



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 701**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4164 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 233/66 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07847664 .5**
96 Fecha de presentación : **03.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2101762**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Nuevos 2-imidazoles como ligandos para receptores asociados a aminos trazas.**

30 Prioridad: **13.12.2006 EP 06126005**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Galley, Guido;**
Groecke Zbinden, Katrin;
Norcross, Roger y
Stalder, Henri

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

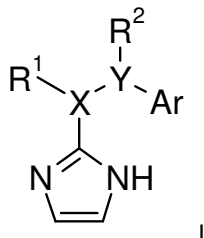
ES 2 364 701 T3

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

Nuevos 2-imidazoles como ligandos para receptores asociados a aminos trazas

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I



en la que

- 10 X-R¹ es -CH₂- e
 Y-R² es -CH(alcoxi C₁-C₇)-, -CH(alquilo C₁-C₇)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -CH₂-;
 o
 X-R¹ es -NH- e
 Y-R² es -CH(alquilo C₁-C₇)- o -CH₂-;
 15 Ar es fenilo o naftilo, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alcoxi C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ o por alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno;

20 y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos neurológicos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, o los trastornos del sueño y del ritmo circadiano.

25 Compuestos similares para uso en el campo del SNC se han descrito en la DE 16 95 005 A1, WO 2006/107923, J. Heterocyclic Chem., vol. 10, no. 3, 1973, pages 391-394, Tetrahedron Letters, vol. 31, no. 40, 1990, 5779-5780, EP086043, Biochem. Pharmacol., vol. 21, 1972, 3187-3192, Pharmaco. Exp. Therap., vol. 292, no. 3, 2000, 1135-1145, Arzneimittelforschung, Drug Research, 29-35, ISSN:0004-4172, Journal of Heterocyclic chemistry, 607-610, ISSN: 0022-152X, J. Med. Chem., vol. 29, 1986, 1577-1586, JP 6268356, 1994. El uso de estos compuestos, aquí descritos, no se cita en la presente solicitud.

30 Algunos de los compuestos conocidos se describen por ejemplo en las referencias que se mencionan a continuación o forman parte de bibliotecas químicas públicas.

- 35 A: clorhidrato del 2-fenetil-1H-imidazol (CAS 84694-97-3)
 B: clorhidrato del 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-imidazol (CAS 43111-25-7)
 C: clorhidrato del 2-(2-cloro-fenoximetil)-1H-imidazol (CAS 29786-72-9)
 D: 2-(2,3-dicloro-fenoximetil)-1H-imidazol (CAS 87477-48-3)
 E: bencil-(1H-imidazol-2-il)-amina (CAS 14700-66-4)
 F: (4-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina (CAS 21714-30-7)
 40 G: (2-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina (CAS 21722-18-9)

La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes.

45 Además, todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I están comprendidas dentro de la presente invención.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I tienen buena afinidad con los receptores asociados a las aminos trazas (TAAR), en especial con el TAAR1.

50 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos neurológicos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, o los trastornos del sueño y del ritmo circadiano.

55 Las aminos biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan papeles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje así como

su degradación o su reabsorción después de la liberación son procesos estrechamente regulados. Se sabe que el desequilibrio del nivel de las aminas biogénicas provoca alteraciones de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Un segundo grupo de compuestos amina endógena, también llamados aminas trazas (TA) se solapa significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo tocante a la estructura, el metabolismo y la localización subcelular. Las TA incluyen a la p-tiramina, β -feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos en niveles por general inferiores a los niveles de las aminas biogénicas clásicas [6].

Su desregulación se ha asociado con varias enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la depresión [7] y con otros estados patológicos, por ejemplo el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el dolor de cabeza de tipo migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de ingestión de comida [8,9].

A largo plazo, se ha lanzado solamente la hipótesis de que existen los receptores específicos de las TA sobre la base de los sitios de fijación de las TA de alta afinidad y anatómicamente discretos en el SNC de los humanos y de otros mamíferos [10,11]. Por consiguiente, se cree que los efectos farmacológicos de las TA están mediados por el mecanismo bien conocido de las aminas biogénicas clásicas, ya sea disparando su liberación, ya sea inhibiendo su reabsorción, ya sea reaccionando de forma cruzadas con sus sistemas receptores [9,12,13]. Este punto de vista ha cambiado significativamente a raíz de la reciente identificación de diversos miembros de un nuevo grupo de GPCR, los receptores asociados a las aminas trazas (TAAR) [7,14]. Existen 9 genes de TAAR en los humanos (incluidos 3 pseudogenes) y 16 genes en los ratones (incluido 1 pseudogén). Los genes TAAR no contienen intrones (con una sola excepción, el TAAR2 contiene 1 intrón) y están localizados uno junto al otro en el mismo segmento cromosómico. La relación filogénica de los genes de receptor, con arreglo a la comparación de similaridad de farmacóforo GPCR en profundidad, y los datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subgrupos distintos [7,14]. El TAAR1 pertenece a un primer subgrupo de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TA activan al TAAR1 a través del Gas. Se ha constatado que la desregulación de las TA contribuye a la etiología de varias enfermedades, por ejemplo la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, el dolor de cabeza de tipo migraña, los trastornos de ingestión de comida, los trastornos metabólicos y por ello los ligandos TAAR1 tienen un alto potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

Existe, pues, un amplio interés en incrementar los conocimientos sobre los receptores asociados con las aminas trazas.

Referencias empleadas:

- 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H., Neurotransmitters, en: Fundamental Neuroscience (2^a ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., coord.), pp. 193-234, Academic Press, 1999;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J., Research and treatment approaches to depression; Nat. Rev. Neurosci. 2, 343-351, 2001;
- 3 Carlsson, A. y col., Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizofrenia: new evidence; Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237-260, 2001;
- 4 Tuite, P. y Riss, J., Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease; Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335-1352, 2003;
- 5 Castellanos, F.X. y Tannock, R., Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endo-phenotypes; Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628, 2002;
- 6 Usdin, E, and Sandler, M, eds. (1984), Trace Amines and the Brain, Dekker;
- 7 Lindemann, L. y Hoener, M., A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family; Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274-281, 2005;
- 8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P., Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact, Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90-97, 2003;
- 9 Premont, R.T. y col., Following the trace of elusive amines; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 9474-9475, 2001;
- 10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F., A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain; Prog. Brain Res. 106, 285-291, 1995;
- 11 McCormack, J.K. y col., Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system; J. Neurosci. 6, 94-101, 1986;
- 12 Dyck, L.E., Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor; Life Sci. 44, 1149-1156, 1989;
- 13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X., Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindole binding; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210, 1988;
- 14 Lindemann, L. y col., Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors; Genomics 85, 372-385, 2005.

Objetos de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos neurológicos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de

consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, o los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y medicamentos a base de un compuesto de conformidad con el invento.

5 La indicación preferida utilizando los compuestos de la presente invención es el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

Tal como se emplea aquí, el término alquilo indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

10 Tal como se emplea aquí, el término alcoxi indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

15 Tal como se emplea aquí, el término alquilo sustituido por halógeno indica un grupo de alquilo como se ha definido antes en donde por lo menos un átomo de hidrógeno se sustituye por halógeno, por ejemplo CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

20 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

25 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que X-R^1 es CH_2 . Tales compuestos son:
2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1H-imidazol o
2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1H-imidazol.

Son también preferidos los compuestos, en los que X-R^1 es NH, por ejemplo los compuestos siguientes:

30 (3-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
(3,4-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
(2,3-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-etil)-amina
(1H-imidazol-2-il)-(3-metil-bencil)-amina
35 (3-fluor-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-o-tolil-etil)-amina
(RS)-[1-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-(1H-imidazol-2-il)-amina
(1H-imidazol-2-il)-naftalen-2-ilmetil-amina o
(RS)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-(1H-imidazol-2-il)-amina.

