



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 877**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) **A61P 25/16** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04728708 .1**

96 Fecha de presentación : **21.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1628968**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

54 Título: **Compuestos de imidazolin-2-ona.**

30 Prioridad: **21.04.2003 JP 2003-116076**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.07.2011

73 Titular/es:
mitsubishi tanabe pharma corporation
2-6-18, Kitahama
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es: **Kubo, Akira;**
Imashiro, Ritsuo;
Ogasawara, Akihito;
Nakajima, Tatsuo;
Nakane, Tetsu y
Miyoshi, Hidetaka

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 362 877 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-imidazolin-2-ona

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de 4-imidazolin-2-ona que tiene una excelente acción inhibitoria de la MAP quinasa p38 y es útil para medicamentos.

10 Técnica Anterior

La proteína activada por mitógeno (MAP) quinasa es un miembro de las serina-treonina quinasas que transfiere un grupo fosfato y del trifosfato de adenosina (ATP) a un hidroxilo de una serina o treonina específicas que constituyen una proteína, y está implicada en varias respuestas celulares frente a señales extracelulares. La MAP quinasa p38 es una proteína de aproximadamente 38 kDa y se clona como un homólogo de la MAP quinasas.

La MAP quinasa p38 es activada por citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleuquina 1 (IL-1), y por medio de la estimulación ocasionada por estrés tal como la radiación ultravioleta. La MAP quinasa p38 reconoce diversos factores de transcripción y proteína quinasas como sustrato. Se ha demostrado claramente que, siendo activados por la MAP quinasa p38, estos factores de transcripción y proteína quinasas se implican en la promoción de la transcripción, la regulación post-transcripcional (p. ej. estabilización de ARNm y promoción de la traducción a proteínas) o estabilización de proteínas, etc. de diversas proteínas incluyendo citoquinas inflamatorias, que están implicadas en reacciones inflamatorias. A partir de estos descubrimientos, se cree que la MAP quinasa p38 está implicada de manera crítica en las diversas reacciones inflamatorias por medio de la regulación de la producción y la transducción de la señal de las citoquinas inflamatorias, y se puede esperar sin reservas que un inhibidor de la MAP quinasa p38 sirva como agente terapéutico para varias enfermedades incluyendo las enfermedades inflamatorias.

En cuanto a los inhibidores de la MAP quinasa p38, se han descrito derivados de imidazol en la Publicación de Patente Provisional Japonesa PCT Núm.2000-503304, derivados de 1,3-tiazol en la Publicación de Patente Provisional Japonesa Núm. 2001-114690, derivados de 1,3-tiazol y derivados 1,3-oxazol en la Publicación de Patente Provisional Japonesa Núm. 2001-114779, derivados imidazol, derivados de pirrol, derivados de furano, derivados de 3-pirazolin-5-ona, derivados de pirazol y derivados de tiofeno, etc. en Expert Opinion on Therapeutic Patents (2000) 10(1) : 25-37, respectivamente. Sin embargo, no hay descripción sobre derivados de 4-imidazolin-2-ona, en ninguna de ellas. En el documento US 3538104 se describen imidazol-2-onas con actividad anti-inflamatoria.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tenga una acción inhibitoria de la MAP quinasa p38 excelente y sea útil como fármaco.

40 Descripción de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos base libre de estructuras 399 a 478 como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a un método para la inhibición de la MAP quinasa p38 que comprende la administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un ser humano que lo necesite.

La presente invención también se refiere a un método de profilaxis o tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de la MAP quinasa p38 o la producción excesiva de mediadores inflamatorios relacionados con la MAP quinasa p38, que comprende la administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un ser humano que lo necesite.

La presente invención se refiere a un método de profilaxis o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en artritis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades dérmicas inflamatorias, enfermedades respiratorias inflamatorias, enfermedades ópticas inflamatorias, nefritis, hepatitis, enfermedades inflamatorias generalizadas, choque, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardíacas isquémicas, osteoporosis, esclerosis múltiple, diabetes, tumores malignos, caquexia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, esclerosis arterial, síndrome de coagulación intravascular diseminada, enfermedades de rechazo e injerto contra anfitrión por trasplante de órganos, que comprende la administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un ser

humano que lo necesite. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una cualquiera de estas enfermedades, y también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un agente para la profilaxis o el tratamiento de una cualquiera de estas enfermedades. Según se utiliza más abajo, "alquilo" se ilustra por medio de un alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada y específicamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, etc. Se prefiere alquilo C1-C4.

Si bien puede estar presente un isómero óptico basado en un carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, la presente invención incluye cualquiera de estos isómeros ópticos así como sus mezclas. Los compuestos de la invención se pueden utilizar para uso farmacéutico, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención se ilustra por medio de una sal de ácido inorgánico tal como un hidrocloreto, un sulfato, un fosfato y un hidrobromuro, y una sal de ácido orgánico tal como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato y maleato, etc. Adicionalmente, en caso de tener un sustituyente tal como carboxi, etc., se mencionan una sal con una base (por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio, etc. y una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio).

Los compuestos de la presente invención incluyen una sal interna y un solvato, tal como un hidrato, con la estructura que se define en la reivindicación 1.

Los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una acción inhibitoria de la MAP quinasa p38 excelente y son útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de la MAP quinasa p38 y la producción excesiva de mediadores inflamatorios relacionados con la MAP quinasa p38 tales como TNF- α , IL-1, etc. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables sean útiles para un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades inflamatorias, etc. tales como la artritis (artritis reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa, artritis gotosa, artritis traumática, sinovitis, periartritis, etc.), enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, etc.), enfermedades dérmicas inflamatorias [psoriasis, dermatitis (dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, eccema, etc.), etc.], enfermedades respiratorias inflamatorias (asma, bronquitis, neumonía, pleuresía, faringitis, rinitis, etc.), enfermedades ópticas inflamatorias (conjuntivitis, queratitis, uveitis, etc.), nefritis, hepatitis, enfermedades inflamatorias generalizadas (síndrome de Behcet, lupus eritematoso generalizado, etc.), choque (choque séptico, choque por endotoxinas, etc.), enfermedades cerebrovasculares (hemorragia cerebral, infarto cerebral, edema cerebral, etc.), enfermedades cardíacas isquémicas (angina de pecho, infarto cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.), osteoporosis, esclerosis múltiple, diabetes, tumores malignos, caquexia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, esclerosis arterial, síndrome de coagulación intravascular diseminada, enfermedades de rechazo e injerto contra anfitrión por trasplante de órganos, etc.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar combinado con uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos, fármacos anticitoquinas, inmunosupresores y esteroides.

Los ejemplos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo incluyen alcofenaco, aceclofenaco, sulindac, tolmetina, fenoprofeno, ácido tiaprofénico, tenoxicam, lornoxicam, aspirina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, diclofenaco, loxoprofeno, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, pranoprofeno, piroxicam, zaltoprofeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, sus sales y similares.

Los ejemplos del fármaco antirreumático incluyen preparación de oro (Auranofina, etc.), penicilamina, bucilamina, lobenzarit, actarit, sulfasalazina, cloroquina, leflunomida, y similares.

Los ejemplos del fármaco anticitoquina incluyen etanercept, infliximab, receptor de TNF- α soluble, anticuerpo anti-TNF- α , anticuerpo anti-interleuquina-6, anticuerpo anti-interleuquina-12 y similares.

Los ejemplos del inmunosupresor incluyen metotrexato, ciclofosfamida, brequinar sódico, desoxispergualina, mizoribina, micofenolato de 2-morforinoetilo, rimexolona, ciclosporina, rapamicina, tacrólimo, gusperimo, azatiopurina y similares.

Los ejemplos del esteroide incluyen dexametasona, betametasona, triamcinolona, fluocinonida, prednisolona, metilprednisolona, acetato de cortisona, hidrocortisona y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se utiliza combinado con uno o más de los fármacos anteriores, se pueden administrar dos o más ingredientes simultáneamente, con posterioridad o separadamente con intervalos.

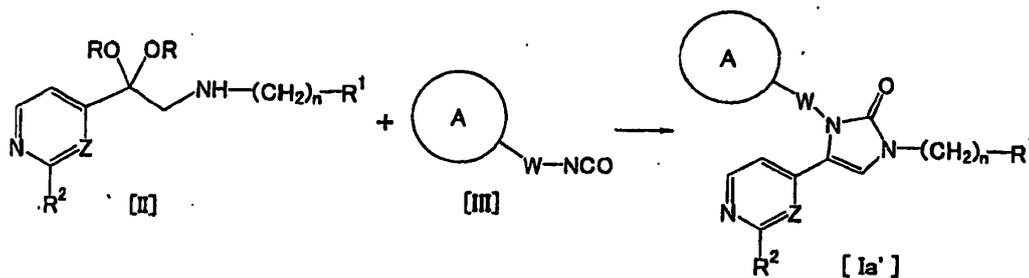
El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, aglutinantes (p. ej., jarabe, goma arábica, gelatina, sorbita, tragacanto, polivinilpirrolidona), excipientes (p. ej., lactosa, sacarosa, almidón de maíz, fosfato de potasio, sorbita, glicina), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice), disgregantes (p. ej., almidón de patata) y agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio), y similares.

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar oralmente o parenteralmente, y se pueden utilizar en forma de una preparación farmacéutica apropiada. Los ejemplos de una preparación apropiada para su administración oral incluyen preparaciones sólidas (comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, etc.), soluciones, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de una preparación apropiada para su administración parenteral incluyen supositorios, inyectables o preparaciones para su infusión continua preparadas utilizando agua destilada para inyectables, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa, etc., o inhalantes.

La cantidad de administración del compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del método de administración, la edad, el peso corporal, y el estado del paciente, y usualmente, es preferiblemente de 0,003 a 30 mg/kg, y particularmente preferiblemente, de 0,01 a 10 mg/kg.

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar adecuadamente por medio de un método seleccionado entre los siguientes [Método A] a [Método D], sin embargo, no está limitado a estos. El método de producción se describirá en detalle utilizando el compuesto [Ia'] como sigue.

