



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 852**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**C07D 233/90** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725977 .8**  
96 Fecha de presentación : **12.06.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2040702**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Uso de derivados de imidazol que activan AMPK, proceso para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.**

30 Prioridad: **13.07.2006 FR 06 06415**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.11.2011**

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Moinet, Gérard;**  
**Marais, Dominique;**  
**Hallakou-Bozec, Sophie y**  
**Charon, Christine**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 367 852 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

Uso de derivados de imidazol que activan AMPK, proceso para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 La presente invención se relaciona con el uso de derivados de imidazol como activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), para la prevención de o tratamiento de patologías, tales como diabetes, síndrome metabólico y obesidad. La invención también se relaciona con procesos para la preparación de dichos derivados, con composiciones farmacéuticas que los comprenden y con el uso de estos derivados para la preparación de medicamentos.

10 Se ha establecido que el AMPK es un sensor y un regulador de la homeóstasis de la energía celular (Hardie D. G. y Hawley S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited", *Bioassays*, 23, (2001), 1112; Kemp B. E. et al., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", *Biochem. Soc. Transactions*, 31, (2003), 162). La activación alostérica de esta quinasa que se origina a partir de un aumento en el nivel de AMP tiene lugar bajo condiciones de agotamiento de la energía celular. Esto da como resultado la fosforilación de los residuos serina/treonina de las enzimas diana, que conduce a una adaptación del metabolismo celular hacia estados de energía más bajos. El efecto más marcado de los cambios inducidos por la activación del AMPK es la inhibición del proceso del consumo de ATP y la activación de la generación de ATP, siendo la consecuencia la regeneración del patrón de ATP. Ejemplos de los sustratos AMPK que se mencionarán incluyen acetil-CoA-carboxilasa (ACC) y HMG-CoA-reductasa (Carling D. et al., "A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis", *FEBS Letters*, 223, (1987), 217). La fosforilación, y así la inhibición de ACC, conduce a una reducción en la síntesis de ácidos grasos (consumo de ATP) y simultáneamente a un aumento en la oxidación de los ácidos grasos (generación de ATP). La fosforilación, y la inhibición de la reductasa HMGCoA que resulta de esto, conducen a una reducción en la síntesis del colesterol. Otros sustratos AMPK que también se mencionarán incluyen lipasas sensibles a hormonas (Garton A. J. et al., "Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism", *Eur. J. Biochem.*, 179, (1989), 249), glicerol -3- fosfato aciltransferasa (Muoio D. M. et al., "AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target", *Biochem. J.*, 338, (1999), 783), malonil-CoA-decarboxilasa (Saha A. K. et al., "Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole- 4-carboxamide- 1-β-D-ribo-furanoside", *J. Biol. Chem.*, 275, (2000), 24279), y "factor nuclear 4α de hepatocitos" (Leclerc I. et al., "Hepatocyte nuclear factor-4α involved in type-1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase", *Diabetes*, 50, (2001), 1515), siendo algunas de estas dianas potenciales para la identificación de los compuestos útiles en el síndrome metabólico.

35 Entre los otros procesos que se asume se van a regular mediante la activación del AMPK, pero para los que aún no se han identificado los sustratos AMPK, se hará mención de la estimulación del transporte de glucosa en el músculo estructural y la regulación de la expresión de los genes clave en el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa en el hígado (Hardie D. G. and Hawley S. A., "AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited", *Bioassays*, 23, (2001), 1112; Kemp B. E. et al., "AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator", *Biochem. Soc. Transactions*, 31, (2003), 162; Musi N. y Goodyear L. J., "Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes", *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 2, (2002), 119). Por ejemplo, se ha demostrado una reducción en la expresión de glucosa-6-fosfatasa (Lochhead P. A. et al., "5-aminoimidazole- 4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase", *Diabetes*, 49, (2000), 896), una enzima clave en la producción de glucosa en el hígado, y de SREBP-1c (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, (2001), 1167), un factor clave en la transcripción lipogénica, durante la estimulación de AMPK.

45 Más recientemente, ha surgido la posibilidad de una participación de AMPK en la regulación no sólo del metabolismo celular, sino también del metabolismo del organismo como un todo. Se ha mostrado que la leptina de hormona de adipocitos induce la estimulación de AMPK y, por consiguiente, conduce a un aumento en la oxidación de ácidos grasos en el músculo estructural (Minokoshi Y. et al., "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature*, 415, (2002), 339). También se ha mostrado que la adiponectina, otra hormona de adipocitos que da como resultado en un mejoramiento del metabolismo de grasas y carbohidratos, estimula el AMPK en el hígado y el músculo estructural (Yamauchi T. et al., "Adiponectin stimulates glucose utilisation and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase", *Nature Medicine*, 8, (2002), 1288; Tomas E. et al., "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetil-CoA carboxilase inhibition and AMP-activated protein kinase activation", *PNAS*, 99, (2002), 16309). Bajo estas circunstancias, la activación del AMPK parece ser independiente del aumento en los niveles celulares de AMP, y se considera que se debe más bien a una fosforilación mediante una o más quinasas que no se han identificado hasta la fecha.

Teniendo en cuenta la comprensión mencionada anteriormente referente a la activación del AMPK, se pueden prever los efectos beneficiosos de la activación AMPK in vivo. En el hígado, una reducción en la expresión de las enzimas de glucogenia debe dar como resultado una reducción en la producción de glucosa en el hígado y una mejora en la homeostasis de la glucosa, mientras que la inhibición y/o la reducción de la expresión de las enzimas clave del metabolismo de las grasas daría lugar a una reducción en la síntesis de ácidos grasos y colesterol y a un aumento en la oxidación de los ácidos grasos. La estimulación de AMPK en el músculo estructural daría lugar a una elevación en la captación de glucosa y en la oxidación de los ácidos grasos, que daría como resultado una mejora en la homeostasis de la glucosa y, luego de una reducción en la acumulación intra-miocitos de triglicérido, en mejor acción de la insulina. Finalmente, el aumento en el gasto de energía debe dar como resultado una reducción en el peso corporal. La combinación de estos efectos en el síndrome metabólico hace posible prever una reducción significativa en el riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares.

Muchos estudios realizados en roedores apoyan esta hipótesis (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole- 4-carboxamide-1 $\beta$ -D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, (2001), 1076; Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole- 4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, (2002), 56; Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 294, (2002), 798; Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin-resistant syndrome", *Diabetes*, 51, (2002), 2199). La mayoría de estudios se basan en los datos obtenidos con AICAR, un activador AMPK (Corton J. M. et al., "5-Aminoimidazole- 4- carboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells", *Eur. J. Biochem.*, 229, (1995), 558). Se han realizado muchos estudios in vivo en modelos de roedores obesos (Bergeron R. et al., "Effect of 5-aminoimidazole- 4-carboxamide-1 $\beta$ -D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats", *Diabetes*, 50, (2001), 1076; Song S. M. et al., "5-Aminoimidazole- 4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabeted (ob/ob) mice", *Diabetologia*, 45, (2002), 56; Halseth A. E. et al., "Acute and chronic treatment of ob/ob y db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 294, (2002), 798; Buhl E. S. et al., "Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin-resistence syndrome", *Diabetes*, 51, (2002), 2199). Adicionalmente, estudios recientes han demostrado que el agente antidiabético metformina puede activar el AMPK en una alta concentración (Zhou G. et al., "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action", *J. Clin. Invest.*, 108, (2001), 1167; Musi N. et al., "Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes", *Diabetes*, 51, (2002), 2074). Más aún, los modelos de animales transgénicos desarrollados en años recientes han mostrado que la acción del AICAR en la estimulación del transporte de glucosa es dependiente de la activación del AMPK (Mu J. et al., "A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle", *Molecular Cell*, 7, (2001), 1085), y como consecuencia no se produce muy probablemente mediante un efecto ZMP no específico (AICAR monofosfato). Estudios similares en otros tejidos deberían hacer posible definir las consecuencias de la activación del AMPK.