40 Son también preferidos los compuestos, en los que Y-R^2 es CH_2 , por ejemplo los compuestos siguientes:

(3-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
(3,4-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
(2,3-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina
45 (1H-imidazol-2-il)-(3-metil-bencil)-amina
(3-fluor-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina o
(1H-imidazol-2-il)-naftalen-2-ilmetil-amina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula 1, en la que Y-R^2 es $-\text{CH}$ (alquilo inferior) o $-\text{CH}$ (alcoxi inferior), por ejemplo los compuestos siguientes:

50 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1H-imidazol
(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-etil)-amina
(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-propil)-amina
(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-o-tolil-etil)-amina
55 (RS)-[1-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-(1H-imidazol-2-il)-amina o
(RS)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-(1H-imidazol-2-il)-amina.

Otra forma adicional de la invención son los compuestos de la fórmula 1, en los que Y-R^2 es $-\text{O}-$, por ejemplo el compuesto siguiente:

60 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1H-imidazol.

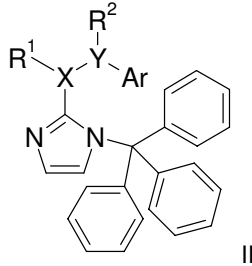
Otra forma adicional de la invención son los compuestos de la fórmula 1, en los que Y-R^2 es $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2$, por ejemplo los compuestos siguientes:

65 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1H-imidazol
2-(2,3-dicloro-bencenosulfanilmetil)-1H-imidazol o

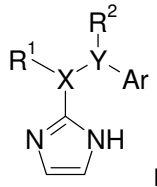
2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos que se describen a continuación, dicho proceso consiste en:

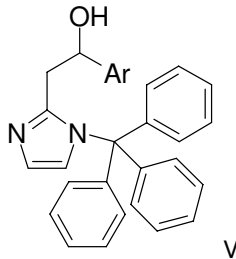
5 a) desproteger un compuesto de la fórmula



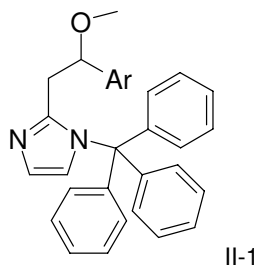
para obtener un compuesto de la fórmula



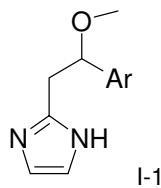
10 en la que las definiciones son las que se han descrito antes o
b) alquilar un compuesto de la fórmula



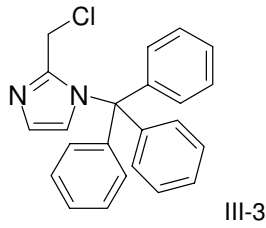
para obtener un compuesto de la fórmula



y desprotegerlo con arreglo al paso a) para obtener un compuesto de la fórmula



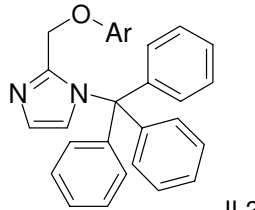
15 en la que Ar tiene el significado definido anteriormente, o
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



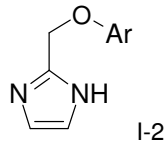
y un compuesto de la fórmula
ArOH
para obtener un compuesto de la fórmula

IV-2

5

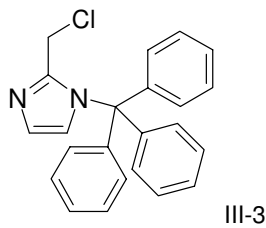


y desprotegerlo con arreglo al paso a) para obtener un compuesto de la fórmula



en la que Ar tiene el significado definido anteriormente; o
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

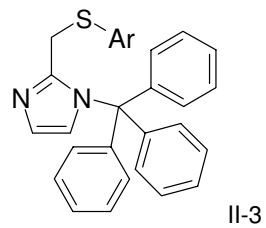
10



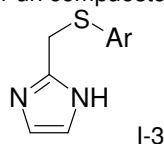
y un compuesto de la fórmula
ArSH
para obtener un compuesto de la fórmula

IV-3

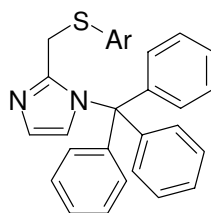
15



y desprotegerlo con arreglo al paso a) para obtener un compuesto de la fórmula

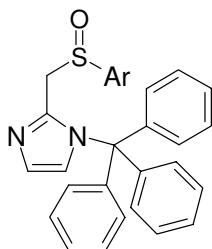


en la que Ar tiene el significado definido anteriormente; o
e) oxidar un compuesto de la fórmula

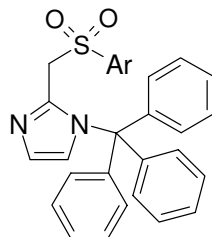


II-3

para obtener compuestos de la fórmulas

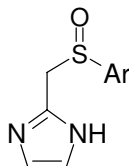


II-4 o

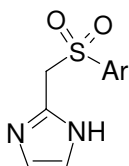


II-5

y desprotegerlos con arreglo al paso a) para obtener compuestos de las fórmulas



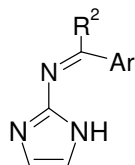
I-4 o



I-5

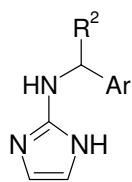
5

en las que Ar tiene el significado definido anteriormente; o
f) reducir un compuesto de la fórmula



VI

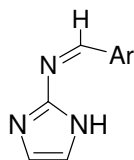
para obtener un compuesto de la fórmula



I-6

10

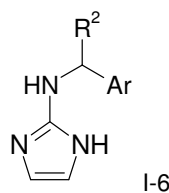
en la que R² es hidrógeno o alquilo inferior y las demás definiciones tienen los significados definidos anteriormente; o
g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



VI-1

15

con un compuesto de la fórmula R²MgHal, en la que Hal y Ar tienen los significados definidos anteriormente,
para obtener un compuesto de la fórmula