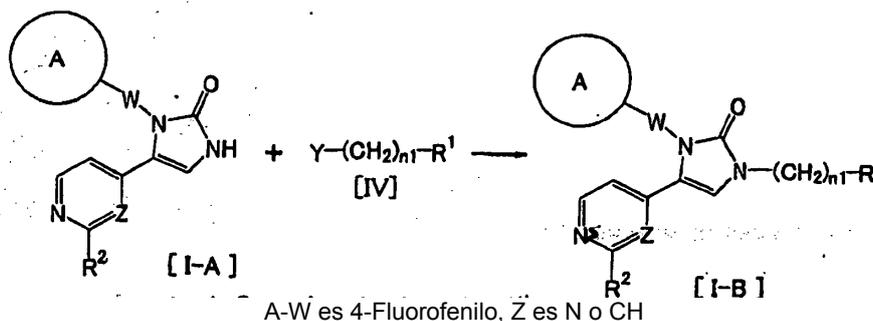
[Método A]



(donde R es alquilo, A-W- es 4-fluorofenilo, n es 0, Z es N o CH, y R¹ y R² tienen los mismos significados que se han mencionado en la reivindicación 1)

El compuesto [Ia'] de la presente invención se puede producir por medio de la reacción de un compuesto [II] con un compuesto [III], seguido del tratamiento del producto de reacción con un ácido. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente (Journal of Medicinal Chemistry, 9, 858 (1966)). En cuanto al disolvente, no existe limitación con tal que no afecte a la reacción, por ejemplo, se mencionan el tetrahidrofurano (THF), el cloroformo, el cloruro de metileno, el dioxano, el acetato de etilo, el éter, el tolueno, etc. La presente reacción prosigue preferiblemente de -20 a 80°C, particularmente preferiblemente de 0 a 30°C. Adicionalmente, en cuanto al ácido para un tratamiento ácido, se mencionan, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, etc. Adicionalmente, en cuanto al alquilo de R en la fórmula [II], se mencionan, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, etc., y son particularmente preferidos metilo y etilo.

[Método B]



(donde A-W- es 4-fluorofenilo, Z es N o CH, Y es un átomo de halógeno, hidroxilo, o dihidroxiboranilo, n1 es 0, y R¹ y R² tienen los mismos significados que en la reivindicación 1)

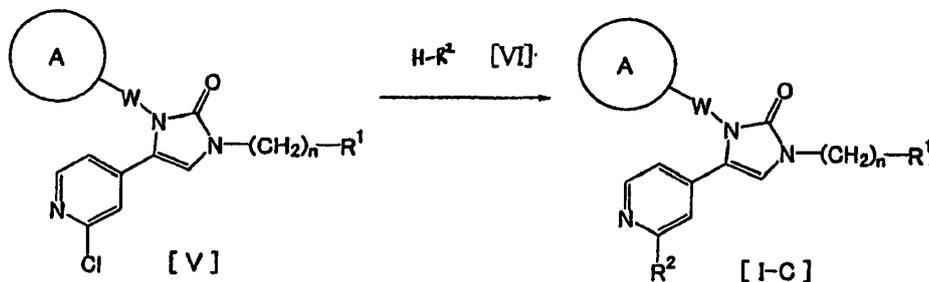
5 El compuesto [I-B] que se clasifica en el compuesto [Ia'] se puede producir por medio de la reacción de un compuesto [I-A]; con un compuesto [IV] para su alquilación.

10 Cuando Y en la fórmula [IV] es un átomo de halógeno, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de una base. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, 1-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, etc. En cuanto a la base, se mencionan, por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, butil litio, diisopropilamido de litio, etc. La reacción prosigue preferiblemente de -20 a 100°C, particularmente preferiblemente de 0 a 30°C. Adicionalmente, en cuanto al átomo de halógeno en Y, se mencionan cloro, bromo y yodo, y bromo y es particularmente preferido el yodo.

15 Cuando Y en la fórmula [IV] es hidroxilo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de un aditivo y un activador (Synthesis, 1 (1981)). Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, cloruro de metileno, THF, dioxano, cloroformo, etc. En cuanto al aditivo, se mencionan, por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, etc. En cuanto al activador, se mencionan, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de dimetilo, 1,1-azobis(N,N-dimetilformamida), 1,1-(azodicarbonil)dipiperidina, etc. Esta reacción prosigue preferiblemente de -30 a 100°C, y particularmente preferiblemente de 0 a 50°C.

25 Cuando Y en la fórmula [IV] es dihidroxiboranilo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de un catalizador y una base (Tetrahedron Letters, 39, 2933 (1998)) Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, DMF, etc. En cuanto al catalizador, se mencionan, por ejemplo, acetato de cobre (II), etc. En cuanto a la base, se mencionan, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina, piridina, etc. Esta reacción prosigue preferiblemente de -10 a 100°C, y particularmente preferiblemente de 20 a 60°C.

30 [Método C]



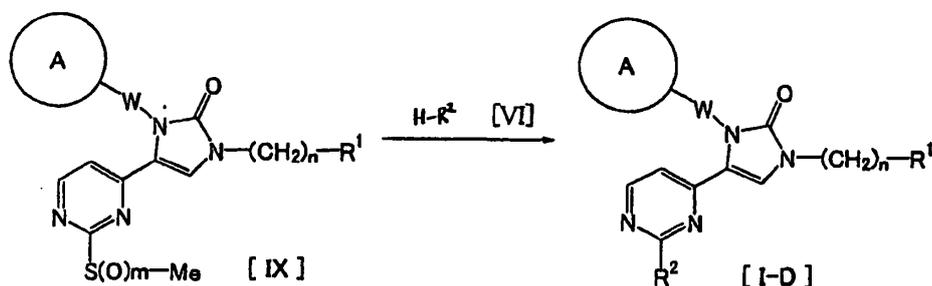
(donde W-A- es 4-fluorofenilo, n es 0 y R¹ y R² tienen los mismos significados que en la estructura 477 o 478 como se define en la reivindicación 1).

35 El compuesto [I-C] se puede producir por medio de la reacción de un compuesto [V] con un compuesto [VI].

40 La reacción entre el compuesto [V] y el compuesto [VI] se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de un catalizador, una base y un aditivo (Journal of Organic Chemistry, 61, 7240 (1996)). Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, tolueno, xileno, dimetoxietano, dioxano, etc.

45 En cuanto al catalizador, se mencionan, por ejemplo, acetato de paladio, bis (dibencilidenoacetona) dipaladio, etc. En cuanto a la base, se mencionan, por ejemplo, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, t-butóxido de litio, trietilamina, etc. En cuanto al aditivo, se mencionan, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, etc. La reacción prosigue preferiblemente de 30 a 150°C, y particularmente preferiblemente de 60 a 80°C.

[Método D]



(donde m es 1 o 2, W-A- es 4-fluorofenilo, n es 0 y R¹ y R² tienen los mismos significados que en las estructuras 399 a 476 como se define en la reivindicación 1).

5

El compuesto [I-D] se puede producir por medio de la reacción de un compuesto [IX] con un compuesto [VI].

La reacción entre del compuesto [IX] y el compuesto [VI] se puede llevar a cabo en un disolvente. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, dioxano, THF, DMF, dimetilsulfóxido, etc. La reacción prosigue preferiblemente de 0 a 150 °C, y particularmente preferiblemente de 50 a 100°C.

10

15

El compuesto [Ia'] producido antes se puede derivar también a otros compuestos [Ia'] por medio de la conversión de un grupo funcional utilizando apropiadamente una reacción de química orgánica conocida convencionalmente. Tal método para convertir un grupo funcional se puede seleccionar adecuadamente dependiendo de la clase de grupo funcional deseado.

15

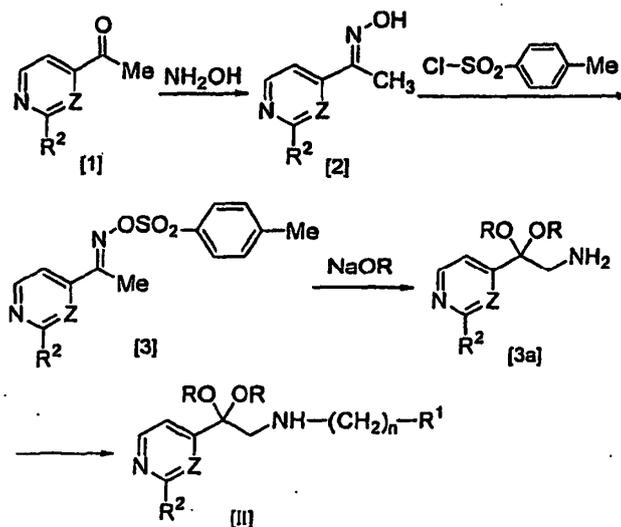
20

El compuesto de la presente invención obtenido de acuerdo con el [Método A] a [Método D] anteriormente descritos se puede convertir opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable. La conversión en una sal farmacéuticamente aceptable se puede llevar a cabo por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica.

25

A continuación, se describen los métodos de producción para las sustancias de partida utilizadas en los métodos anteriores.

La sustancia de partida [II] se puede producir como sigue.



30 (donde los símbolos tienen los mismos significados que antes.)

La reacción para la producción del compuesto [2] a partir del compuesto [1] e hidroxilamina se puede llevar a cabo en un disolvente. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por

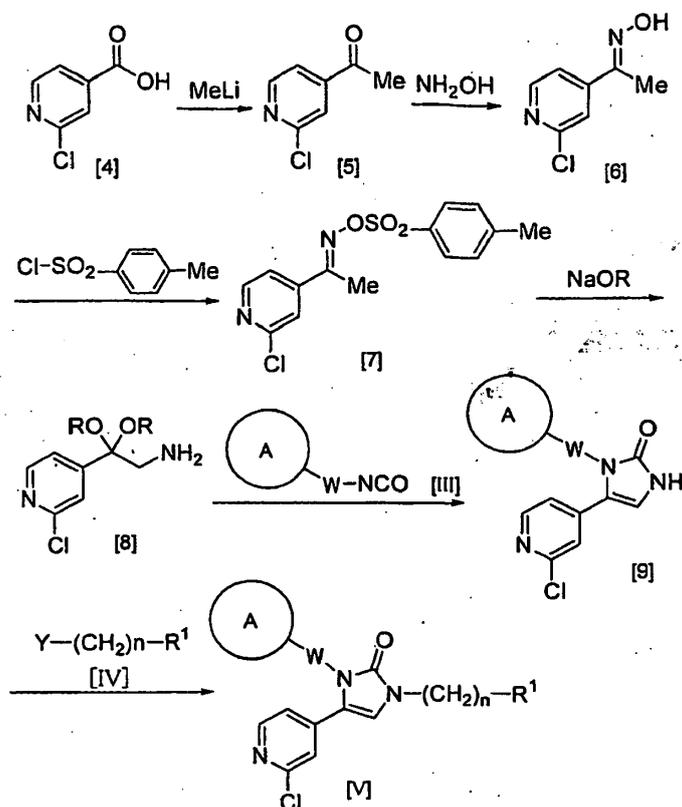
ejemplo, etanol, metanol, etc. La reacción prosigue preferiblemente de 0 a 150°C, y particularmente preferiblemente de 60 a 80°C.