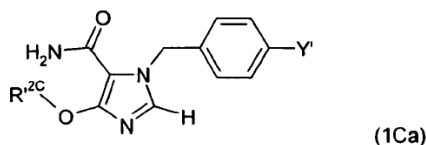
Estos factores hacen posible pensar que la activación farmacológica de AMPK tendrá un efecto beneficioso en el síndrome metabólico con una mejora en la glucosa y el metabolismo de las grasas y una reducción en el peso corporal.

Además del AICAR (WO 02/09726), se han descrito los activadores AMPK (WO 2004/043957; US 2005/0038068; WO 2005/028464; JP 2005-225804).

#### Descripción de la Invención

La presente invención se relaciona con derivados de imidazol activadores del AMPK que se pueden utilizar en el tratamiento de diabetes y patologías relacionadas.

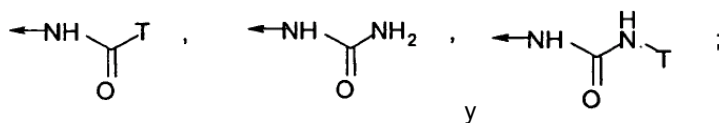
La invención se relaciona primero con el uso de los derivados de imidazol de la Fórmula general (1Ca) que sigue:



en la que:

R<sup>2c</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o acilo (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>),

Y' se selecciona de



en el que T se selecciona de:

- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado;
  - 5 - cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>);
  - arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxicarbonilo y alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
  - 10 - arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), el grupo arilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxicarbonilo y alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
  - heteroarilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heteroarilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), el grupo heteroarilo de cada uno de estos grupos en sí mismos se sustituyen posiblemente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxicarbonilo y alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
  - 15 entendiéndose que dicho grupo heteroarilo puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- y los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Más aún, en la presente descripción, los términos utilizados tienen los siguientes significados:

- 20 - el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. En una forma no limitante, entre los radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, se puede hacer mención especialmente de radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo y octilo;
- el término "acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" representa un grupo de la Fórmula



en la que R' representa hidrógeno o un radical lineal o ramificado basado en hidrocarburo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. En una forma no limitante, los radicales acilo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono que se pueden mencionar incluyen radicales formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoil, heptanoilo, octanoilo, isopropionilo, isobutanoilo y 2,2- dimetilacetilo;

- 30 - el término "alcoxi" se refiere al término "alquil-oxi";
- el término "halógeno (s)" se refiere en una forma no limitante a flúor, cloro o bromo;
- el término "arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)" se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, por lo menos uno de los anillos tiene un sistema de electrones π conjugados, e incluye biarilos que se pueden sustituir opcionalmente, como se indicó aquí anteriormente por los radicales arilo. Se hará mención en particular de bifenilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo y tetralilo;
- 35 - el término "heteroarilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico de 6 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos, siendo los otros átomos átomos de carbono. Entre los heteroátomos que se mencionarán en particular son oxígeno, azufre y nitrógeno. Entre los radicales heteroarilo que se mencionarán más

particularmente son radicales furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinolilo y tiazolilo;

5 - el término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a un anillo basado en hidrocarburo saturado y comprende radicales monocíclicos, bicíclicos o policíclicos que contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Se hará mención en una forma no limitante de radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Las bases que se pueden utilizar para la formación de sales de los compuestos de la Fórmula (1) son bases orgánicas o minerales. Las sales resultantes son, por ejemplo, las sales formadas por metales, y especialmente metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición (tales como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio) o con bases, por ejemplo amoniaco o aminas terciarias o secundarias (tales como dietilamina, trietilamina, piperidina, piperazina o morfolina o con aminoácidos básicos, o con osaminas (tales como meglumina) o con alcoholes amino (tales como 3-aminobutanol y 2- aminoetanol).

15 Los ácidos que se pueden utilizar para la formación de las sales de los compuestos de la Fórmula (1) son ácidos orgánicos o minerales. Entre los ácidos minerales que se mencionarán, a manera de ejemplo y en una forma no limitante, están los siguientes ácidos minerales: ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico. Entre los ácidos orgánicos que se mencionarán, a manera de ejemplo y en una forma no limitante, están los siguientes ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido diacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido naftalenomonosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido laurilsulfónico.

La invención también se relaciona con las sales quirales utilizadas para la separación de racematos.

25 A manera de ejemplo, se utilizan los siguientes ácidos quirales: ácido (+) -D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-) -L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-) -L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+) -D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido ( R ) - (+) - málico, ácido ( S ) - (-) -málico, ácido (+) -camfánico, ácido (-) -camfánico, ácido R- (-) -1,1'-binaftaleno-2,2'-diolhidrogenofosfónico, ácido (+) -camfórico, ácido (-) -camfórico, ácido (S) - (+) -2-fenilpropionico, ácido (R) - (+) -2-fenilpropionico, ácido D- (-) -mandélico, ácido L- (+) -mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o una mezcla de dos o más de los mismos.

30 El ácido quiral se selecciona preferiblemente de ácido (-) -di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+) -D-di-O,O'-p-toluil-D-tartárico, ácido hidrogeno y fosfato (R) - (-) -1,1'-binaftaleno-2,2'-diolo, ácido L-tartárico y ácido D-tartárico, o una mezcla de dos o más de los mismos.

35 También se pueden utilizar opcionalmente aminas quirales, por ejemplo quinina, brucina, ( S ) -1-(benciloximetil)propilamina (III), (-) -efedrina, (4 S,5 R) - (+) -1,2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-1,3-oxazolidina, (R) -1-fenil-2-p-toliletilamina, (S) -fenilglicinol, (-) -N-metilefedrina, (+) - (2 S,3 R) - 4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol, ( S ) -fenilglicinol o ( S ) - $\alpha$ -metilbencilamina, o una mezcla de dos o más de los mismos.

Entre los compuestos de la Fórmula (1), que son objetos del uso de acuerdo con la presente invención, algunos ya son conocidos.

40 Así, la patente US-4 140 788 describe derivados de imidazol utilizados en el tratamiento del tumor de "Sarcoma 180" y que corresponde a la Fórmula general (1) en la que A representa -NH-, y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representa, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), o bencilo opcionalmente sustituido por alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

La Patente JP-57048971 describe derivados de imidazol con actividad anti-inflamatoria de la Fórmula general (1), en la que A = -NH-, R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> cada uno representan un átomo de hidrógeno, y R<sup>1</sup> representa bencilo o bencilo sustituido en la posición 4 con nitro o metoxi. Estos mismos compuestos también aparecen en la publicación de Tarumi Y. et al., J. Het. Chem., 21 (3), (1984), 849-854.