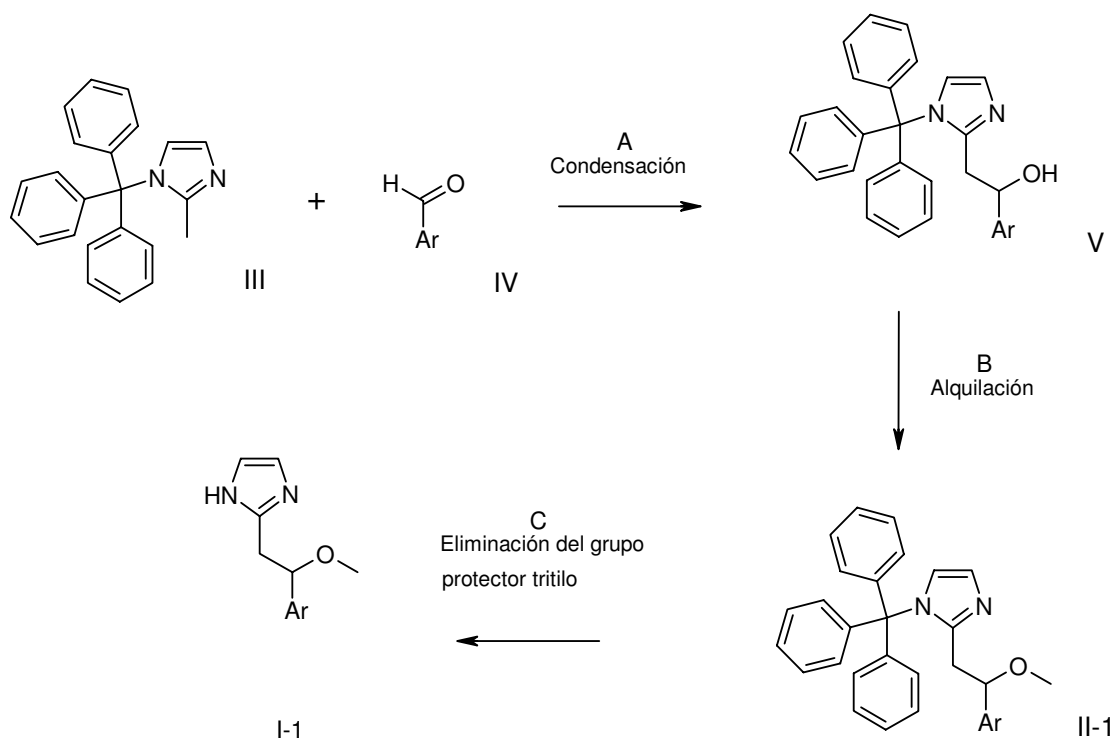


en la que R² es alquilo inferior y las demás definiciones tienen los significados definidos anteriormente; y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes del proceso recién descritas y a los siguientes esquemas 1 - 5. Los materiales de partida son productos comerciales o son compuestos ya conocidos de la bibliografía química o que pueden obtenerse con arreglo a métodos bien conocidos de la técnica.

PROCEDIMIENTO A

- 10 Síntesis de compuestos con engarce C-C
Esquema 1



- 15 Paso A: La condensación del 2-metil-1-tritilimidazol (III) puede efectuarse desprotonando en primer lugar el 2-metil-1-tritilimidazol con una base del tipo n-BuLi, sec-BuLi, t-BuLi o fenil-litio, opcionalmente en presencia de una amina quelante, del tipo tetrametil-etilenodiamina o pentametil-dietileno-triamina, en un disolvente del tipo THF o éter de dietilo, a una temperatura entre -78 °C y -40 °C durante 1 – 8 h y después haciendo reaccionar el anión en el mismo disolvente con un aldehído apropiado (IV) a una temperatura entre -78 °C y t.amb. durante 2 – 24 h.

- 20 Las condiciones preferidas son la desprotonación con n-BuLi en presencia de pentametil-dietileno-triamina en THF a -78 °C durante 6 h, y después la reacción con el compuesto IV a -78 °C -> t.amb. durante una noche.

- 25 Paso B: La alquilación del alcohol (V) puede efectuarse por desprotonación del grupo hidroxilo con una base del tipo NaH, KH, n-BuLi, KOtBu, KOH o NaOH y KOH acuosos en presencia de un catalizador de transferencia de fases (sales de tetraalquilamonio) en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, la DMF, el DMSO, tolueno o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura entre -78 °C y t.amb. durante 30 min – 2 h y posterior adición de un haluro de alquilo.

- 30 Las condiciones preferidas son la desprotonación con NaH en THF a t.amb. durante 1 h y alquilación con un yoduro de alquilo a t.amb. durante una noche.

Paso C: La eliminación del grupo tritilo grupo para obtener un compuesto de la fórmula I-1 puede efectuarse con un ácido inorgánico, por ejemplo HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄, o un ácido orgánico del tipo CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o

ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O , a una temperatura entre 0 y 60°C .

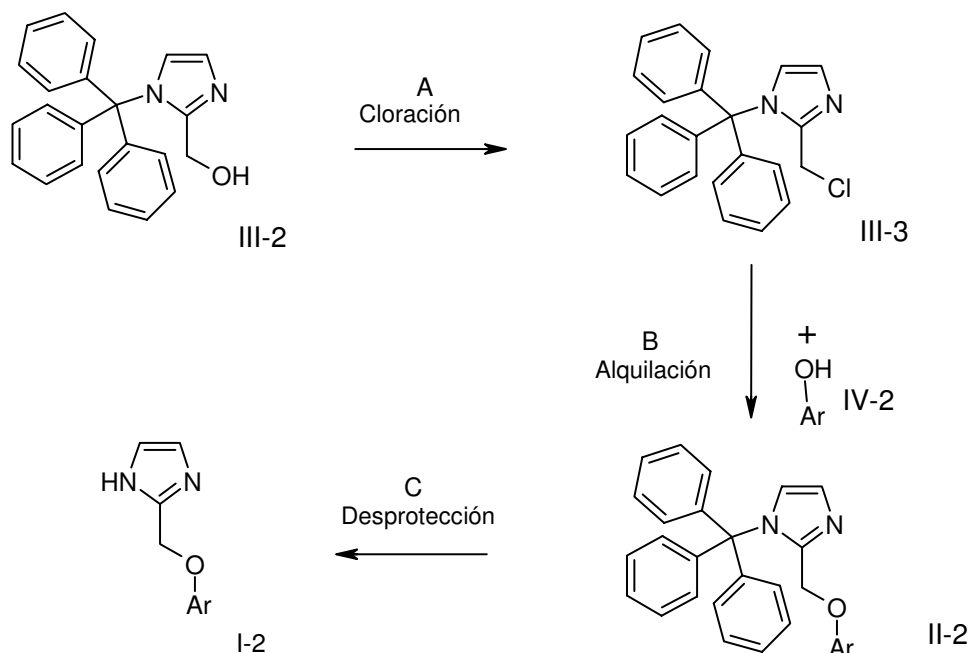
Las condiciones preferidas son HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1 -3 h.

5

PROCEDIMIENTO B

Síntesis de compuestos con engarce de C-O

Esquema 2



10 Paso A: La conversión del alcohol (III-2) en el correspondiente cloruro (III-3) puede efectuarse por tratamiento con cloruro de tionilo, cloruro de para-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro cianúrico, CCl_4 /trifenil-fosfina, HCl acuoso o gaseoso y - si procede - en presencia de una base orgánica del tipo trietilamina o piridina, en un disolvente por ejemplo tolueno, benceno, diclorometano, cloroformo, dioxano, THF o éter de dietilo, a una temperatura entre 0°C y 50°C durante 1 - 6 h.

15 Las condiciones preferidas son el tratamiento con cloruro de tionilo en presencia de trietilamina en tolueno a 0°C durante 1 h.

20 Paso B: La alquilación del compuesto IV-2 con 2-clorometil-1-tritil-1H-imidazol (III-3) puede llevarse a cabo empleando una base del tipo K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , NaOH acuoso, KOH, LiOH, NaH, NaOMe, NaOEt o trietilamina, en un disolvente del tipo acetona, DMF, DMSO, acetonitrilo, tolueno, EtOH, MeOH y opcionalmente, si procede, un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo el bromuro de tetrabutilamonio o un aditivo del tipo éter corona, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro potásico, a una temperatura entre t.amb. y 120°C durante 1 - 24 h.

25 Las condiciones preferidas son K_2CO_3 en DMF a 80°C durante 5 h.

Paso C: La eliminación del grupo tritilo para obtener un compuesto de la fórmula I-2 puede efectuarse con un ácido mineral, por ejemplo el HCl, H_2SO_4 o H_3PO_4 o con un ácido orgánico, por ejemplo el CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o el ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O , a una temperatura entre 0 y 60°C .

