Tahoori**, A. (coord.) 5, 125-139, 1972

**Tomioka**, D., *Cancer Res.* 61, 7518-7524, 2001

**Wang**, R., y col., *J. Cell Biology* 153, 1023-1033, 2001

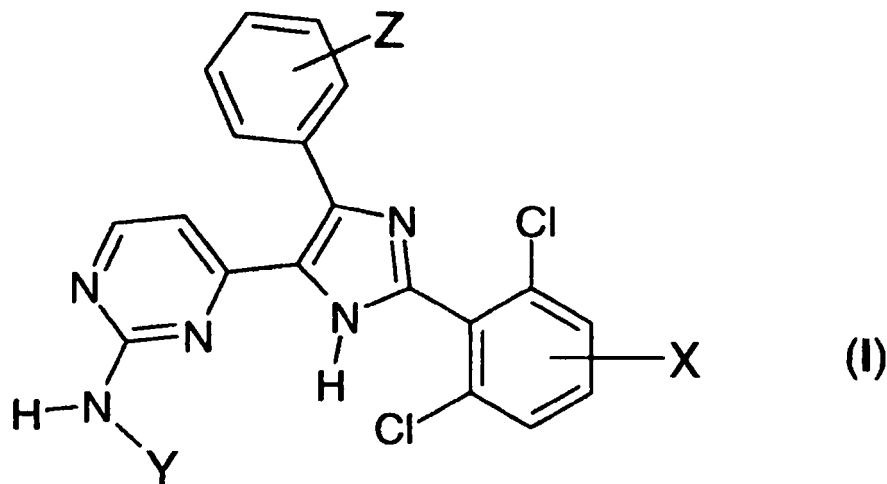
WO 01/44154

WO 96/18626

**Zwick**, E. y col., *Trends Mol. Med.* 8, 17-23, 2002.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en la que

X es hidrógeno; OR<sup>1</sup>; SR<sup>2</sup>; (SO)R<sup>2</sup>; (SO<sub>2</sub>)R<sup>2</sup>; o un grupo A<sup>1</sup>-Q;

A<sup>1</sup> significa un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Q es OR<sup>1</sup>; SR<sup>2</sup>; SOR<sup>2</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o halógeno;

R<sup>1</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; alilo; dimetilfosfonilmetilo; 2,3-epoxi-1-propilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo o un grupo A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>;

Q<sup>1</sup> significa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; ciano; carboxilo; (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; carboxamida; -CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfanilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfenilo; alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo y

en el caso de que A<sup>1</sup> signifique un grupo 1,2-etileno o 1,3-propileno, Q<sup>1</sup> es hidroxilo o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; dimetilfosfonilmetilo; 2,3-epoxi-1-propilo; 2,3-dihidroxi-1-propilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo o A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O;

Y es hidrógeno o un grupo A<sup>2</sup>-R;

A<sup>2</sup> es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; fenilo o por hidroxilo;

R significa hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado; amino; dimetilamino; dietilamino; t-butiloxycarbonilamino; carboxilo; (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; triazolilo; ciano; piperidino; 1-pirrolidinilo; morfolino; 4-metilpiperazin-1-ilo; O-A<sup>1</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; S-A<sup>1</sup>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>; 4-carboxifenilo; furan-3-ilo; tiofen-2-ilo o 3-metiltiofen-2-ilo;

Z significa uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno; hidroxilo; alilo; metilo; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; metoximetoxi; (2-metoxietoxi)metiloxi; metiltio; etoximetoxi; metilendioxo; etinilo; trimetilsililetinilo y benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi; ciano; nitro; metilendioxo; carboxi o etoxi;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

los alquilo grupos con respecto a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A<sup>2</sup> son metilo, etilo o propilo; los alcoxi grupos con respecto a Q<sup>1</sup>, R y Z son metoxi, etoxi o isopropiloxi; los sistemas de anillo formados por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto son el 1-pirrolidinil-, piperidino-, morfolino- o 4-metilpiperazin-1-ilo;

## ES 2 286 438 T3

X = A<sup>1</sup>-Q significa -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH;

X = -O-A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH; -O-CH<sub>2</sub>-COOH o -O-CH<sub>2</sub>-CN;