5 La reacción para la producción del compuesto [3] a partir del compuesto [2] y cloruro de tosilo se puede llevar a cabo en un disolvente. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, THF, tolueno, etc. En cuanto a la base, se mencionan, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, etc. La reacción prosigue preferiblemente de -20 a 80°C, y particularmente preferiblemente de 0 a 30°C.

10 La reacción para la producción del compuesto [3a] a partir del compuesto [3] se puede llevar a cabo en un disolvente, por medio de la reacción del compuesto [3] con alcóxido de sodio, seguido del tratamiento del reaccionante con un ácido. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, metanol, etanol, dioxano, THF, dimetoxietano, etc. En cuanto al ácido, se mencionan, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, etc. La reacción prosigue preferiblemente de -20 a 60°C, y particularmente preferiblemente de 0 a 30°C.

15 La reacción para la producción del compuesto [II] a partir del compuesto [3a] se puede llevar a cabo por medio de la reacción de un aldehído correspondiente utilizando una alquilación reductiva convencional (Journal of Organic Chemistry, 61, 3849(1996)).

20 Una sustancia de partida [V] se puede producir, por ejemplo, como sigue.



(donde los símbolos tienen los mismos significados que antes.)

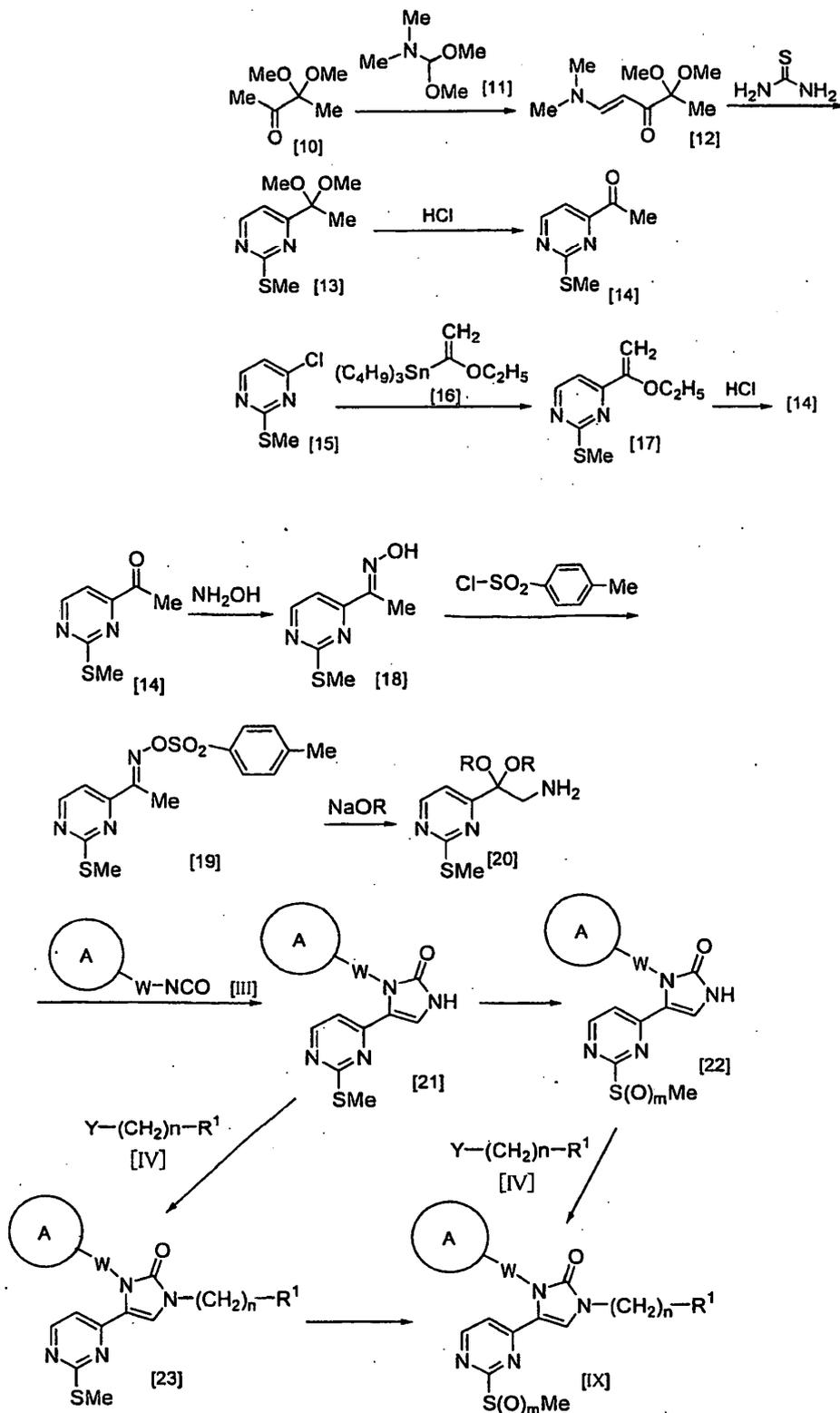
25 La reacción para la producción del compuesto [5] a partir del compuesto [4] y metil litio se puede llevar a cabo en un disolvente. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, THF, éter dietílico, dimetoxietano, etc. La reacción prosigue preferiblemente de -90 a 0°C, y particularmente preferiblemente de -60 a -40°C.

30 El método para la producción del compuesto [8] a partir del compuesto [5] a través del compuesto [6] y el compuesto [7] se puede llevar a cabo de una manera similar al método anteriormente mencionado para la producción del compuesto [II] a partir del compuesto [1] a través el compuesto [2] y el compuesto [3].

La reacción para la producción del compuesto [9] a partir del compuesto [8] y el compuesto [III] se puede llevar a cabo de una manera similar al [Método A] anteriormente mencionado.

5 La reacción para la producción del compuesto [V] a partir del compuesto [9] y el compuesto [IV] se puede llevar a cabo de una manera similar al [Método B] anteriormente mencionado.

Una sustancia de partida [IX] se puede producir, por ejemplo, como sigue.



(donde m es 1 o 2, y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes.)

5 La reacción para la producción del compuesto [12] a partir del compuesto [10] y el compuesto [11] se puede llevar a cabo en un disolvente o sin disolvente. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, tolueno, xileno, dioxano, etc. La reacción prosigue preferiblemente de 50 a 150°C, y particularmente preferiblemente de 80 a 120°C.

10 La reacción para la producción del compuesto [13] a partir del compuesto [12] se puede llevar a cabo por medio de la reacción del compuesto [12] con tiourea en un disolvente, en presencia de una base, y a continuación, por medio de la reacción de un agente alquilante. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, metanol, THF, dioxano, etc. En cuanto a la base, se mencionan, por ejemplo, metóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, etc. En cuanto al agente alquilante, se mencionan, por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, etc. La reacción prosigue preferiblemente de 0 a 100°C, y particularmente preferiblemente de 30 a 70°C.

15 La reacción para la producción del compuesto [14] a partir del compuesto [13] se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de un ácido. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, agua, acetona, THF, dioxano, etc. En cuanto al ácido, se mencionan, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, etc. La reacción prosigue preferiblemente de -10 a 80°C, y particularmente preferiblemente de 0 a 30°C.

El compuesto [14] se puede producir también a partir del compuesto [15] a través el compuesto [17].

25 La reacción para la producción del compuesto [17] a partir del compuesto [15] y el compuesto [16] se puede llevar a cabo en un disolvente, en presencia de un catalizador. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, DMF, tolueno, xileno, etc. En cuanto al catalizador, se mencionan, por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, etc. La reacción prosigue preferiblemente de 50 a 150°C, y particularmente preferiblemente de 70 a 90°C.

30 La reacción para la producción del compuesto [14] a partir del compuesto [17] se puede llevar a cabo de una manera similar al método anteriormente mencionado para la producción del compuesto [14] a partir del compuesto [13].

35 La reacción para la producción del compuesto [20] a partir del compuesto [14] a través el compuesto [18] y el compuesto [19] se puede llevar a cabo de una manera similar al método anteriormente mencionado para la producción del compuesto [II] a partir del compuesto [1] a través el compuesto [2] y el compuesto [3].

La reacción para la producción del compuesto [21] a partir del compuesto [20] y el compuesto [III] se puede llevar a cabo de una manera similar al [Método A] anteriormente mencionado.

40 La reacción para la producción del compuesto [22] a partir del compuesto [21] se puede llevar a cabo en un disolvente, utilizando un agente oxidante. Se puede utilizar cualquier disolvente con tal que no afecte a la reacción, y se mencionan, por ejemplo, agua, metanol, THF, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, etc. En cuanto al agente oxidante, se mencionan, por ejemplo, Oxon (nombre de fábrica, fabricado por DuPont Co. Ltd.), ácido 3-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno, etc. La reacción prosigue preferiblemente de -20 a 60°C, y particularmente preferiblemente de -10 a 30°C.

La reacción para la producción del compuesto [IX] a partir del compuesto [22] y el compuesto [IV] se puede llevar a cabo de una manera similar al [Método B] anteriormente mencionado.

50 El compuesto [IX] se puede producir también a partir del compuesto [21] a través el compuesto [23].

La reacción para la producción del compuesto [23] a partir del compuesto [21] y el compuesto [IV] se puede llevar a cabo de una manera similar al [Método B] anteriormente mencionado.

55 La reacción para la producción del compuesto [IX] a partir del compuesto [23] se puede llevar a cabo de una manera similar a la reacción para la producción del compuesto [22] a partir del compuesto [21].

60 Incidentemente, en los métodos de producción anteriores, es posible proteger o desproteger opcionalmente un grupo funcional. En cuanto al grupo protector para el grupo funcional, se pueden usar los utilizados en el campo de la química sintética orgánica convencional, cuyos ejemplos incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene, P. M. G. Wuts, (publicado por John Wiley y Sons, 1991). En cuanto a las condiciones para introducir grupos protectores o las condiciones para la desprotección, se puede mencionar el método descrito en la referencia anterior.