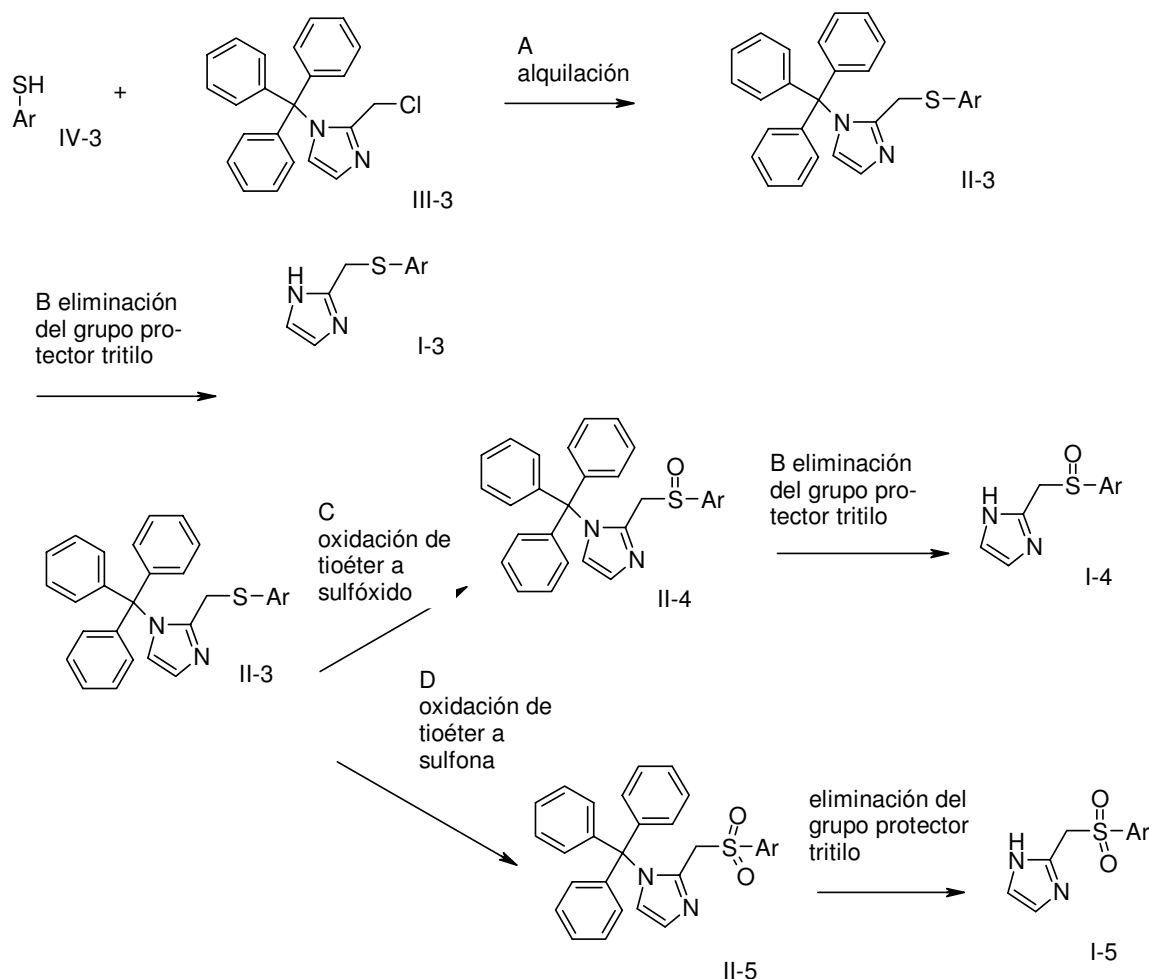
30

Las condiciones preferidas son HCl 2N en EtOH a reflujo durante 1 - 3 h.

PROCEDIMIENTO C

Síntesis de compuestos con engarce C-S

Esquema 3



Paso A: La alquilación del compuesto IV-3 con 2-clorometil-1-tritilo-1H-imidazol (III-3) puede efectuarse empleando una base del tipo K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , NaOH acuoso, KOH , LiOH , NaH , NaOMe , NaOEt o trietilamina en un disolvente del tipo acetona, DMF, DMSO, acetonitrilo, tolueno, EtOH o MeOH y opcionalmente, si procede, un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo el bromuro de tetrabutilamonio o un aditivo del tipo éter corona, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro potásico a una temperatura entre t.amb. y 120°C , durante 1 - 24 h.

Las condiciones preferidas son K_2CO_3 en DMF a 80°C durante 5 h.

Paso B: La eliminación del grupo tritilo de los compuestos de la fórmula II-3 puede efectuarse con un ácido inorgánico, por ejemplo con HCl , H_2SO_4 o H_3PO_4 o con un ácido orgánico, por ejemplo el CF_3COOH , CHCl_2COOH , HOAc o el ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , CHCl_3 , THF, MeOH, EtOH o H_2O , a una temperatura entre 0 y 60°C .

Las condiciones preferidas son HCl 3N en EtOH a reflujo durante 1 - 3 h.

Paso C: La oxidación del tioéter de la fórmula II-3 al sulfóxido correspondiente (II-4) puede efectuarse con oxidantes del tipo mCPBA, 2-yodóxibenzoato de isopropilo, Oxone o peryodato sódico, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, MeOH, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo.

Las condiciones preferidas son 1 equivalente de mCPBA en CH_2Cl_2 a 0°C - t.amb. durante 1 - 5 h.

Paso D: La oxidación de del tioéter de la fórmula II-3 a la sulfona correspondiente (II-5) puede efectuarse con oxidantes del tipo mCPBA, H_2O_2 u Oxone, en un disolvente del tipo CH_2Cl_2 , dicloroetano, tolueno, acetonitrilo, THF, acetona, MeOH, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo.

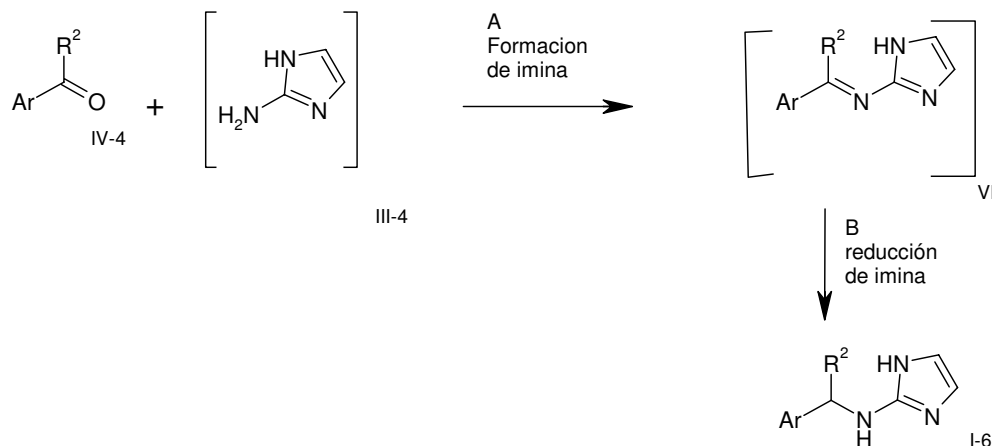
Las condiciones preferidas son 2 equivalentes de mCPBA en CH₂Cl₂ a 0°C – t.amb. durante 1 – 5 h.

PROCEDIMIENTO D

Síntesis de compuestos con engarce de N-C

5

Esquema 4



R² es hidrógeno o alquilo inferior.

10 Paso A: La formación de imina entre un aril-aldehído o una aril-cetona (IV-4) y el sulfato de 2-aminoimidazol (III-4) puede llevarse a cabo con ácidos de Lewis, por ejemplo el Ti(OiPr)₄ o ZnCl₂, en combinación con bases orgánicas del tipo trietilamina o etildisopropilamina, en disolventes orgánicos clorados, por ejemplo el diclorometano o 1,2-dicloroetano, a temperatura ambiente o a una temperatura más elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente.

15 En caso de utilizarse un aril-aldehído, las condiciones preferidas son Ti(OiPr)₄ y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente durante unas 16 h. En caso de utilizarse una aril-cetona, las condiciones preferidas son Ti(OiPr)₄ y trietilamina en 1,2-dicloroetano a reflujo durante unas 16 h.