5 Y=A<sup>2</sup>-R es 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 2-metoxietilo; 3-metoxipropilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (R)-3-hidroxibutilo; (S)-3-hidroxibutilo; 2-morfolinoetilo; 3-morfolinopropilo; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH; 3-(4-metilpiperazin-1-il)etilo; 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo; 3-hidroxi-1-fenilpropilo; 3-tert-butiloxietilo; 2-aminoetilo; 3-aminopropilo; 4-aminobutilo; 2-(N,N-dimetilamino)etilo; 3-(N,N-dimetilamino)propilo; 3-(pirrolidin-1-il)propilo; CH<sub>2</sub>COOH; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH; CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COOH; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (1,2,4-triazol-1-il)etilo o 3-(1,2,4-triazol-3-il)propilo;

15 y dicho sustituyente X está situado en la posición 4 del anillo fenilo, mientras que dicho sustituyente Z es está situado en la posición 3 ó 4, con la condición de que si Z significa benciloxi o un grupo benciloxi sustituido, entonces Z esté situado en la posición 3.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

20 Z se elige entre el grupo formado por 3-cloro; 4-cloro; 3-bromo; 3-yodo; 3-etinilo; 3-metoximetoxi; 3-(2-metoxietoxi)metiloxi; 3-metiltio; 3-etoximetoxi; 3,4-metilendioxi;

3-benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi; ciano; nitro; metilendioxi; carboxi o etoxi.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es hidrógeno; OR<sup>1</sup>; (SO)CH<sub>3</sub>; (SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; o un grupo CH<sub>2</sub>-Q;

Q es OH; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

30 R<sup>1</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno; dimetilfosfonilmetilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo y un grupo A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>;

35 A<sup>1</sup> significa un grupo metileno, etileno o propileno;

Q<sup>1</sup> es ciano; carboxilo; carboxamida; -CO-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y en el caso de que A<sup>1</sup> signifique un grupo 1,2-etileno o 1,3-propileno, puede ser también hidroxil o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

40 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, 2-morfolinoetilo o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O;

45 Y significa 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; 2-metoxietilo; 3-metoxipropilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (R)-3-hidroxibutilo; (S)-3-hidroxibutilo; 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo; 2-morfolinoetilo; 3-morfolinopropilo; 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo; 3-hidroxi-1-fenilpropilo; 2-aminoetilo; 3-aminopropilo; 4-aminobutilo; 2-(N,N-dimetilamino)etilo; 3-(N,N-dimetilamino)propilo; 3-(pirrolidin-1-il)propilo; CH<sub>2</sub>COOH; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH; CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COOH; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

50 Z se elige entre el grupo formado por 3-cloro; 4-cloro; 3-bromo; 3-yodo; 3-etinilo; 3-metoximetoxi y 3-benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi; ciano; nitro; metilendioxi; carboxi o etoxi;

dicho sustituyente X está situado en la posición 4 del anillo fenilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es hidrógeno; OR<sup>1</sup>; (SO)CH<sub>3</sub>; (SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; o un grupo CH<sub>2</sub>-Q;

60 Q es OH; NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> se elige entre el grupo formado por hidrógeno; dimetilfosfonilmetilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo o a grupo A<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>;

65 A<sup>1</sup> significa un grupo metileno, etileno o propileno;

$Q^1$  significa ciano, carboxilo y en el caso de que  $A^1$  signifique un grupo 1,2-etileno o 1,3-propileno, puede ser también hidroxilo o  $NR^3R^4$ ;

$R^3$ ,  $R^4$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O;

Y es 2-hidroxietilo; 3-hidroxipropilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 2-morfolinoetilo; morfolinopropilo; 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo; 2-aminoetilo; 3-aminopropilo; 2-(N,N-dimetilamino)etilo; 3-(N, N-dimetilamino)propilo o 3-(pirrolidin-1-il)propilo;

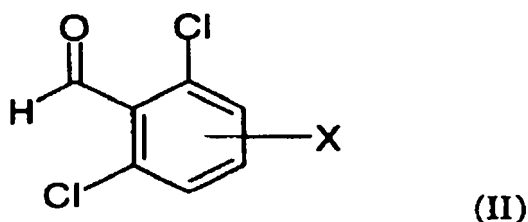
Z se elige entre el grupo formado por 3-cloro; 4-cloro; 3-bromo; 3-yodo; 3-etinilo; 3-metoximetoxi o 3-benciloxi que está opcionalmente sustituido por halógeno; metoxi o ciano;

dicho sustituyente X está situado en la posición 4 del anillo fenilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que está representado en los ejemplos de H1.1.1 a H17.3.5.