Adicionalmente, cada compuesto y cada intermedio producido en los métodos de producción anteriores se pueden purificar por medio de un método convencional, por ejemplo, cromatografía en columna, recristalización, etc. En cuanto al disolvente para la recristalización, se mencionan, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como el metanol, el etanol, el 2-propanol, etc., un disolvente etérico tal como el éter dietílico, etc., un éster disolvente tal como el acetato de etilo, etc., un disolvente aromático tal como el tolueno, etc., un disolvente cetónico tal como la acetona, etc., un disolvente hidrocarbonado tal como el hexano, etc., el agua, etc., y una mezcla disolvente de los mismos. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención que son bases libres se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el método convencional, y la recristalización se puede llevar a cabo después de eso.

Ejemplos

Más adelante, la presente invención se explicará con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, que no se deben considerar limitantes del alcance de la presente invención.

Cada uno de los siguientes símbolos utilizados en la presente memoria representa el significado descrito más abajo.

Me : metilo

Et : etilo

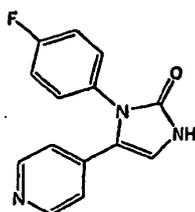
THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

t- : terc-

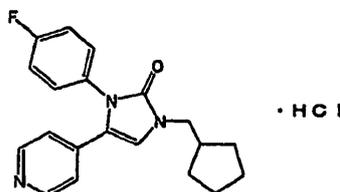
Ejemplo 1 (un Ejemplo de referencia)

1-(4-Fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-4-imidazolin-2-ona

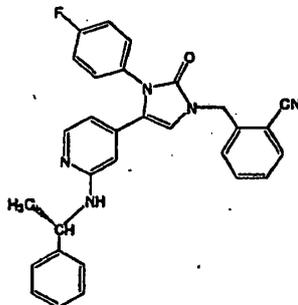


Una disolución de 3,00 g de 2,2-dietoxi-2-piridin-4-iletilamina (un compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2) disuelto en 30 ml de THF se enfrió con agua, y se añadieron gota a gota 1,97 g de isocianato de 4-fluorofenilo. Después de la adición, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación, se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico conc. al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A 180 ml de una disolución acuosa 2 N de NaOH enfriada con hielo se le añadió la mezcla de reacción para la neutralización, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Se lavaron con agua y éter, se secaron con aire a 60°C, para producir 3,10 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 261°C (descomp.)

Ejemplo 2 (un Ejemplo de referencia) 1-Ciclopentilmetil-3-(9-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-4-imidazolin-2-ona · hidrocloreuro



Se disolvieron 128 mg de 1-(4-fluorofenil)-5-(piridin-4-il)-4-imidazolin-2-ona (el compuesto del Ejemplo 1), 61 µl de ciclopentilmetanol, 197 mg de trifenilfosfina y 295 µl de azodicarboxilato de dietilo en 2,5 ml de cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : acetato de etilo = 19 : 1). El compuesto obtenido se trató con ácido clorhídrico, para producir 75 mg del compuesto del título en forma de polvo.

Ejemplo 4 (un Ejemplo de referencia)**1-(2-Cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-[(2-(1-(S)-fenil-etilamino)piridin-4-il)]-4-imidazolin-2-ona**

5

Se suspendieron 50 mg de 4-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-cianobencil)-4-imidazolin-2-ona (un compuesto del Ejemplo de Referencia 1 (6)), 79 μ l de (S)-(-)- α -metilbencilamina, 5,5 mg de acetato de paladio, 15 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 17 mg de t-butoxido de sodio en 1 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas, en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite. Al producto filtrado se le añadió ácido clorhídrico 6N, y después de la separación, la capa acuosa se alcalinizó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2), para producir 38 mg del compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

10

15

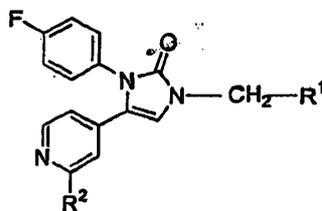
Ejemplo 5 (un Ejemplo de referencia)

El compuesto de la Tabla 1 se obtuvo tratando la sustancia de partida correspondiente de una manera similar a la del Ejemplo 4.

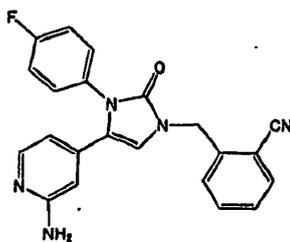
20

Tabla 1

Ejemplo	R ¹	R ²	Propiedades físicas, etc.
5	2-Cianofenilo	4-Metoxibencilamino	Punto de fusión 167°C

**Ejemplo 13 (un Ejemplo de referencia)****4-(2-Aminopiridin-9-il)-1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-imidazolin-2-ona**

25



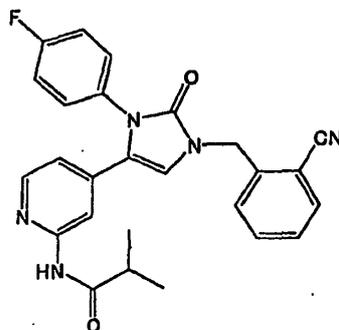
30

A 1,5 g de 1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-[2-(4-metoxibencilamino)piridin-4-il]-4-imidazolin-2-ona (Compuesto del Ejemplo 5) se les añadieron 3 ml de una disolución de bromuro de hidrógeno - ácido acético al 25%, y la mezcla se agitó a 70°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se alcalinizó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera

y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 20 : 1) para producir 572 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. Punto de fusión:182-183°C.

5 **Ejemplo 14 (un Ejemplo de referencia)**

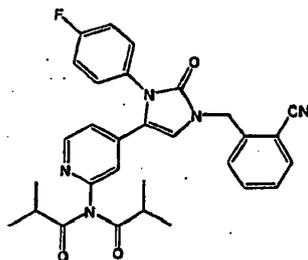
4-(2-N-Isobutiroilaminopiridin-4-il)-1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-imidazolin-2-ona



10

Ejemplo 15 (un Ejemplo de referencia)

4-(2-N,N-Diisobutiroilaminopiridin-4-il)-1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-imidazolin-2-ona



15

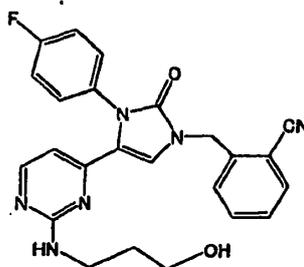
A suspensión de 50 mg de 4-(2-aminopiridin-4-il)-1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-imidazolin-2-ona (Compuesto del Ejemplo 13) y 20 µl de cloruro de isobutirilo en cloruro de metileno se enfrió con hielo, y después de añadir 54 µl de trietilamina gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : acetona=20:1) para producir 22 mg del compuesto del título (Ejemplo 14) en forma de cristales incoloros y 10 mg del compuesto del título (Ejemplo 15) en forma de cristales incoloros, respectivamente. Punto de fusión:196°C (Ejemplo 14), 185-187°C (Ejemplo 15).

20

25

Ejemplo 17 (un Ejemplo de referencia)

1-(2-Cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-[2-(3-hidroxiopropil-amino)pirimidin-4-il]-4-imidazolin-2-ona



30

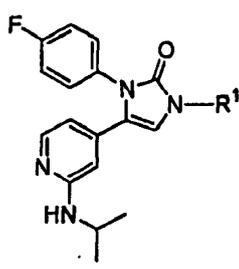
Una mezcla de 70 mg de 1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-(2-metilsulfinilpirimidin-4-il)-4-imidazolin-2-ona (Compuesto del Ejemplo de referencia 6 (2) o del Ejemplo de referencia 7 (2)) , 60,6 mg de 3-aminopropanol y 2 ml de dioxano se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se purificó por

cloroformo. Después del secado y de la concentración, se añadieron éter dietílico y éter diisopropílico al residuo y el polvo resultante se recogió mediante filtración para producir 58 mg del compuesto del título.
EM 425 ($[M+H]^+$)

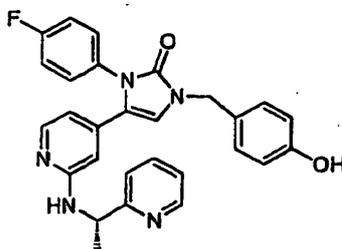
5 **Ejemplo 147 (un Ejemplo de referencia)**

10 El compuesto del Ejemplo de referencia 11 y el compuesto de partida correspondiente se sometieron a N-alquilación de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8, y a continuación, el compuesto resultante se trató con el isocianato correspondiente para llevar a cabo la ciclación de la misma manera que en el Ejemplo 1 para producir el compuesto mostrado en la Tabla 14.

Tabla 14

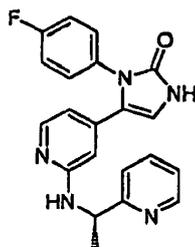
		
Ejemplo	R^1	EM ($[M+H]^+$).
147*	4-Piperidilo	396
*:Monohidrocloruro		

15 **Ejemplo 179 (un Ejemplo de referencia)**



20 A 5 ml de una disolución de HBr-ácido acético al 25% se les añadieron 490 mg del compuesto del Ejemplo 57, y la mezcla se agitó a 70°C durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para la neutralización de la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 237 mg del compuesto del título en forma de un polvo incoloro.
25 EM 482 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 180 (un Ejemplo de referencia)



30 A 200 mg del compuesto del Ejemplo 179 se les añadieron 2 ml de una disolución de HBr-ácido acético al 25%, y la mezcla se agitó mediante calentamiento a 80°C durante 3 días. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió

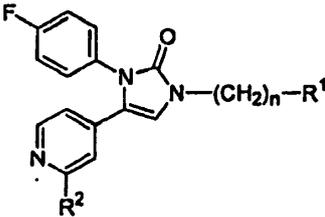
a esto una disolución acuosa de bicarbonato de sodio para alcalinizarla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 71 mg del compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

5 EM 376 ($[M+H]^+$)

Ejemplos 181 y 182 (Ejemplos de referencia)

10 Por medio del uso del compuesto del Ejemplo 55, éste se hizo reaccionar de la misma manera que en los Ejemplos 179 y 180 para producir los compuestos de los Ejemplos 181 y 182 mostrado en la Tabla 20.

Tabla 20

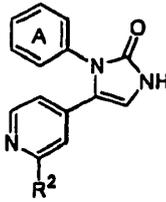
				
Ejemplo	R ¹	n	R ²	EM ($[M+H]^+$)
181	4-Hidroxifenilo	1	Isopropilamino	419
182	Átomo de hidrógeno	0	Isopropilamino	313

Ejemplo 192 (un Ejemplo de referencia)

15 El compuesto del Ejemplo de referencia 13 se sometió a aminación de la misma manera que en el Ejemplo 4, y a continuación, se hizo reaccionar con el isocianato correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo 1, y, cuando fue necesario, se sometió a acetilación de acuerdo con la manera convencional para producir el compuesto mostrado en la Tabla 22.