20 Paso B: La reducción de la imina para obtener la correspondiente amina de la fórmula I-6 puede efectuarse empleando un agente reductor del tipo hidruro metálico, por ejemplo el borhidruro sódico, en un disolvente alcohólico, por ejemplo etanol o metanol, o empleando un agente reductor de tipo hidruro metálico, por ejemplo el borhidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente etéreo, por ejemplo el éter de dietilo, el dioxano o el tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o a una temperatura más elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente.

25

Las condiciones preferidas son borhidruro sódico en etanol a temperatura ambiente durante unas 2-4 h.

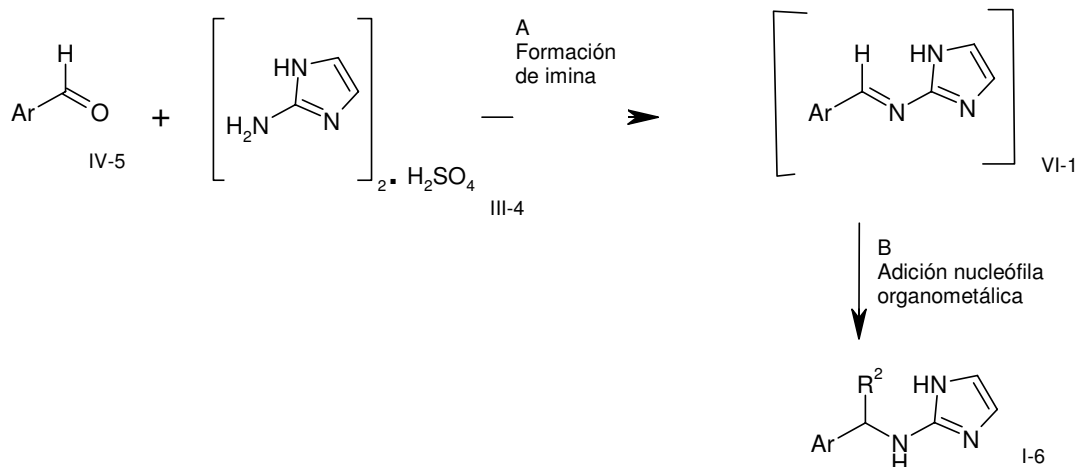
PROCEDIMIENTO E

Síntesis alternativa de compuestos con engarce de N-C

30

35

Esquema 5



R² es alquilo inferior.

5 Paso A: La formación de la imina entre un aril-aldehído (IV-5) y el sulfato de 2-aminoimidazol (III-4) puede llevarse a cabo con ácidos de Lewis del tipo Ti(OiPr)₄ o ZnCl₂ en combinación con bases orgánicas, del tipo trietilamina o etildisopropilamina, en disolventes orgánicos clorados, del tipo diclorometano o 1,2-dicloroetano, a temperatura ambiente o a una temperatura más elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Las condiciones preferidas son Ti(OiPr)₄ y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente durante unas 16 h.

15 Paso B: La adición nucleófila de una agente organometálico a una imina para obtener un compuesto amina de la fórmula I-6 puede llevarse a cabo empleando un reactivo de Grignard o un reactivo organo-litio en presencia de un catalizador de tipo ácido de Lewis, por ejemplo el triflato de escandio, en un disolvente etéreo del tipo éter de dietilo, dioxano o tetrahidrofurano, o un disolvente hidrocarburo del tipo tolueno, a temperatura ambiente o a una temperatura más elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente.

Las condiciones preferidas son bromuro de alquil-magnesio y triflato de escandio en una mezcla de éter y tolueno a temperatura ambiente durante unas 2 h.

20 Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos y compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, mediante el oportuno procedimiento de separación o purificación por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o de alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento podrán deducirse tomando como referencia las obtenciones y ejemplos que se describen a continuación. Sin embargo, es obvio que puede aplicarse cualquier otro procedimiento adecuado de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse aplicando una HPLC quiral.

30 Salas de compuestos de la fórmula I

Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido. La conversión se lleva a cabo por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y similares. La base libre se disuelve por ejemplo en un disolvente orgánico inerte, tal como el éter de dietilo, el acetato de etilo, el cloroformo, el etanol o el metanol y similares, y se añade el ácido disuelto en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución empleando un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base apropiada, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco o similares.

45 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas trazas (TAAR), en especial con el TAAR1.

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se indican a continuación.

Materiales y métodos

Construcción de plásmidos de expresión de los TAAR y líneas celulares transfectadas de modo estable

5 Para la construcción de los plásmidos de expresión se amplifican las secuencias que codifican al TAAR1 humano, de rata y de ratón, a partir de un DNA genómico esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. [14]. Se emplea el sistema PCR llamado Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM Mg²⁺ y se clonan los productos purificados de la PCR en un vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones de uso del fabricante. Se subclonan los productos de la PCR en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verifica la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en las líneas celulares.

15 Se cultivan células HEK293 (ATCC nº CRL-1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de modo estable se transfectan las células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias de clonación del TAAR (descritas antes) con lipofectamina 2000 (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones de uso del fabricante y 24 h después de la transfección se suplementa el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de unos 10 d se aíslan los clones, se expanden y se ensaya su capacidad de respuesta a las aminas trazas (todos los compuestos se adquieren a Sigma) con el sistema llamado cAMP Biotrak Enzyme Immunoassay (EIA) System (Amersham) al que sigue un procedimiento EIA de no acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas celulares monoclonales, que poseen una EC₅₀ estable durante un período de ensayo de 15 pasajes, se emplean en los estudios posteriores.

25 Preparación de membrana y fijación de radioligando

Las células en confluencia se enjuagan con solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, sin Ca²⁺ ni Mg²⁺, que contiene 10 mM EDTA y se centrifugan a 4°C y 1000 rpm durante 5 min. A continuación se lava el culote dos veces con solución salina tamponada con fosfato, enfriada con hielo, se congela inmediatamente el culote celular por inmersión en nitrógeno líquido y se almacena a -80°C hasta el momento de su utilización. Luego se suspende el culote celular en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4, que contiene 10 mM EDTA, y se homogeneiza en un Polytron (PT 3000, Kinematica) a 10.000 rpm durante 10 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4 °C durante 30 min y se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene 0,1 mM EDTA (tampón A), y se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4 °C durante 30 min, se suspende de nuevo el culote en 20 ml de tampón A, y se homogeneiza en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s. Se determina la concentración de proteínas por el método de Pierce (Rockford, IL). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4 °C durante 10 min, se suspende de nuevo en HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0, que incluye MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ g de proteína por ml y (2 mM) (tampón B) a 200 homogeneizado en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s.

40 El ensayo de fijación se realiza a 4 °C en un volumen final de 1 ml y con un período de incubación de 30 min. Se emplea el radioligando [H³]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina en una concentración igual al valor calculado de K_d de 60 nM para obtener una unión del orden del 0,1 % de la concentración total de radioligando añadido, y una fijación específica que representa del 70 al 80 % de la fijación total. La fijación no específica se define como la cantidad de la [H³]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina fijada en presencia del ligando apropiado sin marcar (10 µM). Se ensayan los ligandos competidores en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM – 30 µM). La concentración final de sulfóxido de dimetilo concentración en el ensayo es del 2% y no afecta la fijación del radioligando. Cada ensayo se realiza por duplicado. Todas las incubaciones se terminan por filtración rápida a través de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y placas de vidrio GF/C, preimpregnadas por lo menos durante 2 h en polietilenimina del 0,3% y empleando un colector de células del tipo Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Después se lavan los tubos y los filtros 3 veces con 1 ml de partes alícuotas del tampón B frío. No se secan los filtros, se impregnan en de Ultima gold (45 µl/hoyo, Packard Instrument Company) y se determina la radiactividad fijada en un contador de centelleo del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

55 Los compuestos preferidos presentan un valor K_i (µM) en ratón sobre el TAAR1 situados en el intervalo de K_i < 1,0 µM tal como se indica en la tabla siguiente.