45 Los derivados 4-carbometoxi-5-hidroxiimidazol descritos por Hosmane R. S. y B. B. Lim (Tet. Lett., 26(16), (1985), 1915-1918; J. Org. Chem., 50(25), (1985), 5111-5115) corresponden a la Fórmula general (1) en la que A representa oxígeno, R<sup>3</sup> representa metilo, R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo y ciclohexilo.

También, se conoce la 5-metoxi-1-metil -1H- imidazol -4-carboxamida (J. Het. Chem., 20(4), (1983), 875-885).

Se describen otros derivados de imidazol para el tratamiento de la diabetes en la US 6,482,844 B1 y en DE 101 50 172 A1.

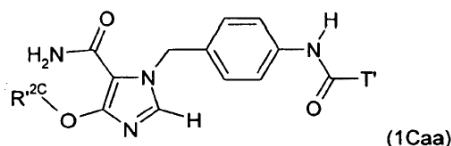
Tarumi, Y. et al., publica la síntesis de otros derivados de imidazol en J. Heterocycl. Chem., 21(2), 529-37, 1984.

- 5 Se describen otros derivados de imidazol con actividad antiinflamatoria en la JP 57 048971 A1.

Benjamin B. Lim publica la síntesis de otros derivados de imidazol en J. Org. Chem., vol. 50, 1985, páginas 5111-5115.

Franchetti, P. et al., publica otros derivados de imidazol con actividades antineoplásicas en Nucleósidos, Nucleótidos y Ácidos nucleicos (2005), 24(10-12), 2023-2027.

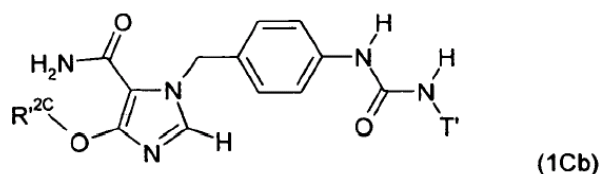
- 10 Un subgrupo más particularmente preferido entre los compuestos de la Fórmula (1Ca) se define mediante los compuestos representados por la fórmula (1Caa):



en la que R<sup>2c</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o acilo (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>) y T' es como se definió anteriormente para los compuestos de la Fórmula (1'),

- 15 los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Otro grupo más particularmente preferido entre los compuestos de la Fórmula (1 Ca) definidos anteriormente consiste de los compuestos representados mediante la Fórmula (1Cb):



- 20 en la que R<sup>2c</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o acilo (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>) y T' es como se definió anteriormente para los compuestos de la Fórmula (1'),

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Más particularmente, los compuestos preferidos de la Fórmula (1Ca), (1Caa) y (1Cb) se seleccionan de:

- 25 10) 5 -hidroxi-3- [4- (3-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;

11) 3- (4-acetilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;

12) 3- (4-benzoilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;

13) 3-[4- (ciclohexanocarbonilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;

14) 5 -hidroxi-3- [4- (4-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;

- 30 15) 3-[4- (3,3-dimetilbutirilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;

- 16) 5 -hidroxi-3- [4- (4-fluorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 17) 5 -hidroxi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 18) 3-[4- (3-ciclopentilpropionilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 31) 5 -hidroxi-3- [4- (3-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 32) 3-[4- [2- (4-clorofenil) acetilamino] bencil] -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 33) 5 -hidroxi-3- [4- (4-clorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 34) 3- (4-hexanoilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 35) 5 -hidroxi-3- [4- (2-fluorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 36) 5 -hidroxi-3- [4- (4-metilbenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 10 37) 5 -hidroxi-3- [4- (2-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 38) 5 -hidroxi-3- {4- [(naftaleno-2-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 39) 5 -hidroxi-3- {4- [2- (4-nitrofenil)acetilamino]bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 40) 5 -hidroxi-3- [4- (2-fenilbutirilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 41) 3-[4- (2-furan-2-ilacetilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 15 42) 5 -hidroxi-3- [4- (2-tiofen-2-ilacetilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 43) 5-metoksi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 44) 5-acetiloksi-3- [4- (4-acetilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 45) 5 -hidroxi-3- [4- (3-fenilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 46) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 20 47) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-clorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 48) 3-[4- (3-ciclohexilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 49) 3-[4- (3-ciclopentilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 50) 5 -hidroxi-3- [4- (3-naftalen-1-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 51) 5 -hidroxi-3- [4- (3-naftalen-2-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 25 52) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 53) 3-[4- (3-etilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 54) 3-[4- (3-bencilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 55) 5 -hidroxi-3- [4- (3-m-tolilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 56) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 30 57) 3-[4- [3- (2-fluorobencil) ureido] bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 58) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;

- 59) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-etilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 60) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-metilsulfanilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 61) 5 -hidroxi-3- (4-[3- (4-metilsulfanilfenil)ureido]bencil) -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 62) 5 -hidroxi-3- [4- (3-indan-5-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 63) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-fluorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 64) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-clorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 65) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 66) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 67) 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 10 68) etil 3-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoato;
- 69) ácido 3-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoico;
- 70) etil 4-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoato;
- 71) ácido 4-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoico;
- 72) etil 2-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoato; y
- 15 73) etil {3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} acetato.
- La invención también se relaciona con compuestos seleccionados del grupo
- etil 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxilato;
  - etil 5 -hidroxi-1- [2- (- 4-cianofenoxi) etil] -1H- imidazol -4-carboxilato;
  - etil 5 -hidroxi-1- [2- (- 4-fluorofenoxi) etil] -1H- imidazol -4-carboxilato;
- 20 - etil 5 -hidroxi-1-{2-[4(metoxicarbonil) fenoxi] etil} -1H- imidazol -4-carboxilato;
- etil 1-bencil-5-metoxi -1H- imidazol -4-carboxilato;
  - 1- [2- (4-fluorofenoxi) etil]-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxamida;
  - 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxamida;
  - 1- [2- (4-cianofenoxi) etil]-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxamida;
- 25 - metil 4- [2- (4-carbamoil-5-hidroxiimidazol-1-il) etoxi] benzoato;
- 5 -hidroxi-3- (4-fluorobencil) imidazol- 4-carboxamida;
  - 5 -hidroxi-3- (4-clorobencil) imidazol- 4-carboxamida;
  - 5 -hidroxi-3- [4- (etoxicarbonil) bencil]imidazol- 4-carboxamida;
  - 5 -hidroxi-3- fenilimidazol- 4-carboxamida;
- 30 - 5 -hidroxi-3- (2-fenoxietil) -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- [2- (4-fluorofenoxi) etil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;



- 3- [2- (4-cianofenoxi) etil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;

- metil 4- [2- (5-carbamoiil- 4-hidroxiimidazol-1-il) etoxi] benzoato;

- 3- (4-aminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;