20

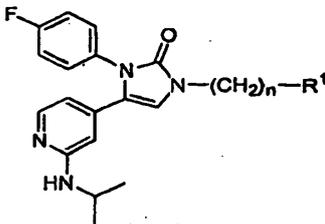
Tabla 22

			
Ejemplo	Anillo A	R ²	EM ($[M+H]^+$)
192	Fenilo	Isopropilamino	295

Ejemplo 202 (un Ejemplo de referencia)

25 El compuesto del Ejemplo 182 se hizo reaccionar con el haluro correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1(6) para someterlo al alquilación para producir el compuesto mostrado en la Tabla 23.

Tabla 23

			
Ejemplo	n	R ¹	EM ([M+H] ⁺)
202*	0	2-Metoxietilo	371

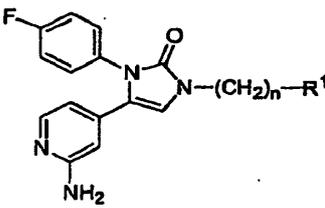
*:Monohidrocloruro

Ejemplo 229 (un Ejemplo de referencia)

- 5 El compuesto del Ejemplo de referencia 1(5) se hizo reaccionar con el compuesto correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 (6), con posterioridad el compuesto resultante se trató de la misma manera que en los Ejemplos 5 y 13 para producir el compuesto mostrado en la Tabla 26. Incidentalmente, el compuesto del Ejemplo 229 se sintetizó utilizando 2,4-dimetoxibencilo en lugar de 4-metoxibencilo, y desprotegiendo con ácido clorhídrico conc./THF (70°C).

10

Tabla 26

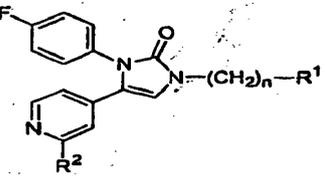
			
Ejemplo	n	R ¹	EM ([M+H] ⁺)
229	0	Isopropilo	313

*:Monohidrocloruro

Ejemplo 239 (un Ejemplo de referencia)

- 15 El compuesto del Ejemplo 229 se hizo reaccionar con un haluro de ácido de la misma manera que en el Ejemplo 14, para producir el compuesto mostrado en la Tabla 27.

Tabla 27

				
Ejemplo	n	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
239*	0	Isopropilo	Ciclopropilcarbonilamino	381

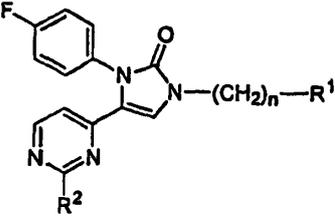
* :Monohidrocloruro

20

Ejemplos 296 y 300 (Ejemplos de referencia)

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 5(4) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 2 o el Ejemplo de referencia 1 (6), se oxidó con ácido 3-cloroperoxibenzoico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6(2), con posterioridad se hizo reaccionar con la amina correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo 17, y adicionalmente, cuando fue necesario, se eliminaron el t-butoxicarbonilo o el metoximetilo de la misma manera que en el Ejemplo 80 o 81 para producir los compuestos mostrados en la Tabla 33.

Tabla 33

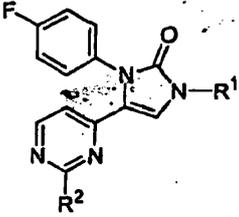
				
Ejemplo	n	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
300*	0	Etilo	trans-4-Hidroxiciclohexilamino	398

*: Monohidrocloruro ; **:Dihidrocloruro

Ejemplo 378 (un Ejemplo de referencia)

15 El compuesto del Ejemplo de referencia 5 (4) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 2 o el Ejemplo de referencia 1 (6), se oxidó con ácido 3-cloroperoxibenzoico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6 (2), con posterioridad se hizo reaccionar con la amina correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo 17y, cuando fue necesario, se eliminó el t-butoxicarbonilo de la misma manera que en el Ejemplo 80 para producir el compuesto mostrado en la Tabla 40.

20 Tabla 40

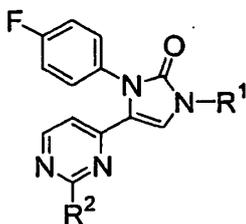
				
Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)	
378**	Isopropilo	4-Piperidilo	397	

** : Dihidrocloruro

Ejemplos 399 a 416

25 El compuesto del Ejemplo de referencia 5(4) y las sustancias de partida correspondientes se hicieron reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1(6), se oxidaron con ácido 3-cloroperbenzoico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6 (2), con posterioridad se hicieron reaccionar con la amina correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo 17, y, cuando fue necesario, se sometieron a eliminación del t-butoxicarbonilo de la misma manera que en el Ejemplo 80 para producir los compuestos de las Tablas 45 y 46.

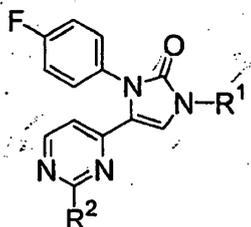
Tabla 45



Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
399*	Etilo	1,1-Dioxotetrahidrotiofen-3-ilamino	418
400*	Etilo	trans-4-(Metilcarbamoil)ciclohexilamino	439
401*	Etilo	1,5-Dimetil-5-hidroxihexilamino	428
402*	Isopropilo	1,5-Dimetil-5-hidroxihexilamino	442
403*	Etilo	cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	412
404*	Isopropilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	426
405*	Isopropilo	trans-4-(1-Hidroxi-1-metiletil)ciclohexilamino	454
406*	Etilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	412
407*	Isopropilo	cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	426

*:monohidrocloruro

Tabla 46



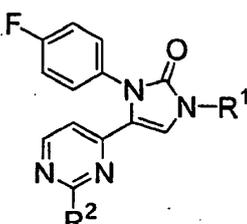
Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
408*	Etilo	trans-4-(1-Hidroxi-1-metiletil) ciclohexilamino	440
409*	Etilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino	386
410*	Isopropilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino	400
411*	Etilo	1,3-Dimetil-3-hidroxiutilamino	400
412*	Isopropilo	1,3-Dimetil-3-hidroxiutilamino	414
413*	Isopropilo	2-Mercapto-2-metilpropilamino	402
414*	Isopropilo	1,1-Bishidroximetilpropilamino	416
415*	Isopropilo	2-Hidroxi-2-metilpropilamino	386
416**	Etilo	4-Piperidilamino	383

*:monohidrocloruro; **:dihidrocloruro

Ejemplos 417 a 433

5 El compuesto del Ejemplo de referencia 5 (4) se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 2 o el Ejemplo de referencia 1 (6), se hizo reaccionar con bromuro de metilmagnesio cuando fue necesario, con posterioridad se oxidó con ácido 3-cloroperbenzoico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6(2), y se hizo reaccionar con la amina correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo 17 para producir los compuestos de las Tablas 47 y 48.

Tabla 47

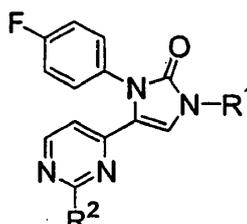


Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
417*	1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilo	Isopropilamino	400
418*	1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilo	cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	470
419*	1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino	444
420*	1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilo	Trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	470
421*	2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropilo	Isopropilamino	414
422*	2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropilo	Trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	484
423*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	Isopropilamino	400
424*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1,1-Dimetil-2-hidroxi-etilamino	430

*:monohidrocloruro

10

Tabla 48



Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
425*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	2,2-Dimetil-3-hidroxiopropilamino	444
426*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1-Hidroxi-metilciclopentilamino	456
427*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	470
428*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	4-Tetrahidropiranylamino	442
429*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	(R)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino	444
430*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino	444
431*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	trans-4-Hidroxiciclohexilamino	456
432*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino	519

433*	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilamino	533
*:monohidrocloruro			

Ejemplos 434 a 460

- 5 El compuesto del Ejemplo de referencia 5(3) y las sustancias de partida correspondientes se hicieron reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 9, se oxidaron con ácido 3-cloroperbenzoico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6(2), y con posterioridad se hicieron reaccionar con el compuesto correspondiente de la misma manera que en el Ejemplo 17 para producir los compuestos de las Tablas 49 a 51.

10

Tabla 49

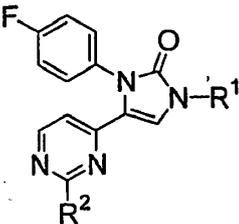
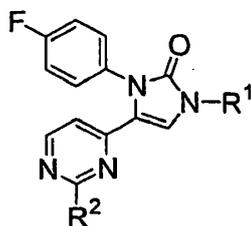
Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
			
434*	4-Tetrahidropirano	Isobutilamino	412
435*	4-Tetrahidropirano	Isopropilamino	398
436*	4-Tetrahidropirano	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	468
437*	4-Tetrahidropirano	Ciclopropilamino	396
438*	4-Tetrahidropirano	2,2-Dimetilpropilamino	426
439*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino	509
440*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	2,2-Dimetilpropilamino	467
441*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino	439
442*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	Isobutilamino	453
443*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	Ciclopropilamino	437
444*	4-Tetrahidropirano	(R)-1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilamino	442
445*	4-Tetrahidropirano	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilamino	442
446*	4-Tetrahidropirano	(S)-2-Hidroxi-1-metiletilamino	414
*:monohidrocloruro			

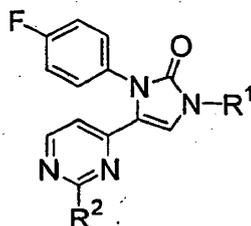
Tabla 50



Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
447*	4-Tetrahidropiraniolo	(S)-1-Hidroxi metilpropilamino	428
448*	4-Tetrahidropiraniolo	1,1-Dimetil-2-hidroxi etilamino	428
449*	4-Tetrahidropiraniolo	4-Tetrahidropirani lamino	440
450*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	1,1-Dimetil-2-hidroxi etilamino	469
451*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	4-Tetrahidropirani lamino	481
452*	1-Acetilpiperidi n-4-ilo	(S)-1-Hidroxi metilpropilamino	469
453*	1-Acetilpiperidi n-4-ilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxi propilamino	483

*:monohidrocloruro

Tabla 51



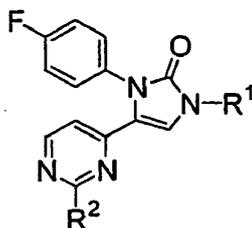
Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
454*	4-Tetrahidropiraniol	trans-4-Hidroxi ciclohexilamino	454
455*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	trans-4-Hidroxi ciclohexilamino	495
456*	1-Metanosulfonilpiperidin-4-il	trans-4-Hidroxi ciclohexilamino	531
457*	1-Metanosulfonilpiperidin-4-il	trans-4-Hidroxi-4-metil ciclohexilamino	545
458*	1-Metanosulfonilpiperidin-4-il	Isopropilamino	475
459*	4-Tetrahidropiraniolo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino	517
460*	1-Acetilpiperidin-4-ilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino	558

*:monohidrocloruro

Ejemplos 461 a 476

El compuesto del Ejemplo 378 o el Ejemplo 416 se sometió a alquilsulfonilación y acilación de la manera convencional, o se hizo reaccionar con isocianato para producir los compuestos de las Tablas 52 y 53.