Ejemplo	K _i (µM) ratón	Ejemplo	K _i (µM) ratón
1	0,78	16	0,98
3	0,14	21	0,81
6	0,86	22	0,076
7	0,47	24	0,67
8	0,18	29	0,24
9	0,46	B	0,59
11	0,94	D	0,41

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse 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 con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como vehículos la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo, normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y similares. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similitípicos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además 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 también descritos a continuación, así como un proceso para su fabricación, dicho proceso consiste en incorporar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales, a una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen a los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustarse, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis individual o dividirse en subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	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

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50 °C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	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

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.

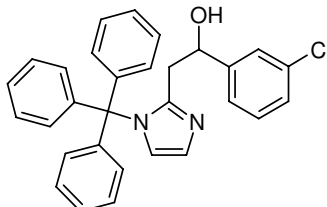
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Parte experimental

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero con ellos no se pretende limitar su alcance.

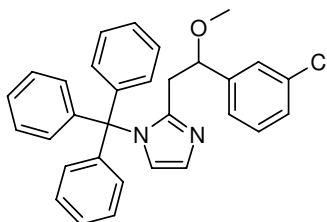
Ejemplo 1

- 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1H-imidazol
a) 1-(3-cloro-fenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-etanol



- 10 A una solución agitada y enfriada (-78°C, acetona/baño de hielo seco) del 2-metil-1-tritilimidazol (1 g; CAS 23593-68-2) en THF (15 ml) se le añade en atmósfera de argón la pentametildietileno-triamina (0,64 ml). Después se añade por goteo una solución de n-BuLi (2,0 ml; 1,6 M en hexanos) durante un período de 10 min. La mezcla reaccionante se convierte pronto en una suspensión compacta de color rojo oscuro. Se agita la mezcla a una temperatura entre -40°C y -50°C durante 6 h. Después de enfriar de nuevo a -78°C se añade por goteo una solución de 3-clorobenzaldehído (0,86 g) en THF (5 ml) durante 5 min. Se agita la mezcla durante una noche, calentando lentamente a t.amb. Se diluye la solución transparente amarilla con EtOAc (30 ml) y se lava con H₂O. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente de CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 92:8), obteniéndose el 1-(3-cloro-fenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-etanol (1,04 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM (ISP) = 243,3 ([Trt]⁺).

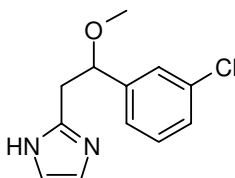
- b) 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1-tritil-1H-imidazol



- 25 A una solución agitada del 1-(3-cloro-fenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)-etanol (0,34 g) a t.amb. en THF (5 ml) se le añade en atmósfera de argón en una porción el NaH (33 mg; dispersión al 55 % en aceite mineral). Después de agitar a t.amb. durante 1 h se añade el MeI (0,07 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante 17 h.

- 30 Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con H₂O. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se aísla el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano -> ciclohexano/EtOAc 1:1), obteniéndose el 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1-tritil-1H-imidazol (0,25 g) en forma de sólido amorfo de color ligeramente amarillo. EM = 479,0 ([M+H]⁺).

- c) 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1H-imidazol

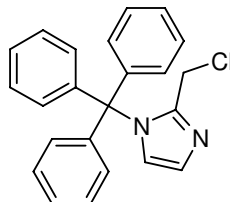


- 35 A una suspensión agitada del 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1-tritil-1H-imidazol (0,24 g) a t.amb. en etanol (2 ml) se le añade en atmósfera de argón HCl 2 N (3 ml). Se calienta a mezcla a reflujo. Se continúa la agitación durante 3 h. Se enfría a mezcla a t.amb. y se concentra, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo. Se recoge este en H₂O y se ajusta a pH = 12 por adición de NaOH 4 N. Se extrae el producto con CH₂Cl₂/MeOH 4:1. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de

columna (gel de sílice; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), obteniéndose el 2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1H-imidazol (0,11 mg) en forma de goma ligeramente amarilla. EM = 237,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

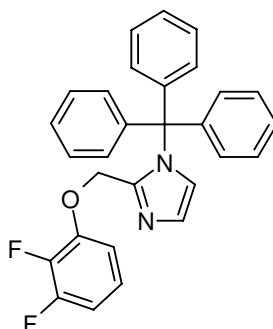
Ejemplo 2

- 5 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1H-imidazol
a) 2-clorometil-1-tritil-1H-imidazol

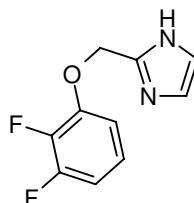


- 10 Se enfría una suspensión de (1-tritil-1H-imidazol-2-il)-metanol (9,92 g; CAS 102152-03-4) en tolueno (160 ml) en atmósfera de argón a 0°C y se trata con trietilamina (8,1 ml). Después se le añade por goteo el cloruro de tionilo (2,96 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, a continuación se trata con 500 ml de H_2O enfriada con hielo. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H_2O , se seca con MgSO_4 y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5), obteniéndose el 2-clorometil-1-tritil-1H-imidazol (2,73 g) en forma de sólido blanco mate. EM = 359,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

- 15 b) 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1-tritil-1H-imidazol



- 20 A una solución agitada de 2,3-difluorfenol (109 mg) a t.amb. en DMF (5 ml) se le añaden en atmósfera de argón el 2-clorometil-1-tritil-1H-imidazol (200 mg) y carbonato potásico (193 mg). Se calienta a mezcla a 80°C y se continúa la agitación durante una noche. Se enfría la suspensión marrón a t.amb., se diluye con EtOAc y se lava con NaOH 1 N. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O y salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: ciclohexano \rightarrow ciclohexano/EtOAc 55:45), obteniéndose el 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1-tritil-1H-imidazol (240 mg) en forma de goma ligeramente amarilla. EM (ISP) = 453,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
- 25 c) 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1H-imidazol

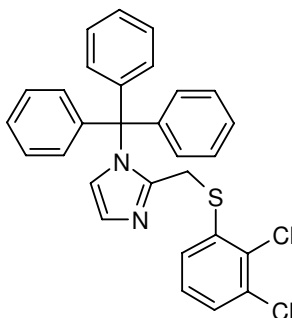


- 30 A una suspensión agitada del 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1-tritil-1H-imidazol (230 mg) a t.amb. en etanol (2 ml) se le añade en atmósfera de argón HCl 2 N (3 ml). Se calienta a mezcla a reflujo y se continúa la agitación durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra, obteniéndose un sólido blanco mate. Se recoge este en una solución acuosa sat. de Na_2CO_3 y se extrae con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), obteniéndose el 2-(2,3-difluor-fenoximetil)-1H-imidazol (108 mg) en forma de sólido blanco mate. EM = 210,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ejemplo 3

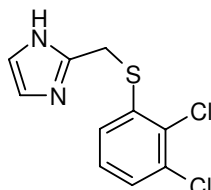
- 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1H-imidazol

a) 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1-tritil-1-imidazol



De modo similar al descrito en el ejemplo 2.b se hace reaccionar el 2-clorometil-1-tritil-1H-imidazol con el 2,3-diclorobencenotiol, obteniéndose el 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1-tritil-1-imidazol. Sólido blanco mate. EM (ISP) = 243,3 ([Trt]⁺).

b) 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1H-imidazol

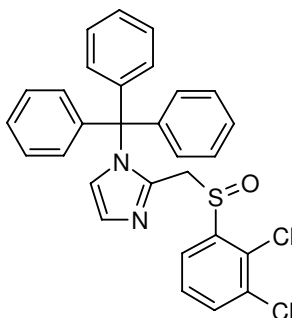


Se trata una solución del 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1-tritil-1-imidazol (100 mg) en EtOH (4 ml) con HCl 3N (4 ml) y se calienta a 100°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se recoge en agua. Se basicifica la solución por adición de K₂CO₃ y se extrae con CH₂Cl₂/MeOH 4:1. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 95:5), obteniéndose el 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1H-imidazol (48 mg) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 4

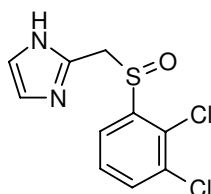
2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol

a) 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1-tritil-1H-imidazol



Se enfría a 0°C una solución de 2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1-tritil-1-imidazol (260 mg; ejemplo 3.a) en CH₂Cl₂/MeOH y se trata en atmósfera de argón con ácido meta-cloroperbenzoico (89 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 20 h, después se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con NaOH 1N. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, obteniéndose el 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1-tritil-1H-imidazol (204 mg) en forma de sólido blanco. EM = 517,3 ([M+H]⁺).