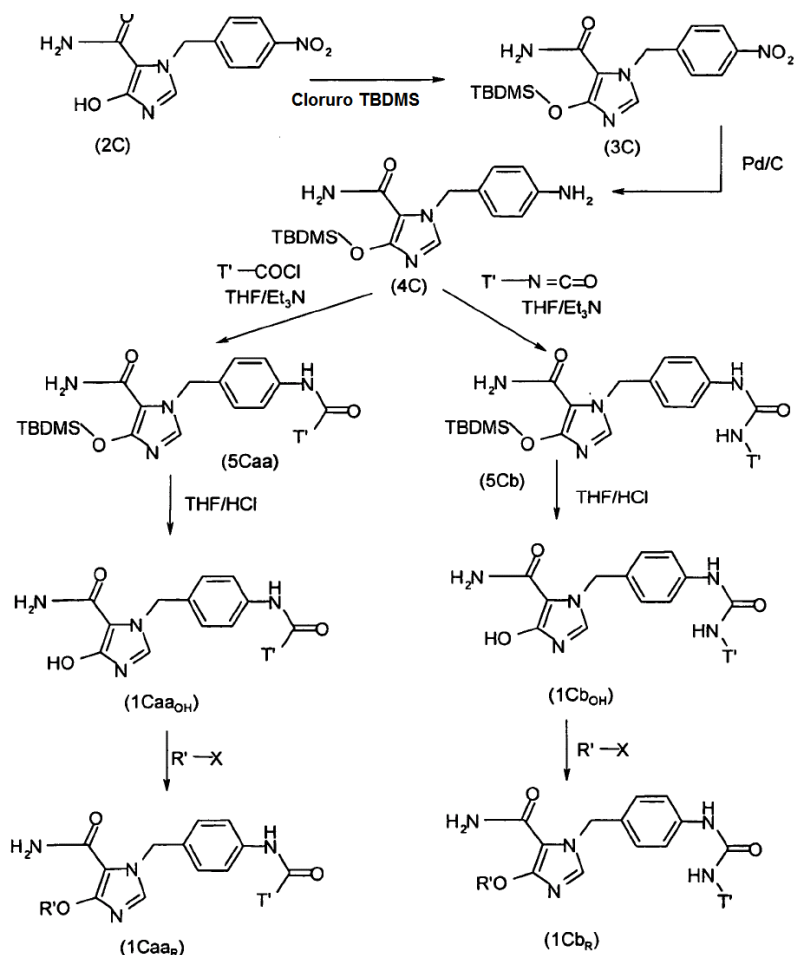
- 4-carboxamida-5 -hidroxi-3- fenilimidazol;

5 - 5-metoxi-3- (4-nitrobencil) -3H- imidazol -4-carboxamida;

- 5-benciloxi-3- (4-nitrobencil) -3H- imidazol -4-carboxamida; y

los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptables.

10 La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de las Fórmulas (1Caa) y (1Cb) definidos anteriormente que también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



15 Se obtiene el compuesto (2C) de acuerdo con Tarumi et al. (J. Het. Chem., 21(3), (1984), 849). La reacción de (2C) con cloruro tert-butildimetilsililo (TBDMS) se realiza de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, 17-292; Slebocka-Tilk et al., J. Org. Chem., 50, (1985), 4638). Preferiblemente, el compuesto (2C) se hace reaccionar con TBDMS en un solvente, tal como dimetilformamida, tolueno o acetona, en la presencia de imidazol (1 eq.), en una temperatura entre 20°C y 80°C, durante un tiempo de entre 2 horas y 8 horas. Por medio de reducción catalítica de (3C) de acuerdo con los métodos conocidos en la bibliografía, se obtiene (4C).

Producción de las amidas de la Fórmula (1Ca):

Se coloca el compuesto (4C) en un solvente, tal como tetrahidrofurano anhidro, dimetilformamida, tolueno o similares. Luego se trata, de acuerdo con las técnicas conocidas de la química orgánica, con un cloruro acilo, en una temperatura preferiblemente entre 20°C y la temperatura de reflujo del solvente, y durante un tiempo preferiblemente entre 2 horas y 72 horas. Se obtiene así el compuesto (5Ca), y no se aísla. Luego se realiza la escisión del éter sillio al tratar compuesto (5Ca) en medio ácido de acuerdo con las técnicas conocidas de la química orgánica, para dar el compuesto (5CaOH), que luego se trata opcionalmente con un compuesto de la Fórmula R'-X, como se indicó previamente, para dar el compuesto (5CaR).

El conjunto de compuestos de las Fórmulas (5CaOH) y (5CaR) forma el conjunto de compuestos de la Fórmula (5Ca).

Producción de las ureas de la Fórmula (1Cb):

Estas ureas se obtienen por medio de un proceso similar al descrito para la preparación de los compuestos (5Ca), pero se reemplaza el cloruro de acilo con un isocianato.

La presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la producción de preparaciones farmacéuticas.

La presente invención también se relaciona con preparaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) y/o una sal del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden formulaciones, tales como gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas de gel, jarabes, emulsiones y suspensiones, y también las formas utilizadas para la administración no oral, por ejemplo inyecciones, pulverizados, supositorios y similares.

Las formas farmacéuticas se pueden preparar por medio de técnicas convencionales conocidas.

La preparación de una forma farmacéutica sólida para la administración oral se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso: un excipiente (por ejemplo lactosa, sacarosa, almidón, manitol y similares), un desintegrante (por ejemplo carbonato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de sílice coloidal, crocarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón y similares), un aglutinante (por ejemplo almidón  $\alpha$ , goma arábiga, carboximetilcelulosa, povidona, hidroxipropilcelulosa, ácido algínico, carbómero, dextrina, etilcelulosa, alginato de sodio, maltodextrina, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, goma guar, etc.) y un lubricante (por ejemplo talco, estearato de magnesio, polietileno-6000, etc.) se agregan a los principios activos) y luego se comprime la mezcla obtenida. Si es necesario, los comprimidos se pueden cubrir por medio de las técnicas conocidas, con el fin de enmascarar el sabor (por ejemplo con polvo de cocoa, menta, borneol, polvo de canela, etc.) o para permitir la disolución entérica o para permitir la liberación sostenida de los principios activos. Los productos de recubrimiento que se pueden utilizar son, por ejemplo, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polioxietilenglicol, celulosa acetofalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y Eudragit® (copolímero de ácido metacrílico/ácido acrílico) o Opadry® (hidroxipropilmetilcelulosa + macrogol + óxido de titanio + monohidrato de lactosa). También se pueden agregar colorantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, amarillo de quinolina, etc.). Se pueden utilizar formas farmacéuticas para administración oral, tales como comprimidos, polvos, bolsitas y cápsulas de gel.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral comprenden soluciones, suspensiones y emulsiones. Se pueden obtener las soluciones acuosas al disolver los principios activos en agua, seguido por la adición de saborizantes, colorantes, estabilizantes y espesantes, si es necesario. Con el fin de mejorar la solubilidad, es posible agregar etanol, propilenglicol u otros solventes no acuosos farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden obtener al dispersar los principios activos finamente divididos en agua con un producto viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio.

5 Se pueden obtener las formas farmacéuticas para inyección, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso: se disuelven los principios activos, se suspenden o se emulsifican en un medio acuoso (por ejemplo agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc.) o en un medio aceitoso (por ejemplo un aceite vegetal, tal como aceite de oliva, aceite de semilla de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, etc. o propilenglicol), con un dispersante (por ejemplo Tween 80, HCO 60 (Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un agente conservante (por ejemplo metil para-hidroxibenzoato, propil para-hidroxibenzoato, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), un agente isotónico (por ejemplo cloruro de sodio, glicerol, sorbitol, glucosa, etc.) y también otros aditivos. Si se desea, se puede agregar un agente solubilizante (por ejemplo salicilato de sodio, acetato de sodio, etc.) o un estabilizante (por ejemplo albúmina de suero humano).