7. Un isómero óptico o un tautómero de un compuesto según una de las reivindicaciones de 1 a 6.

8. Un compuesto de la fórmula general (II)



en la que

X es  $OR^1$ ;  $SR^2$ ;  $(SO)R^2$ ;  $(SO_2)R^2$  o  $CH_2-Q$ ;

Q significa  $OR^1$ ;  $SR^2$ ;  $SOR^2$ ;  $SO_2R^2$ ;  $NR^3R^4$ ;  $NH-CH_2-CH_2NR^3R^4$  o halógeno;

$R^1$  se elige entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo  $C_1-C_3$ ; alilo; dimetilfosfonilmetilo; (R)-2,3-dihidroxi-1-propilo; (S)-2,3-dihidroxi-1-propilo; 1,3-dihidroxi-2-propilo; 3-hidroxi-2-hidroximetil-1-propilo; 2-metoxietoximetilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo; trifluormetilsulfonilo; trimetilsilanilo; triisopropilsilanilo; t-butildimetilsilanilo; fenildimetilsilanilo; 1,3-di-t-butildimetilsilanilo-2-propilo; 3-t-butildimetilsilanilo-2-t-butildimetilsilanilo-1-propilo o un grupo  $A^1-Q^1$ ;

$A^1$  significa un grupo metileno, etileno o propileno;

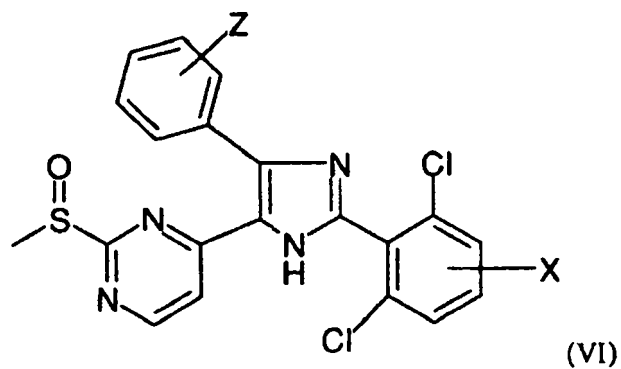
$Q^1$  significa ciano; carboxilo;  $COOCH_3$ ;  $COOCH_2CH_3$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$ ;  $CH_2-COO-CH_2-CH_3$ ; dimetilfosfonilmetilo; 2,3-epoxi-1-propilo; 2,3-dihidroxi-1-propilo; 2-hidroxi-1-etilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo o  $A^1-Q^1$ ;

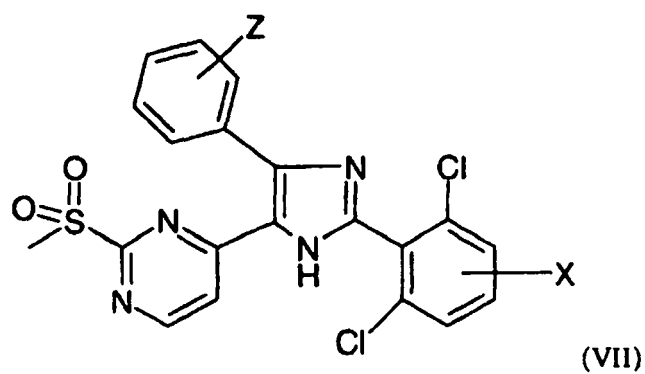
$R^3$ ,  $R^4$  se eligen con independencia entre el grupo formado por hidrógeno; metilo; etilo; 2-morfolinoetilo o forman, juntos, un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 eslabones, sustituido opcionalmente por un grupo metilo y que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos con independencia entre N y O,

con la condición de que  $X = OR^1$  no sea OH ni O-alilo.