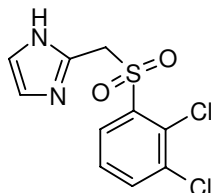
b) 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol



De modo similar al descrito en el ejemplo 3.b se convierte el 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1-tritil-1H-imidazol en el 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol. Sólido blanco. EM = 275,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 5

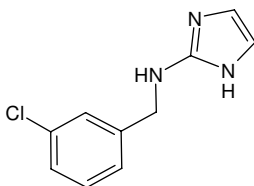
5 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol



10 Se enfría a 0°C una solución de 2-(2,3-dicloro-fenilsulfonilmetil)-1-tritil-1-imidazol (260 mg; ejemplo 3.a) en $CH_2Cl_2/MeOH$ y se trata en atmósfera de argón con ácido meta-cloroperbenzoico (448 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 días, después se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con NaOH 1N. Se seca la fase orgánica con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna, obteniéndose el 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol (6 mg) en forma de sólido blanco. EM (ISP) = 291,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 6

15 (3-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

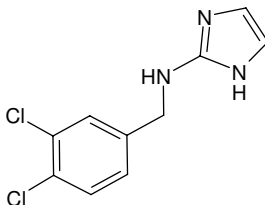


20 A una solución de 3-clorobenzaldehído (0,16 ml, 1,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden sucesivamente el sulfato de 2-aminoimidazol (0,19 g, 0,7 mmoles), el ortotitanato de tetraisopropilo (0,51 ml, 1,7 mmoles) y la trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra con vacío. Se recoge el residuo en etanol (5 ml) y después se le añade el borhidruro sódico (54 mg, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se interrumpe la reacción por adición de agua. Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min más, esta se filtra y se lava la torta del filtro con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano de 0:100 a 10:90), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (87 mg, 30%); EM (ISP) = 208,7 ($[M+H]^+$).

De modo similar al ejemplo 6 se obtienen:

Ejemplo 7

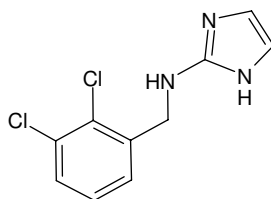
30 (3,4-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina



A partir del 3,4-diclorobenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 246,1 ($[^{37}Cl]M+H^+$), 244,1 ($[^{37}Cl,^{35}Cl]M+H^+$), 242,1 ($[^{35}Cl]M+H^+$).

Ejemplo 8

(2,3-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

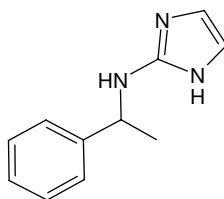


A partir del 2,3-diclorobenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 246,1 ($[[\text{Cl}^{37}, \text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 244,1 ($[[\text{Cl}^{37}, \text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 242,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

5

Ejemplo 9

(RS)-(1H-imidazol-2-yl)-(1-fenil-etil)-amina



A una solución de acetofenona (0,19 ml, 1,63 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añaden sucesivamente el sulfato de 2-aminoimidazol (0,22 g, 0,84 mmoles), ortotitanato de tetraisopropilo (0,60 ml, 2,05 mmoles) y trietilamina (0,23 ml, 1,66 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90 °C durante 6 h y después se concentra con vacío. Se recoge el residuo en etanol (5 ml) y después se le añade el borhidruro sódico (64 mg, 1,69 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas y se interrumpe la reacción por adición de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min más, se filtra y se lava la torta del filtro con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano de 0:100 a 10:90), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón (30 mg, 10%); EM (ISP) = 188,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

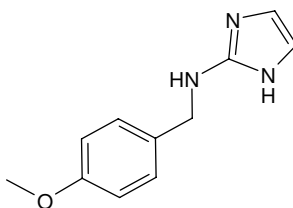
15

De modo similar al ejemplo 6 se obtienen:

20

Ejemplo 10

(1H-imidazol-2-yl)-(4-metoxi-bencil)-amina

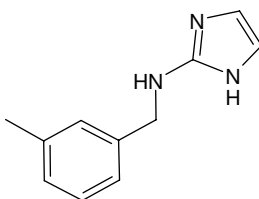


A partir del 4-metoxibenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 204,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 11

(1H-imidazol-2-yl)-(3-metil-bencil)-amina



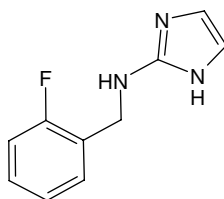
30

A partir del 3-metilbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 188,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 12

(2-fluor-bencil)-(1H-imidazol-2-yl)-amina

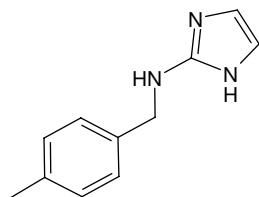
35



A partir del 2-fluorbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 192,3 ([M+H]⁺).

5 **Ejemplo 13**

(1H-imidazol-2-il)-(4-metil-bencil)-amina

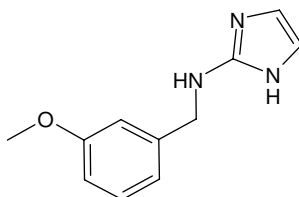


A partir del 4-metilbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 188,4 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 14

(1H-imidazol-2-il)-(3-metoxi-bencil)-amina

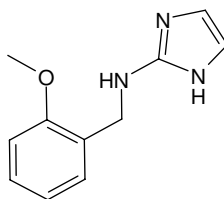


A partir del 3-metoxibenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 204,1 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 15

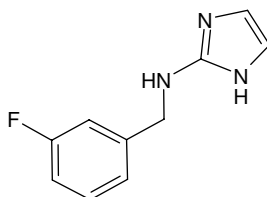
(1H-imidazol-2-il)-(2-metoxi-bencil)-amina



20 A partir del 2-metoxibenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 204,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16

(3-fluor-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

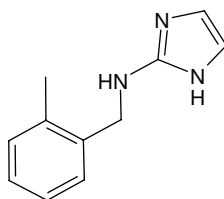


25

A partir del 3-fluorbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 192,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

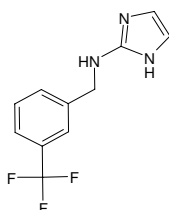
(1H-imidazol-2-il)-(2-metil-bencil)-amina



- 5 A partir del 2-metilbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 188,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

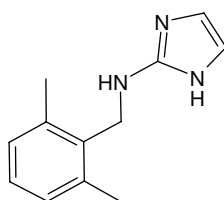
(1H-imidazol-2-il)-(3-trifluorometil-bencil)-amina



- 10 A partir del 3-(trifluorometil)benzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 242,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

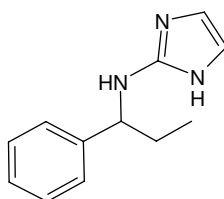
- 15 (2,6-dimetil-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina



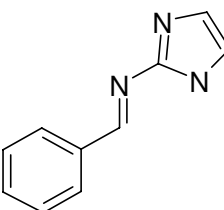
A partir del 2,6-dimetilbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 202,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20

(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-propil)-amina



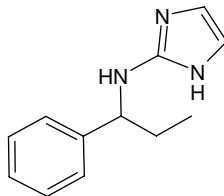
a) (1H-imidazol-2-il)-[1-fenil-met-(E)-ilideno]-amina



- 25 A una solución de benzaldehído (1,92 ml, 18,8 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añaden sucesivamente el sulfato de 2-aminoimidazol (3,77 g, 14,3 mmoles), ortotitanato de tetraisopropilo (6,83 ml, 23,3 mmoles) y trietilamina (3,90 ml, 2,81 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentra con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo y agua y se filtra la mezcla. Se separan las fases del

líquido filtrado y se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo, que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación (3,03 g, 95%); EM (ISP) = 172,1 ([M+H]⁺).