10 Se puede obtener una forma farmacéutica para uso externo de una composición sólida, semi-sólida o líquida que comprende los principios activos. Por ejemplo, para obtener una forma sólida, los principios activos, solos o mezclados con excipientes (por ejemplo lactosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.) y un espesante (por ejemplo gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros acrílicos, etc.) se tratan con el fin de transformarlos en polvo. Las composiciones farmacéuticas líquidas se preparan sustancialmente en la misma forma  
15 que las formas para inyección como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas semisólidas están preferencialmente en la forma de un gel aceitoso o acuoso o en la forma de un ungüento. Estas composiciones pueden comprender opcionalmente un regulador de pH (por ejemplo ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.) y un agente conservante (por ejemplo ésteres de ácido para-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etc.), y también otros aditivos.

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son útiles en la prevención de o el tratamiento de diabetes, resistencia a la insulina, patologías asociadas con síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X), y obesidad.

25 La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción en la acción de la insulina (cf. Presse Médica/e, 26(14), (1997), 671-677) y participa en muchas afecciones patológicas, tales como diabetes y más particularmente diabetes no dependiente de insulina (diabetes tipo II o NIDDM), dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial, y también ciertas complicaciones cardíacas, microvasculares y macrovasculares, por ejemplo aterosclerosis, retinopatía y neuropatía.

30 A este respecto, se hará referencia, por ejemplo, a Diabetes, 37, (1988), 1595-1607; Journal of Diabetes and its complications, 12, (1998), 110-119; Horm. Res., 38, (1992), 28-32, o al libro "Uncomplicated Guide to Diabetes Complications", Marvin E. Levin et al., 2002 que cubre las complicaciones de la diabetes y de sus efectos en los riñones, el corazón, los ojos, los vasos sanguíneos y los nervios. Más particularmente, con respecto a la neuropatía, se hará referencia a Cur. Opin. Investig. Drugs, 7, (2006), 324-337.

El propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención para mejorar significativamente la condición de un paciente diabético.

Las composiciones farmacéuticas de la invención tienen especialmente actividad hipoglucémica.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto son útiles en el tratamiento de patologías asociadas con hiperglucemia.

40 En este contexto, las dosis efectivas y las posologías para la administración de los compuestos de la invención, destinados a la prevención de y el tratamiento de un trastorno o afección originada por o asociada con la modulación de la actividad AMPK, depende de muchos factores, por ejemplo la naturaleza del compuesto, el tamaño del paciente, el propósito deseado del tratamiento, la naturaleza de la patología que se va a tratar, la composición farmacéutica específica utilizada, y las observaciones y conclusiones del médico tratante.

45 Por ejemplo, en el caso de una administración oral, por ejemplo de un comprimido o una cápsula de gel, una posología adecuada de los compuestos está entre aproximadamente 0.1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día y más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día.

50 Si se consideran pesos corporales representativos de 10 kg y 100 kg, con el fin de ilustrar el rango de dosificación diaria que se puede utilizar y como se describió anteriormente, las dosificaciones adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención estarán entre aproximadamente 1-10 mg y 1000-10 000 mg por día, preferiblemente entre aproximadamente 5-50 mg y 500-5000 mg por día y preferiblemente entre 10-100 mg y 100-1000 mg por día de material activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención.

Estos rangos de dosificación representan las cantidades totales del material activo por día para un paciente dado. El número de administraciones por día para las que se administra una dosis puede variar dentro de amplias

proporciones como una función de factores farmacológicos y farmacocinéticos, tales como la vida útil del material activo, que refleja su índice de catabolismo y depuración, y también los niveles óptimos y mínimos de dicho material activo alcanzados en el plasma sanguíneo u otros fluidos corporales de los pacientes y que se requieren para eficacia terapéutica.

- 5 También se deben considerar muchos otros factores cuando se decide el número de administraciones diarias y la cantidad de material activo que se debe administrar en una única toma. Entre estos otros factores, y no menos importante, es la respuesta individual del paciente que se va a tratar.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla. Se conocen materiales de partida utilizados como productos o productos preparados de acuerdo con los procedimientos conocidos.

- 10 Los porcentajes se expresan en una base en peso, a menos que se mencione otra cosa.

Los compuestos se caracterizan especialmente por medio de las siguientes técnicas analíticas:

RMN: se obtienen los espectros de RMN utilizando un espectrómetro de RMN Brüker Advanced DPX 200 MHz o un espectrómetro de RMN Brüker Advanced DPX 500 MHz RMN.

Masa: Se determinan las masas mediante HPLC acoplado a un detector de masas Serie Agilent 1100.

- 15 Punto de fusión: Se miden los puntos de fusión (p.f.) en un bloque Köfler Leica VMBH.

Abreviaturas utilizadas:

RMN: Resonancia Magnética Nuclear;

MS: Espectro de Masas;

p.f.: Punto de fusión;

- 20 Rendimiento: Rendimiento;

DMSO: Dimetil sulfóxido

DMF: Dimetilformamida;

THF: Tetrahidrofurano;

TBDMS: tert-Butildimetilsililo;

- 25 s: singlete;

d: doblete;

t: triplete;

q: cuarteto;

o: octeto;

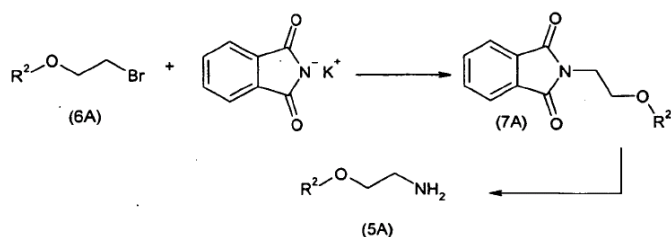
- 30 m: pico complejo.

Los desplazamientos químicos  $\delta$  se expresan en ppm.

Compuestos de la Fórmula (1A):

**A) Preparación de las aminas de la Fórmula (5A) (ejemplo de referencia):**

Las aminas (5A) se obtienen de acuerdo con el esquema de reacción que sigue:



I) Preparación de los compuestos de la Fórmula (7A):

Amina (7A) -1: 2- (2- (4-fluorofenoxi)etil)isoindol-1,3-diona

(R<sup>2</sup> = 4-fluorofenilo)

- 5 Una mezcla de 5 g (22.8 mmol) de 1- (2-bromoetoxi) - 4-fluorobenceno (6A) y 4.23 g de ftalimida de potasio (22.8 mmol) en 21 ml de DMF se calienta durante 1 hora (Temperatura del baño de aceite = 100°C).

Cuando el medio se ha enfriado a temperatura ambiente, se agrega una solución de cloruro de sodio saturado (NaCl) (aproximadamente 150 ml) y de acetato de etilo (aproximadamente 100 ml).

- 10 Después de la separación de las fases por sedimentación, la fase acuosa se extrae con 3 X 80 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con 2 X 80 ml de NaCl y 2 X 80 ml de agua.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. Se obtienen 6.20 g de un sólido blanco.