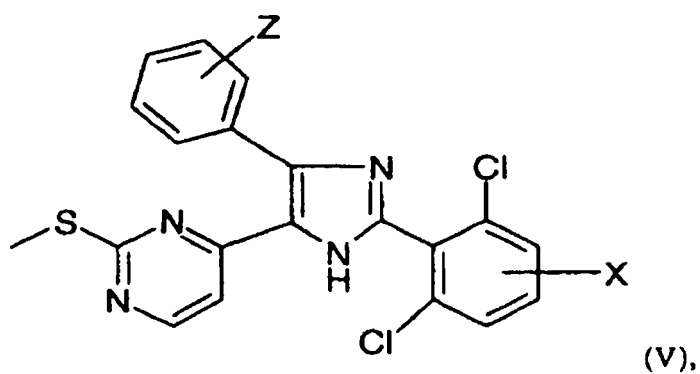
9. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula general (VI)



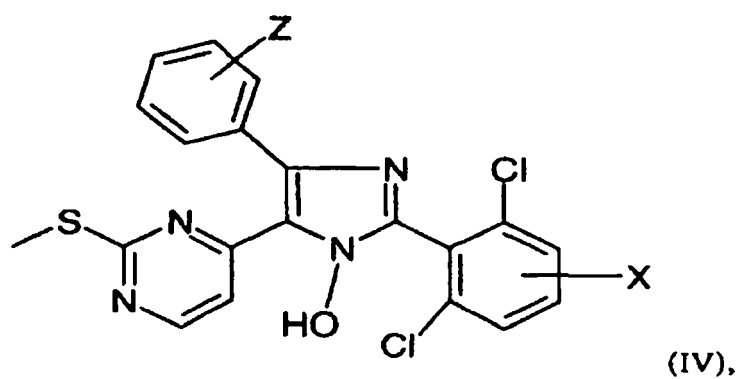
o (VII)



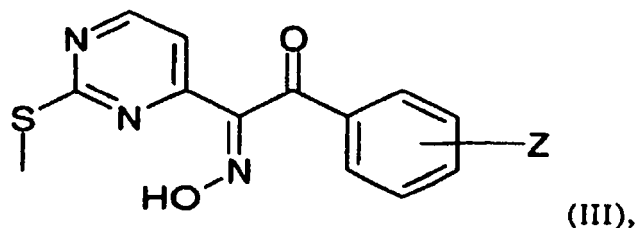
**caracterizado** por la oxidación de grupo sulfuro de los tioéteres, descritos mediante la fórmula general (V)



que se obtienen por N-desoxigenación de compuestos de la fórmula general (IV)



dichos compuestos de la fórmula general (IV) se obtienen por reacción de un compuesto de la fórmula general (II) según la reivindicación 8 con un compuesto de la fórmula general (III)



y los sustituyentes X y Z tienen los significados definidos en una de las reivindicaciones de 1 a 5.

10. Un proceso para la obtención de un compuesto reivindicado en una de reivindicaciones de 1 a 5, **caracterizado** porque se calienta un compuesto de la fórmula general (VI) o (VII) según la reivindicación 9 con un amina Y-NH<sub>2</sub> y posteriormente se aísla dicho compuesto; los sustituyentes X, Y y Z tienen los significados definidos en una de las reivindicaciones de 1 a 5.

11. Un proceso para la obtención del 2,6-dicloro-3-hidroxibenzaldehído y del 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído, **caracterizado** por la metalación del 2,4-diclorofenol o 3,5-diclorofenol protegidos con una base de litio y posterior reacción con un éster o amida del ácido fórmico y la desprotección y aislamiento de dichos compuestos.

12. Un proceso de obtención del 2,6-dicloro-3-hidroximetilbenzaldehído y del 2,6-dicloro-4-hidroximetil-benzaldehído, **caracterizado** por la metalación del alcohol 2,4-diclorobencílico o del alcohol 3,5-diclorobencílico protegidos con una base de litio y posterior reacción con un éster o amida del ácido fórmico, la desprotección con un ácido o un sal de flúor y el aislamiento de dichos compuestos.

13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto reivindicado en una de reivindicaciones de 1 a 7 como ingrediente activo y adyuvantes farmacéuticos usuales.

14. El uso de un compuesto reivindicado en una de las reivindicaciones de 1 a 7 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa c-met.

15. El uso de un compuesto reivindicado en una de las reivindicaciones de 1 a 7 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.