5 b) (RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-propil)-amina

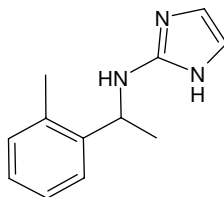


10 A una solución de la (1H-imidazol-2-il)-[1-fenil-met-(E)-ilideno]-amina (0,19 ml, 1,63 mmoles) en tolueno (6 ml) se le añade el triflato de escandio (59 mg, 0,12 mmoles). Después se le añade por goteo una solución etérea del bromuro de etilmagnesio (0,97 ml, 3 M, 2,91 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas y se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla dos veces con éter, se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano de 0:100 a 10:90), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón (67 mg, 29%); EM (ISP) = 202,4 ([M+H]⁺).

15 De modo similar al ejemplo 9 se obtienen:

Ejemplo 21

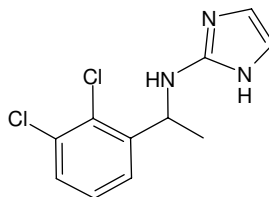
(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-o-tolil-etil)-amina



20 A partir de la 2-metil-acetofenona, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 202,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22

(RS)-[1-(2,3-dicloro-fenil)-etil]- (1H-imidazol-2-il)-amina



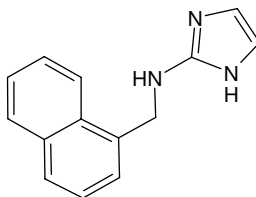
25 A partir de la 2,3-dicloro-acetofenona, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 260,1 ([³⁷Cl]⁺M+H), 258,0 ([³⁷Cl,³⁵Cl]⁺M+H), 256,2 ([³⁵Cl]⁺M+H).

De modo similar al ejemplo 6 se obtienen:

30

Ejemplo 23

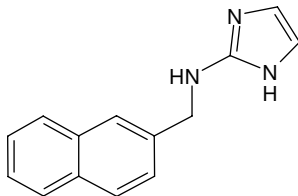
(1H-imidazol-2-il)-naftalen-1-ilmetil-amina



A partir del 1-naftaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 224,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 24

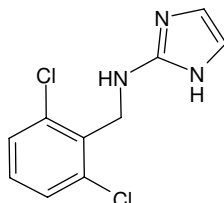
5 (1H-imidazol-2-il)-naftalen-2-ilmetil-amina



A partir del 2-naftaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 224,3 ($[M+H]^+$).

10 **Ejemplo 25**

(2,6-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

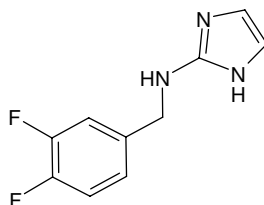


A partir del 2,6-diclorobenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 246,2 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 244,2 ($[^{37}\text{Cl},^{35}\text{Cl}]M+H^+$), 242,1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$).

15

Ejemplo 26

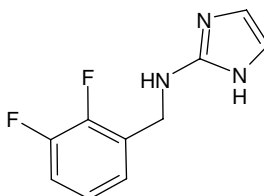
(3,4-difluor-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina



20 A partir del 3,4-difluorbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 210,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 27

(2,3-difluor-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

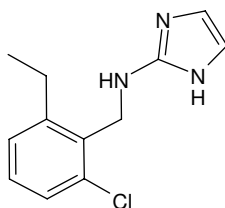


25

A partir del 2,3-difluorbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 210,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 28

30 (2-cloro-6-etil-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina



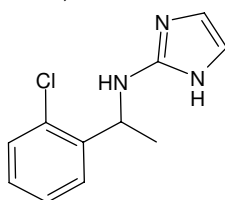
A partir del 2-cloro-6-etilbenzaldehído, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 238,0 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 236,1 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

5

De modo similar al ejemplo 9 se obtiene:

Ejemplo 29

(RS)-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-1H-imidazol-2-il)-amina



10

A partir de la 2-cloro-acetofenona, sulfato de 2-aminoimidazol, ortotitanato de tetraisopropilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con borhidruro sódico en etanol. EM (ISP) = 224,1 ($\{Cl^{37}\}M+H\}^+$), 222,2 ($\{Cl^{35}\}M+H\}^+$).

Ejemplos A - G

Aplicando procedimientos similares a los descritos anteriormente se obtienen además los compuestos siguientes como agonistas del TAAR1:

A: clorhidrato del 2-fenetil-1H-imidazol (CAS 84694-97-3)

B: clorhidrato del 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-imidazol (CAS 43111-25-7)

C: 2-(2-cloro-fenoximetil)-1H-imidazol clorhidrato de (CAS 29786-72-9)

D: 2-(2,3-dicloro-fenoximetil)-1H-imidazol (CAS 87477-48-3)

E: bencil-(1H-imidazol-2-il)-amina (CAS 14700-66-4)

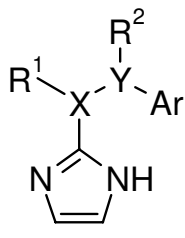
F: (4-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina (CAS 21714-30-7)

G: (2-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina (CAS 21722-18-9).

25

REIVINDICACIONES

1. El uso de compuestos de la fórmula



5 en la que

X-R¹ es -CH₂- e

Y-R² es -CH(alcoxi C₁-C₇)-, -CH(alquilo C₁-C₇)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -CH₂-;

o

X-R¹ es -NH- e

10 Y-R² es -CH(alquilo C₁-C₇)- o -CH₂-;

Ar es fenilo o naftilo, dichos anillos están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, alcoxi C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ o por alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno;

y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos neurológicos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, o los trastornos del sueño y del ritmo circadiano.

20

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, cuyos compuestos son:

2-[2-(3-cloro-fenil)-2-metoxi-etil]-1H-imidazol o

2-(2,3-dicloro-fenilsulfanilmetil)-1H-imidazol

(3-cloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

25 (3,4-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

(2,3-dicloro-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-etil)-amina

(1H-imidazol-2-il)-(3-metil-bencil)-amina

(3-fluor-bencil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

30 (RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-o-tolil-etil)-amina

(RS)-[1-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-(1H-imidazol-2-il)-amina

(1H-imidazol-2-il)-naftalen-2-ilmetil-amina

(RS)-(1-(2-cloro-fenil)etil)-(1H-imidazol-2-il)-amina

(RS)-(1H-imidazol-2-il)-(1-fenil-propil)-amina

35 2-(2,3-difluoro-fenoximetil)-1H-imidazol

2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol o

2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilmetil)-1H-imidazol.

40

3. Un medicamento que contiene uno o mas compuestos de fórmula I como se muestra en las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos neurológicos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, o los trastornos del sueño y del ritmo circadiano.

45

4. Un medicamento según la reivindicación 3 que contiene uno o más compuestos reivindicados en las reivindicaciones 1 y 2 para el tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).