Rendimiento: 95% p.f. = 120°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.12 (t, 2H); 4.36 (t, 2H); 7.08 (d, 2H); 7.25 (t, 2H); 8.03 (s, 4H).

- 15 Pureza = 98%

MS (APCI) m/z: 286 [M+H]<sup>+</sup>

Los siguientes se preparan de forma similar:

Amina (7A) -2: 2- (2- (4-cianofenoxi) etil) isoindol-1,3-diona

Rendimiento: 100%

- 20 p.f. = 186°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.04 (t, 2H); 4.20 (t, 2H); 6.82 (d, 2H); 7.44 (d, 2H); 7.76 (s, 2H); 7.77 (s, 2H).

Pureza = 92% MS (APCI) m/z: 293 [M+H]<sup>+</sup>

Amina (7A) -3: benzoato de 4- [2- (1,3-dihidroisoindol-2-il) etoxi] metilo

Rendimiento: 93%

- 25 p.f. = 127°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.75 (s, 3H); 3.94 (t, 2H); 4.26 (t, 2H); 6.97 (d, 2H); 7.83 (m, 6H).

Pureza = 98% MS (APCI) m/z: 326 [M+H]<sup>+</sup>

II) Preparación de los compuestos de la Fórmula (5A):

Amina (5A) -1: (4-fluorofenoxi) etilamina

Se calientan 60 g del derivado de flúor (7A) -1 (210 mmol) en reflujo con 1.1 equivalentes de hidrazina (11.2 ml) en 500 ml de etanol absoluto, con agitación durante 3 horas, en un matraz de tres bocas de un litro.

Cuando se calienta, el medio se vuelve amarillo pálido y claro, y luego se opacifica de nuevo (aproximadamente 30 minutos después del inicio del reflujo) y se vuelve blanco.

- 5 El etanol se evapora bajo vacío y se agregan 200 ml de ácido clorhídrico 1N (HCl) a 81.67 g del sólido blanco restante, a pH 1.

La materia insoluble (ftalida hidrazida) se filtra y se lava con agua.

Se evaporan 2/3 del solvente bajo vacío y el material restante luego se congela y se seca por congelamiento durante la noche.

- 10 Se obtienen 32 g de cristales blancos.

Rendimiento: 80%

p.f. = 192-194°C (clorhidrato)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.01 (t, 2H); 4.0 (t, 2H); 6.84 (t, 2H); 6.98 (t, 2H); 8.21 (s, 3H). Pureza = 100% MS (APCI) m/z: 194 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 Los siguientes se preparan de forma similar:

Amina (5A) -2: 4- (2-aminoetoxi)benzocitrilo

Rendimiento: 80% p.f. = 260°C (clorhidrato)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.26 (t, 2H); 4.33 (t, 2H); 7.16 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.40 (s, 3H).

Pureza = 100% MS (APCI) m/z: 199 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 Amina (5A) -3: 4- (2-aminoetoxi)benzoato de metilo

Rendimiento: 77%

p.f. = 230°C (clorhidrato)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.30 (t, 2H); 3.69 (s, 3H); 4.18 (t, 2H); 6.97 (d, 2H); 7.81 (d, 2H); 8.33 (s, 3H).

Pureza = 100% MS (APCI) m/z: 232 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 **B) Preparación de las malonamidas (2A) (ejemplo de referencia):**

Malonamida (2A) -1: Etil éster de 3-[[2- (4-fluorofenoxi) etil] amino] -3-oxo-N-[(fenilmetoxi)carbonil] alanina

0075 Se disuelve 2- (4-Fluorofenoxi)etilamina (5A-1) en forma de clorhidrato en agua y se basicifica con hidróxido de sodio 1N (NaOH) a pH básico, y luego se extrae con éter. Se obtiene entonces la amina libre (rendimiento = 74%).

- 30 El monoéster de malonato (O) (7.5 g), la amina (5A) -1 (4.14 g) en solución etanólica (30%) y hidroxibenzotriazol (HOBT) (3.97 g) en 70 ml de THF se colocan en un matraz de tres bocas de 500 ml.

Después de completar la disolución, el conjunto se enfría a -7°C y DCC (5.5 g) se diluye en 30 ml de THF luego se agrega en forma de gotas durante 30 minutos.

La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se deja agitar durante 19 horas. A temperatura ambiente, el medio se vuelve nuboso (precipitado blanco).

- 35 El precipitado (diciclohexil urea) se filtra y se concentra hasta secado. Se obtienen 15.77 g de un sólido color beige.

Este sólido crudo se toma en acetato de etilo (400 ml) y se lava con:

- HCl 1N (150 ml)
  - solución de hidrógeno carbonato de sodio saturada (NaHCO<sub>3</sub>) (150 ml)
  - Solución de NaCl saturada (150 ml)
- 5 - agua (150 ml).

Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub> y evaporar el solvente, se obtienen 9.34 g de un sólido color beige.

Rendimiento: 84%

p.f. = 120°C

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 1.08 (s, 3H); 3.41 (t, 2H); 3.93 (t, 2H); 4.07 (q, 2H); 6.89 (t, 2H); 7.08 (t, 2H); 7.31 (s, 4H); 7.83 (s, 1H); 8.60 (t, 1H).

Pureza = 67% MS (APCI) m/z: 419 [M+H]<sup>+</sup>

Se preparan los siguientes compuestos de acuerdo con procesos similares

Malonamida (2A) -2: Etil éster de 3-[[2- (fenoxi) etil] amino] -3-oxo-N-[(fenilmetoxi) carbonil] alanina

Rendimiento =71%

15 p.f. = 85°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 1.15 (t, 3H); 3.42 (t, 2H); 4.11 (m, 4H); 4.99 (d, 1H); 5.10 (s, 2H); 6.97 (s, 3H); 7.39 (s, 7H).

Pureza = 99% MS (APCI) m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>

Malonamida (2A) -3: Etil éster de 3-[[2- (4-cianofenoxi) etil] amino] -3-oxo-N-[(fenilmetoxi)carbonil] alanina

20 Rendimiento = 68%

p.f. = 142-144°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 0.97 (pico de complejo, 3H); 3.26 (t, 2H); 3.91 (t, 4H); 4.25 (t, 2H); 6.93 (d, 2H); 7.16 (s, 5H); 7.58 (s, 1H); 7.67 (s, 1H).

Pureza = 97% MS (APCI) m/z: 426 [M+H]<sup>+</sup>

25 Malonamida (2A) -4: Etil éster de 3-[[2- (4-metoxicarbonilfenoxi) -etil] amino] -3-oxo-N-[(fenilmetoxi) carbonil]alanina

Rendimiento = 79%

p.f. = 102°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 1.43 (t, 3H); 3.59 (s, 1H); 3.76 (t, 2H); 4.04 (s, 3H); 4.30 (m, 4H); 5.11 (s, 1H); 5.29 (s, 2H); 7.26 (d, 2H); 7.59 (s, 5H); 8.13 (d, 2H); 8.90 (t, 1H).

30 Pureza = 97% MS (APCI) m/z: 459 [M+H]<sup>+</sup>

**C) Preparación de las malonamidas (3A) (ejemplo de referencia):**

Malonamida (3A) -1: [1- (aminocarbonil) -2-[[2- (fenoxi) etil]-amino]-2-oxoetil]carbamato de fenilmetilo

La amida (2A) -2 (6 g; 15 mmol) se disuelve en metanol (60 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml.