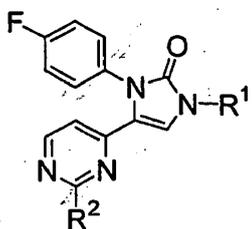
Tabla 52



Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
461*	Isopropilo	1-Acetilpiperidin-4-ilamino	439
462*	Isopropilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino	475
463*	Isopropilo	1-(Isopropilsulfonil)piperidin-4-ilamino	503
464*	Isopropilo	1-(Propilsulfonil)piperidin-4-ilamino	503
465*	Isopropilo	1-(Butilsulfonil)piperidin-4-ilamino	517
466*	Isopropilo	1-(Isobutiloxicarbonil)piperidin-4-ilamino	497
467*	Isopropilo	1-butirilpiperidin-4-ilamino	467
468*	Etilo	1-Acetilpiperidin-4-ilamino	425

*:monohidrocloruro

Tabla 53



Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
469*	Etilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino	461
470*	Etilo	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilamino	475
471*	Isopropilo	1-Etilcarbamoilpiperidin-4-ilamino	468
472*	Isopropilo	1-Propilcarbamoilpiperidin-4-ilamino	482
473*	Isopropilo	1-Isopropilcarbamoilpiperidin-4-ilamino	482
474*	Isopropilo	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilamino	489
475*	Isopropilo	1-Metoxicarbonilpiperidin-4-ilamino	455
476*	Isopropilo	1-Etoxicarbonilpiperidin-4-ilamino	469

*:monohidrocloruro

Ejemplos 477, 478

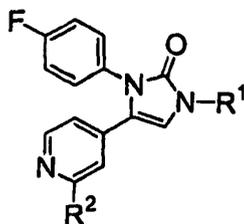
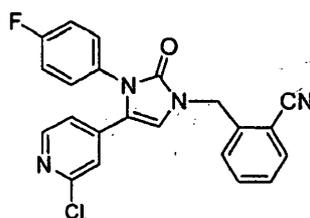
El compuesto del Ejemplo 147 se sometió a alquilsulfonilación de la manera convencional para producir los compuestos de la Tabla 54.

5

Tabla 54

Ejemplo	R ¹	R ²	EM ([M+H] ⁺)
477*	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino	474
478*	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino	488

*:monohidrocloruro

**Ejemplo de referencia 1**

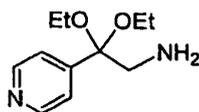
- 10 (1) En 440 ml de THF se suspendieron 22 g de ácido 2-cloroisonicotínico, y en una corriente de nitrógeno, la mezcla se enfrió a -70 °C o menos, se añadieron gota a gota a la mezcla 245 ml de metil litio (solución 1,14 M en éter dietílico). Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, la temperatura de la mezcla se subió a 0°C a lo largo de una hora, y se agitó a la misma temperatura durante una hora más. A la mezcla de reacción se le añadieron 500 ml de agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se añadió a la mezcla carbón activado, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para producir 19,5 g de 4-acetil-2-cloropiridina en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 36°C.
- 15 (2) En 550 ml de etanol se suspendieron 55,1 g del compuesto obtenido en (1), 49,2 g de hidrócloruro de hidroxilamina y 58,1 g de acetato de sodio, y la mezcla se sometió a reflujo calentando durante una hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente dejándola estar, el etanol se separó por medio de destilación a presión reducida y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. Los cristales se secaron con aire a 60°C durante la noche para producir 55 g de la oxima de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 143°C.
- 20 (3) En cloruro de metileno se suspendieron 105 g del compuesto obtenido en (2) y 123 g de cloruro de tosilo, y enfriando con hielo, se añadieron gota a gota a la mezcla 94 ml de trietilamina, y la mezcla se subió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 500 ml de agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, la mezcla se concentró a presión reducida, y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter isopropílico para producir 192 g del tosilo de la oxima de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 153°C.
- 25 (4) En una corriente de nitrógeno, se añadieron 3,11 g de metal de sodio a 220 ml de etanol anhidro a temperatura ambiente, y la mezcla se disolvió agitando. La disolución se enfrió con hielo, y a esto se añadieron 40 g del compuesto obtenido en (3), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla se le añadieron 220 ml de éter anhidro, y se eliminó la materia insoluble. Al producto filtrado se le añadieron 62 ml de una disolución 4N de ácido clorhídrico/dioxano enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 15 minutos.
- 30 Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y la disolución se alcalinizó por medio de la adición de carbonato de potasio. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo varias veces, y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la
- 35

concentración a presión reducida, se añadieron 100 ml de hexano al residuo y la materia insoluble de color rojo se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida, se añadió de nuevo hexano al producto concentrado y la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se secó por medio de una bomba de vacío para producir 26,9 g de 2-(2-cloropiridin-4-il)-2,2-dietoxietilamina en forma de un producto oleoso de color rojizo.

(5) Una disolución, en la que se disolvieron 20 g del compuesto obtenido en (4) en 50 ml de THF, se enfrió con agua, y a esto se añadieron gota a gota 11,2 g de isocianato de 4-fluorofenilo. Después de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico conc. al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a 180 ml de una disolución acuosa 2N de NaOH enfriada con hielo para la neutralización de la mezcla, y después de recoger los cristales precipitados mediante filtración, los cristales se lavaron con agua y éter. Los cristales se secaron con aire a 60°C para producir 22,3 g de 5-(2-cloropiridin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-4-imidazolin-2-ona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 270°C.

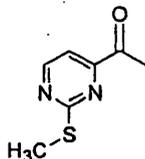
(6) En 50 ml de DMF se suspendieron 10 g del compuesto obtenido en (5), y enfriando con hielo, se añadieron 1,46 g de hidruro de sodio al 63% a la suspensión, a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo con hielo, y después de añadir 7,44 g de bromuro de 2-cianobencilo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 11,4 g de 4-(2-cloropiridin-4-il)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-cianobencil)-4-imidazolin-2-ona en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 109°C.

Ejemplo de referencia 2



Por medio del uso de 4-acetilpiridina (producto asequible comercialmente) como sustancia de partida, se llevaron a cabo los mismos tratamientos que en los Ejemplos de referencia 1(2) a (4) para producir 2,2-dietoxi-2-piridin-4-ilo etilamina en forma de un producto oleoso de color parduzco.

Ejemplo de referencia 3

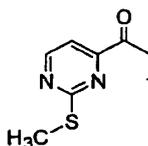


(1) Una mezcla de 100 g de 3,3-dimetoxi-2-butanona y 99,2 g de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida se agitó a 100°C durante 42 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para producir 141 g de 1-dimetilamino-4,4-dimetoxi-1-penten-3-ona.

(2) En 800 ml de metanol se disolvieron 141 g del compuesto obtenido en (1), y después de añadir 114 g de tiourea y 292 g de metóxido de sodio-metanol al 28%, la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió con hielo, y después de añadir 215 g de yoduro de metilo gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la concentración de la mezcla de reacción, se añadió agua a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró para producir 142 g de 4-(1,1-dimetoxietil)-2-metilsulfanilpirimidina.

(3) En 570 ml de acetona se disolvieron 142 g del compuesto obtenido en (2), y enfriando con hielo, se añadieron 114 ml de ácido clorhídrico 6M a la disolución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir 450 ml de agua a la mezcla, el disolvente se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró para producir 107 g de 1-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)etanona.

Ejemplo de referencia 4

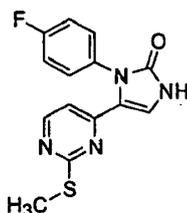


(1) Una mezcla que comprendía 16,4 g de 4-cloro-2-metilsulfanilpirimidina, 38 g de tributil(1-etoxivinil)estaño, 1,43 g de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 100 ml de DMF se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar la

mezcla de reacción, se añadieron a la mezcla 300 ml de acetato de etilo y 17,8 g de fluoruro de potasio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración con Celite, el producto filtrado se lavó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20:1) para producir 18,9 g de 4-(1-etoxivinil)-2-metilsulfanilpirimidina.

- 5 (2) En 200 ml de acetona se disolvieron 18,9 g del compuesto obtenido en (1), se añadieron 60 ml de ácido clorhídrico 4M a la disolución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró para producir 15,9 g de 1-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)etanona.

10 Ejemplo de referencia 5



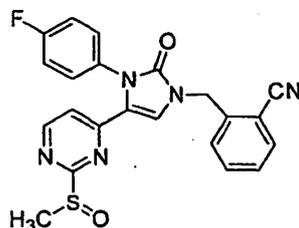
- (1) En 180 ml de metanol se disolvieron 17,6 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 3 (3) o el Ejemplo de referencia 4 (2), se añadieron 14,5 g de hidrocloreto de hidroxilamina y 17,2 g de acetato de sodio a la disolución, y la mezcla se sometió a reflujo calentando durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró. Al residuo se le añadió hexano y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para producir 18,3 g de la oxima de 1-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)etanona. Punto de fusión: 150-152°C.

- (2) En 1200 ml de cloruro de metileno se suspendieron 89 g del compuesto obtenido en (1), y se añadieron 81,2 ml de trietilamina y 102 g de cloruro de tosilo a la suspensión, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó, se secó y se concentró. Al residuo se le añadió éter dietílico y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para producir 159 g de tosilo de la oxima de 1-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)etanona. Punto de fusión: 141-142°C.