Luego se agrega de amoníaco acuoso al 32% (25 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

El solvente se evapora. El residuo obtenido (sólido color beige) se toma en isopropil éter y se filtra. Después de secar, se obtienen 5.6 g de un sólido blanco.

5 Rendimiento = 100%

p.f. = 133°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.30 (m, 2H); 3.83 (t, 2H); 4.47 (d, 1H); 4.90 (s, 2H); 6.78 (d, 3H); 7.20 (s, 8H); 8.22 (m, 1H).

Pureza = 100 % MS (APCI) m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>

10 Se preparan los siguientes compuestos en una forma similar:

Malonamida (3A) -2: [1- (aminocarbonil) -2-[[2- (4-fluorofen-oxi) etil] amino] -2-oxoetil]carbamato de fenilmetilo

Rendimiento = 83%

p.f. = 138°C

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.34 (s, 2H); 3.85 (s, 2H); 4.55 (s, 1H); 4.93 (s, 2H); 6.84 (s, 3H); 6.99 (t, 4H); 7.24 (s, 5H); 8.22 (s, 1H).

Pureza = 71% MS (APCI) m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>

Malonamida (3A) -3: [1- (aminocarbonil) -2-[[2- (4-cianofen-oxi) etil] amino] -2-oxoetil]carbamato de fenilmetilo

Rendimiento = 62%

p.f. = 162°C

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.56 (d, 2H); 4.15 (d, 1H); 4.71 (d, 2H); 5.10 (s, 2H); 7.13 (d, 3H); 7.41 (s, 4H); 7.79 (d, 2H); 8.42 (t, 1H).

Pureza = 92% MS (APCI) m/z: 397 [M+H]<sup>+</sup>

Malonamida (3A) -4: [1- (aminocarbonil) -2-[[2- (4-metoxi-carbonilfenoxi) etil] amino] -2-oxoetil] carbamato de fenilmetilo

25 Rendimiento = 53%

p.f. = 148°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.37 (d, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.98 (t, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.93 (s, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.25 (s, 8H); 7.82 (d, 2H); 8.25 (t, 1H).

Pureza = 96% MS (APCI) m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>

30 **D) Preparación de las malonamidas (4A) (ejemplo de referencia)**

Malonamida (4A) -1: 2-amino-N- [2- (4-fluorofenoxi) etil] malonamida

La amina (3A) -2 (3 g; 7.7 mmol) se disuelve en metanol (170 ml) en un matraz cónico de 500 ml.

Después de la disolución total, se agregan 300 mg de paladio activado húmedo (Pd) (10%) sobre carbón y luego se enjuaga el medio con argón mientras se detiene la agitación.

35 Una vez el matraz cónico está inerte, el argón se reemplaza con hidrógeno.



La mezcla se agita de nuevo durante 1 hora.

Una vez se completa la hidrogenación, la agitación se detiene para enjuagar el medio con argón, y luego se filtran los contenidos del matraz cónico a través de filtro Clarcel, y se concentra el metanol. Quedan 2.05 g de un sólido blanco.

5 Rendimiento = 53%

p.f. = 148°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.51 (d, 2H); 4.01 (t, 2H); 7.14 (s, 5H); 7.34 (s, 2H); 8.37 (s, 1H).

Pureza = 65% MS (APCI) m/z: 256 [M+H]<sup>+</sup>

Se preparan los siguientes compuestos en una forma similar:

10 Malonamida (4A) -2: 2-Amino-N- [2-fenoxietil] malonamida

Rendimiento = 64%

p.f. = 140-142°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.35 (s, 2H); 3.31 (d, 2H); 3.84 (t, 2H); 4.53 (d, 1H); 6.79 (d, 2H); 7.18 (s, 2H); 7.21 (s, 1H); 8.24 (t, 1H).

15 Pureza = 94% MS (APCI) m/z: 238 [M+H]<sup>+</sup>

Malonamida (4A) -3: 2-amino-N- [2- (4-cianofenoxi) etil] malonamida

Rendimiento = 94

p.f. = 138°C

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.29 (d, 2H); 3.29 (t, 2H); 3.69 (t, 1H); 3.89 (q, 2H); 6.87 (d, 2H); 7.51 (d, 2H); 8.28 (s, 2H).

Pureza = 100 % MS (APCI) m/z: 263 [M+H]<sup>+</sup>

Malonamida (4A) -4: 4- [2- (2-amino-2-carbamoyletanolamino) -etoxi]benzoato de metilo

Rendimiento = 44%

p.f. = 157°C

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.08 (t, 2H); 3.18 (m, 5H); 3.34 (t, 2H); 3.93 (t, 1H); 6.85 (d, 2H); 7.25 (s, 2H); 7.72 (d, 2H); 8.13 (t, 1H).

Pureza = 100% MS (APCI) m/z: 296 [M+H]<sup>+</sup>

### **E) Preparación de imidazoles (1A<sub>OH</sub>)**

#### **Ejemplo 1: 1- [2- (4-fluorofenoxi) etil]-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxamida**

30 Los reactivos (1 eq. de 2-amino-N- [2- (4-fluorofenoxi) etil] malonamida 3 por 5 eq. de ortoformato de etilo) Se colocan en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador y un tubo de protección de cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), en etanol absoluto en reflujo con una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico (PTSA), durante 2 horas 30 minutos.

Temperatura del baño de aceite = 110°C

35 Temperatura del medio de reacción = 80°C

Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado formado (sólido verde) se aísla en un embudo de sinterización y se seca (270 mg). También el filtrado que comprende el producto esperado se concentra hasta secado: se obtienen 2 g de un sólido verde (total 2.27 g).

Rendimiento = 96%

5 p.f. = 204°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.72 (t, 2H); 4.14 (t, 2H); 7.20 (m, 4H); 8.05 (s, 1H); 12.83 (s, 1H).

Pureza = 100% MS (APCI) m/z: 266 [M+H]<sup>+</sup>

Se preparan los siguientes compuestos de acuerdo con un proceso similar:

**Ejemplo 2: 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxamida**

10 Rendimiento = 53%

p.f. = 192°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.26 (t, 2H); 3.78 (t, 2H); 6.73 (s, 2H); 7.12 (s, 5H); 7.31 (s, 1H).

Pureza = 99 % MS (APCI) m/z: 248 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 3: 1- [2- (4-cianofenoxi) etil]-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxamida**

15 Rendimiento = 35%

p.f. = 190°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.96 (t, 2H); 4.27 (t, 2H); 7.05 (m, 4H); 7.69 (d, 2H); 8.08 (s, 1H).

Pureza = 91% MS (APCI) m/z: 273 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 4: 4- [2- (4-carbamoil-5-hidroxiimidazol-1-il) etoxi] benzoato de metilo**

20 Rendimiento = 35%

p.f. = 190°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.82 (s, 3H); 4.17 (t, 2H); 4.34 (t, 2H); 7.08 (m, 4H); 7.94 (d, 2H); 8.22 (s, 1H).