- (3) A 30 ml de una disolución metanólica que contenía 12,9 g de metóxido de sodio-metanol al 28% se le añadieron gota a gota 120 ml de una disolución en THF que contenía 15 g del compuesto obtenido en (2) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadieron 100 ml de una disolución 4M de ácido clorhídrico-dioxano enfriando con hielo, y después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se añadió a una disolución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 15:1) para producir 8,14 g de 2,2-dimetoxi-2-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)etilamina.

- (4) A 120 ml de una disolución en THF que contenía 8 g del compuesto obtenido en (3) se le añadieron gota a gota enfriando con hielo 30 ml de una disolución en THF que contenía 4,78 g de isocianato de 4-fluorofenilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir 120 ml de ácido clorhídrico conc. a la mezcla enfriando con hielo, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y éter, y se secaron para producir 7,35 g de 1-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-4-imidazolin-2-ona. Punto de fusión: 260-261°C.

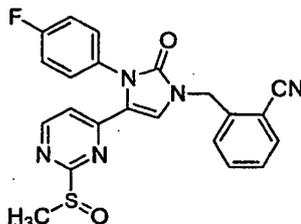
Ejemplo de referencia 6



- (1) A 40 ml de una disolución en DMF que contenía 2,6 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 5(4) se les añadieron 327 mg de hidruro de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron 1,77 g de bromuro de 2-cianobencilo, y después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron a la mezcla 33 mg de hidruro de sodio y 85 mg de bromuro de 2-cianobencilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró, y se cristalizó en éter dietílico para producir 3,28 g de 1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-4-imidazolin-2-ona. Punto de fusión: 141-142°C.

(2) A una disolución en cloroformo que contenía 3,27 g del compuesto obtenido en (1) se le añadieron 2,03 g de ácido 3-cloroperoxisbenzoico a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,16 g de hidróxido de calcio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación, se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para producir 2,39 g de 1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-(2-metilsulfinilpirimidin-4-il)-4-imidazolin-2-ona. Punto de fusión: 133-136°C.

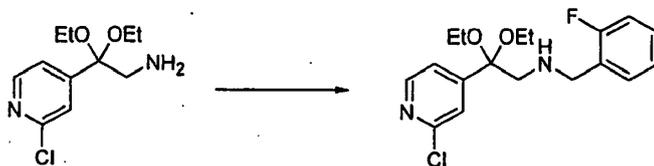
Ejemplo de referencia 7



(1) A 150 ml de una disolución metanólica que contenía 1,47 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 5 (4) se les añadieron gota a gota 10 ml de una disolución acuosa que contenía 1,79 g de Oxone® a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos y 2 horas, se añadieron gota a gota 2 ml de una disolución acuosa que contenía 299 mg de Oxon®, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar la materia insoluble mediante filtración, el producto filtrado se concentró, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al producto concentrado y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró, y los cristales precipitados se recogieron por medio de una mezcla disolvente acetato de etilo-éter (1:1) para producir 1,03 g de 1-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfinilpirimidin-4-il)-4-imidazolin-2-ona. Punto de fusión: 208-211°C (descomp.).

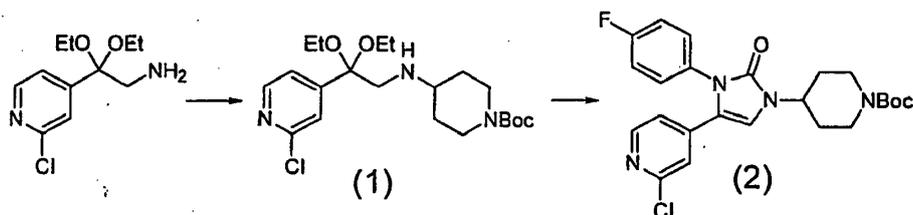
(2) El compuesto (930 mg) obtenido en el apartado (1) se trató de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 6(1) anteriormente mencionado para producir 541 mg de 1-(2-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-4-(2-metilsulfinilpirimidin-4-il)-4-imidazolin-2-ona.

Ejemplo de referencia 8



En 10 ml de metanol se disolvieron 1,0 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 1 (4), se añadieron 0,51 g de 2-fluorobenzaldehído a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron 155 mg de borohidruro de sodio, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. Después de la concentración a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para producir 1,45 g del compuesto del título en forma de un producto oleoso.

Ejemplo de referencia 9

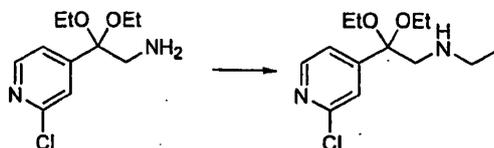


El compuesto (5 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 1(4) y la sustancia de partida correspondiente se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8 para producir 8,47 g del Compuesto (1). El Compuesto (1) (3 g) se trató de la misma manera que en el Ejemplo 1 para llevar a cabo la ciclación, con posterioridad el compuesto resultante se disolvió en 20 ml de THF, a esto se añadieron 1,1 g de Boc₂O. La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró a presión reducida y se añadió éter diisopropílico al residuo, y el residuo se recogió mediante filtración para producir 2,53 g del Compuesto (2).

Ejemplo de referencia 10

5

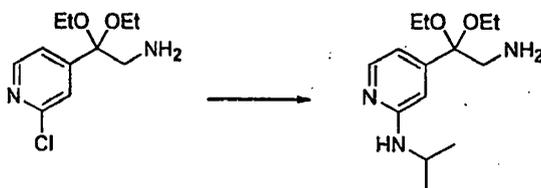


Una mezcla que comprendía 3,8 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 1 (4), 1,7 ml de yoduro de etilo y 3,0 ml de trietilamina se agitó a 50°C durante la noche. Después de la neutralización con una disolución acuosa 2N de NaOH, la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 4 : 1) para producir 1,9 g del compuesto del título en forma de un producto oleoso.

10

Ejemplo de referencia 11

15

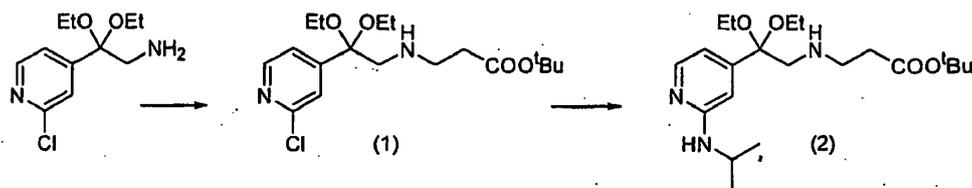


En 75 ml de tolueno se suspendieron 5,0 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 1(4), 35 ml de isopropilamina, 458 mg de acetato de paladio, 1,28 g de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 3,0 g de t-butoxido de sodio, y en una corriente de nitrógeno, la mezcla se agitó mediante calentamiento a 70°C durante 8 horas. Después de la concentración a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 10 : 1) para producir 4,3 g del compuesto del título en forma de un producto oleoso.

20

25

Ejemplo de referencia 12

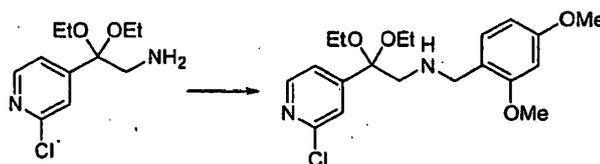


30

Una mezcla que comprendía 2,0 g del compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 1(4), 0,82 ml de acrilato de t-butilo y 10 ml de THF se agitó a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir 3,1 g del Compuesto (1) en forma de un producto oleoso. A continuación, el Compuesto (1) y la correspondiente sustancia de partida se trataron de la misma manera que en el Ejemplo 4 para producir 2,12 g del Compuesto (2) en forma de un producto oleoso.

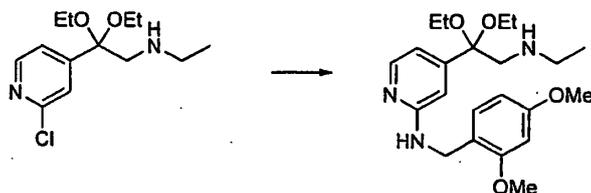
35

Ejemplo de referencia 13

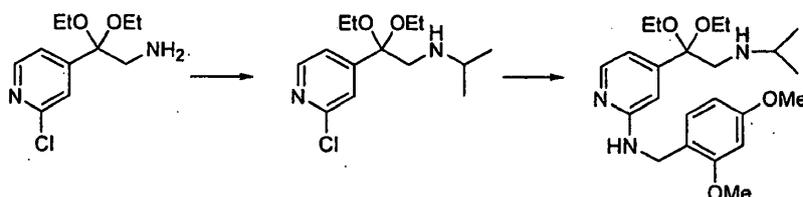


El compuesto (5,0 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 1(4) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxibenzaldehído de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8 para producir 6,4 g del compuesto del título.

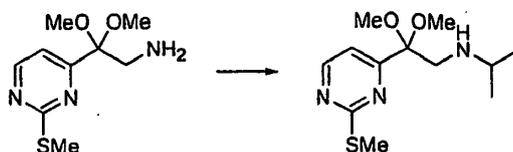
40

Ejemplo de referencia 14

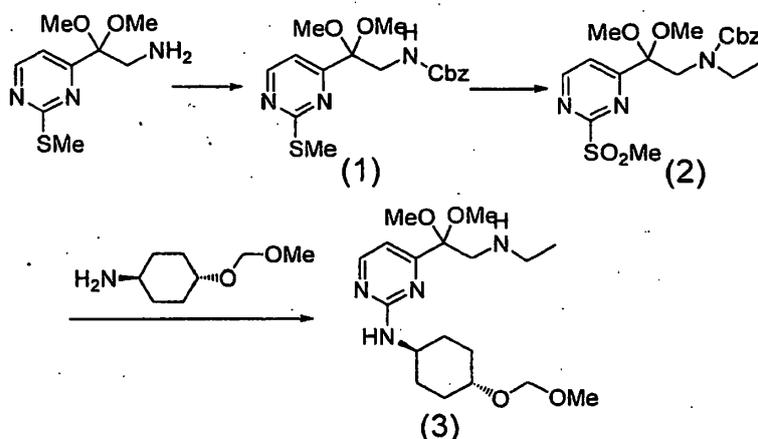
5 El compuesto (1,39g) del Ejemplo de referencia 10 se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxibencilamina de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 11 para producir 1,58 g del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 15

10 El compuesto (10,0 g) del Ejemplo de referencia 1 (4) se hizo reaccionar con la correspondiente sustancia de partida de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8, y a continuación, se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxibencilamina de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 11 para producir 9,75 g del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 16

20 El compuesto (26,8 g) del Ejemplo de referencia 5(3) y la correspondiente sustancia de partida se trataron de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8 para producir 30,8 g del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 17

25 (1) En 30 ml de cloruro de metileno se disolvieron 3,0 g del compuesto del Ejemplo de referencia 5(3), se añadieron a la disolución 3,65 ml de trietilamina, y enfriando con hielo, se añadieron gota a gota a la mezcla 3,35 g de cloruro de benciloxycarbonilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó

con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2,23 g del Compuesto (1) en forma de cristales incoloros.

EM 364 ($[M+H]^+$)

5 (2) En 17 ml de DMF se disolvieron 4,2 g del Compuesto (1), y enfriando con hielo, se añadieron a la disolución 528 mg de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se enfrió de nuevo con hielo, a esto se añadieron 1,39 ml de yoduro de etilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se disolvió en 50 ml de cloroformo, se añadieron 6,26 g de ácido 3-cloroperoxibenzoico a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 2,58 g de hidróxido de calcio y después de agitar la mezcla, la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 4,55 g del Compuesto (2) en forma de un producto oleoso incoloro.

EM 423 ($[M+H]^+$)

15 (3) En 30 ml de dioxano se disolvieron 2,19 g del Compuesto (2), a la disolución se le añadieron 1,65 g de trans-4-(Metoximetoxi)ciclohexilamina y 1,08 ml de 1,1'-diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2,0 g de un producto oleoso de color parduzco. Este producto se disolvió en 40 ml de metanol, se añadió a esto 1 g de paladio sobre carbono al 10%, y la mezcla se sometió a reducción catalítica a presión de hidrógeno (2,7 atm) durante 2 horas. El paladio se eliminó mediante filtración, y después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice NH para producir 1,04 g del Compuesto (3) en forma de un producto oleoso de color parduzco.

EM 369 ($[M+H]^+$)

Ejemplo Experimental 1 (ensayo farmacológico)

Inhibición de la producción de TNF- α estimulada por lipopolisacáridos (LPS) en ratones in vivo

Lo ensayos se llevaron a cabo para medir los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre la producción de TNF- α estimulada por LPS en ratones.

35 A ratones Balb/cAnNCrj (6-8 semanas de edad, hembra, asequibles de Japan Charlesriver, Co.) se les administraron los compuestos de ensayo (10 mg/kg, p.o.) disueltos en metilcelulosa al 0,5% y aceite de ricino hidrogenado con PEG-60 0,2% (HCO60, asequible de Nikko Chemicals, Co.). Al cabo de 30 minutos, se administró LPS (E. coli 0111:B4, asequible de Difco, con una concentración de final de 1 mg/kg ajustada con solución salina tamponada con fosfato) (0,4 ml/cabeza, i.p.). 90 minutos más tarde, la sangre se recogió de la vena abdominal del ratón bajo anestesia de éter dietílico. La sangre recogida se sometió a centrifugación a 3000 g para recoger el suero. El TNF- α en los sueros se midió con el kit ELISA para TNF- α DuoSet de ratón (nombre de fábrica, asequible de genzyme TECHNE).

45 Como resultado, los compuestos de la presente invención redujeron significativamente la producción de TNF- α como se muestra en la Tabla 78.

Tabla 78

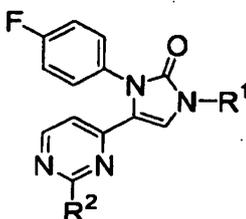
Ejemplos	Tasa de inhibición de TNF- α
182	64%
202	57%
239	69%
296	52%
300	57%

50 Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto novedoso de 4-imidazolin-2-ona que tenga excelente actividad inhibidora de la MAP quinasa p38, que sea útil como medicamento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos base libre de estructuras 399 a 478, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



	R ¹	R ²
399	Etilo	1,1-Dioxotetrahidrotiofen-3-ilamino
400	Etilo	trans-4-(Metilcarbamoil)ciclohexilamino
401	Etilo	1,5-Dimetil-5-hidroxihexilamino
402	Isopropilo	1,5-Dimetil-5-hidroxihexilamino
403	Etilo	cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
404	Isopropilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
405	Isopropilo	trans-4-(1-Hidroxi-1-metiletil)ciclohexilamino
406	Etilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
407	Isopropilo	cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
408	Etilo	trans-4-(1-Hidroxi-1-metiletil)ciclohexilamino
409	Etilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilamino
410	Isopropilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilamino
411	Etilo	1,3-Dimetil-3-hidroxi-butilamino
412	Isopropilo	1,3-Dimetil-3-hidroxi-butilamino
413	Isopropilo	2-Mercapto-2-metilpropilamino
414	Isopropilo	1,1-Bishidroxi-metilpropilamino
415	Isopropilo	2-Hidroxi-2-metilpropilamino
416	Etilo	4-Piperidilamino
417	1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilo	Isopropilamino
418	1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilo	cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
419	1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilamino
420	1,2-Dimetil-2-hidroxi-propilo	Trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
421	2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropilo	Isopropilamino
422	2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropilo	Trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
423	3-Hidroxi-3-metilbutilo	Isopropilamino
424	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1,1-Dimetil-2-hidroxi-etilamino
425	3-Hidroxi-3-metilbutilo	2,2-Dimetil-3-hidroxi-propilamino
426	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1-Hidroxi-metilciclopentilamino
427	3-Hidroxi-3-metilbutilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
428	3-Hidroxi-3-metilbutilo	4-Tetrahidropiranilamino

429	3-Hidroxi-3-metilbutilo	(R)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino
430	3-Hidroxi-3-metilbutilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino
431	3-Hidroxi-3-metilbutilo	trans-4-Hidroxiciclohexilamino
432	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino
433	3-Hidroxi-3-metilbutilo	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilamino
434	4-Tetrahidropiranilo	Isobutilamino
435	4-Tetrahidropiranilo	Isopropilamino
436	4-Tetrahidropiranilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
437	4-Tetrahidropiranilo	Ciclopropilamino
438	4-Tetrahidropiranilo	2,2-Dimetilpropilamino
439	1-Acetilpiperidin-4-ilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
440	1-Acetilpiperidin-4-ilo	2,2-Dimetilpropilamino
441	1-Acetilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino
442	1-Acetilpiperidin-4-ilo	Isobutilamino
443	1-Acetilpiperidin-4-ilo	Ciclopropilamino
444	4-Tetrahidropiranil	(R)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino
445	4-Tetrahidropiranil	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino
446	4-Tetrahidropiranilo	(S)-2-Hidroxi-1-metiletilamino
447	4-Tetrahidropiranilo	(S)-1-Hidroxi-2-metilpropilamino
448	4-Tetrahidropiranilo	1,1-Dimetil-2-hidroxi-2-etilamino
449	4-Tetrahidropiranilo	4-Tetrahidropiranilamino
450	1-Acetilpiperidin-4-ilo	1,1-Dimetil-2-hidroxi-2-etilamino
451	1-Acetilpiperidin-4-ilo	4-Tetrahidropiranilamino
452	1-Acetilpiperidin-4-ilo	(S)-1-Hidroxi-2-metilpropilamino
453	1-Acetilpiperidin-4-ilo	(S)-1,2-Dimetil-2-hidroxiopropilamino
454	4-Tetrahidropiranilo	trans-4-Hidroxiciclohexilamino
455	1-Acetilpiperidin-4-ilo	trans-4-Hidroxiciclohexilamino
456	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilo	trans-4-Hidroxiciclohexilamino
457	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino
458	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino
459	4-Tetrahidropiranilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino
460	1-Acetilpiperidin-4-ilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino
461	Isopropilo	1-Acetilpiperidin-4-ilamino
462	Isopropilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino
463	Isopropilo	1-(Isopropilosulfonil)piperidin-4-ilamino
464	Isopropilo	1-(Propilsulfonil)piperidin-4-ilamino
465	Isopropilo	1-(Butilsulfonil)piperidin-4-ilamino
466	Isopropilo	1-(Isobutiloxicarbonil)piperidin-4-ilamino
467	Isopropilo	1-butirilpiperidin-4-ilamino
468	Etilo	1-Acetilpiperidin-4-ilamino

469	Etilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino
470	Etilo	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilamino
471	Isopropilo	1-Etilcarbamoilpiperidin-4-ilamino
472	Isopropilo	1-Propilcarbamoilpiperidin-4-ilamino
473	Isopropilo	1-Isopropilcarbamoilpiperidin-4-ilamino
474	Isopropilo	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilamino
475	Isopropilo	1-Metoxicarbonilpiperidin-4-ilamino
476	Isopropilo	1-Etoxicarbonilpiperidin-4-ilamino
477	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino
478	1-Etanosulfonilpiperidin-4-ilo	Isopropilamino

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto base libre de estructura 415, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ejemplo	R ¹	R ²
415	Isopropilo	2-Hidroxi-2-metilpropilamino

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto base libre de estructura 417, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ejemplo	R ¹	R ²
417	1,2-Dimetil-2-hidroxipropilo	Isopropilamino

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto base libre de estructura 436, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ejemplo	R ¹	R ²
436	4-Tetrahidropiranilo	trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexilamino

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto base libre de estructura 460, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ejemplo	R ¹	R ²
460	1-Acetilpiperidin-4-ilo	1-Metanosulfonilpiperidin-4-ilamino

5 **6.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 **7.** El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un inhibidor de la MAP quinasa p38.

15 **8.** El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un agente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades dérmicas inflamatorias, enfermedades respiratorias inflamatorias, enfermedades ópticas inflamatorias, nefritis, hepatitis, enfermedades inflamatorias generalizadas, choque, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardíacas isquémicas, osteoporosis, esclerosis múltiple, diabetes, tumores malignos, caquexia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, esclerosis arterial, síndrome de coagulación intravascular diseminada, enfermedades de rechazo e injerto contra anfitrión por trasplante de órganos.

20 **9.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en artritis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades dérmicas inflamatorias, enfermedades respiratorias inflamatorias, enfermedades ópticas inflamatorias, nefritis, hepatitis, enfermedades inflamatorias generalizadas, choque, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardíacas isquémicas, osteoporosis, esclerosis múltiple, diabetes, tumores malignos, caquexia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, esclerosis arterial, síndrome de coagulación intravascular diseminada, enfermedades de rechazo e injerto contra anfitrión por trasplante de órganos.

25