Pureza = 99 % MS (APCI) m/z: 306 [M+H]<sup>+</sup>

**Compuestos de la Fórmula (1B):**

25 **A) Preparación del éter imino (3B-1: R<sup>4</sup> = etilo): 2-metoxi-metilenoaminomalonato de dietilo**

La amina de clorhidrato de etil aminomalonato se libera a través de la adición estequiométrica de NaOH 1N (0.13 mol = 130 ml) seguido por extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtiene 17 g de un aceite de escaso color (rendimiento = 82%).

Se somete a reflujo 516 ml de ortoformiato de trietilo con una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (CF<sub>3</sub>COOH) (640 µl) en un matraz de tres bocas de un litro bajo argón, equipado con un condensador y un termómetro.

30 Temperatura del baño de aceite = 155°C

Temperatura del medio de reacción = 130°C

En reflujo, se agrega la amina (18.1 g; 103.3 mmol) en 100 ml de acetonitrilo en forma de gotas durante 5 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el solvente. Se obtienen 25.06 g de un aceite verde, que se utiliza sin procesamiento adicional.

Rendimiento = 100% (crudo)

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub> δ en ppm): 1.44 (m, 9H); 3.72 (s, 1H); 4.40 (q, 6H); 7.8 (s, 1H).

5 Pureza = 90%

### B) Preparación de los imidazoles (1 B<sub>OH</sub>):

#### Ejemplo 5: 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo

10 Se introducen 2.1 equivalentes (6.22 g; 45.4 mmol) de 2-fenoxietilamina diluida en 70 ml de acetato de etilo en forma de gotas en un matraz de tres bocas que contiene 5 g (21.6 mmol) de éter imino y 80 ml de acetato de etilo, colocados bajo argón. El medio de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se forma un precipitado.

Después de filtrado y secado, se aíslan 2.23 g de la sal de 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxilato de etil con 2-fenoxietilamina (fórmula (1B<sub>o</sub>)):

Rendimiento = 25%

15 p.f. = 150°C

$^1\text{H}$  RMN (DMSO δ en ppm): 1.05 (t, 3H); 3.93 (m, 6H); 6.80 (m, 5H); 7.15 (s, 1H); 7.69 (s, 1H).

Pureza = 97% MS (APCI) m/z: 277 [M+H]<sup>+</sup>; 138 [M+H]<sup>+</sup> fenoxietilamina

20 La forma ácida (fórmula (1B<sub>OH</sub>)) se libera al agregar 4.83 ml (1 eq) de HCl 1N en un matraz que contiene 2 g de la sal (1B<sub>o</sub>) descrita anteriormente en 20 ml de agua, seguido por continuidad de la agitación durante la noche a temperatura ambiente.

Después de filtrado y secado, se aísla 0.938 g de un sólido blanco.

Rendimiento = 70%

p.f. = 186°C

Los compuestos (1B<sub>OH</sub>) y (1B<sub>R</sub>) que siguen se preparan de acuerdo con un proceso similar.

#### 25 Ejemplo 6: 5 -hidroxi-1- [2- (- 4-cianofenoxi) etil] -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo

Características de la sal 2- (4-cianofenoxi) etilamonio 3- [2- (4-ciano-fenoxi) etil]-5-etoxicarbonil- 3H- imidazol -4-ato (fórmula (1 B')):

Rendimiento = 8%

p.f. = 147°C

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO δ en ppm): 1.19 (t, 3H); 4.05 (m, 6H); 7.12 (m, 2H); 7.76 (d, 3H); 8.05 (s, 1H).

Pureza = 60% MS (APCI) m/z: 302 [M+H]<sup>+</sup>; 163 [M+H]<sup>+</sup> fenoxietilamina

Características del compuesto del Ejemplo 6:

Rendimiento = 77%

p.f. = 190°C

**Ejemplo 7: 5 -hidroxi-1- [2- (-4fluorofenoxi) etil] -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo**

Características de la sal 2- (4-fluorofenoxi)etilamonio 5-etoxicarbonil-3- [2- (4-fluorofenoxi) etil]- 3H- imidazol -4-ato (fórmula (1B')):

Rendimiento = 31 %

5 p.f. = 126°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 1.23 (t, 3H); 4.13 (m, 6H); 7.14 (m, 4H); 7.32 (s, 1H).

Pureza = 97% MS (APCI) m/z: 295 [M+H]<sup>+</sup>; 156 [M+H]<sup>+</sup> fenoxietilamina

Características del compuesto del Ejemplo 7:

Rendimiento = 88 %

10 p.f. = 200°C

**Ejemplo 8: 5 -hidroxi-1-{2-[4(metoxicarbonil) fenoxi] etil} -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo**

Características de la sal 2- (4-metoxicarbonilfenoxi) etilamonio 5-etoxicarbonil-3- [2- (4-metoxicarbonilfenoxi) etil] - 3H- imidazol -4-ato:

Rendimiento = 39 %

15 p.f. = 152°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 0.99 (t, 3H); 3.64 (s, 3H); 4.01 (m, 6H); 6.84 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.71 (m, 2H).

Pureza = 57% MS (APCI) m/z: 335 [M+H]<sup>+</sup>; 196 [M+H]<sup>+</sup> fenoxietilamina

Características del compuesto del Ejemplo 8:

Rendimiento = 88%

20 p.f. = 202°C

**Ejemplo 9: 1-bencil-5-metoxi -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo**

25 Se colocan 5.39 g (22 mmol) de 1-bencil-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el proceso descrito para la preparación de los compuestos 2B) y 12.14 g (88 mmol; 4 eq.) de carbonato de potasio en 150 ml de DMF en un matraz de fondo redondo. El medio de reacción se lleva a 60°C y luego se agregan en gotas 2.1 ml de yoduro de metilo (34 mmol; 1.5 eq.). Después de 2 horas a 60°C, el medio se enfría, se vierte en solución salina (agua + NaCl) y se extrae varias veces con éter. Las fases orgánicas se combinan y, después de secado, se evaporan. Se aísla un aceite rojo viscoso (4 g) y se toma en una mezcla isopropil éter/acetato de etilo (80/20). El precipitado obtenido se filtra y se seca después para dar 1.59 g de un sólido blanco-crema.

Rendimiento = 28 %

30 p.f. = 127-128°C

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> δ en ppm): 0.35 (t, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.30 (cuarteto, 2H); 4.92 (s, 2H); 7.32 (s, 5H); 7.85 (s, 1H).

Pureza = 98,5% MS (APCI) m/z: 261 [M+H]<sup>+</sup>

**Compuestos de las Fórmulas (1C<sub>OH</sub>) y (1C<sub>R</sub>)****A) Preparación de 2-bromomalonamida (compuesto (2C)) (ejemplo de referencia):**

5 Una solución de bromuro en ácido acético (78 g, esto es, 25 ml en 200 ml) se agrega en forma de gotas durante 5 horas a 50 g de malonamida (0.49 mol) disuelto en 300 ml de ácido acético a 60°C, con agitación y mientras se mantiene la temperatura a 60°C. El medio se descolora instantáneamente. Éste se torna amarillo después de 2 horas 30 minutos de adición.

Después de concentración y secado, se obtienen 90.94 g de un sólido rosa pálido. Este sólido se tritura a partir de 95% de etanol y luego se filtra por succión para dar 79.24 g de 2-bromomalonamida.

Rendimiento = 89%.

p.f. = 178°C

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.67 (s, 1H); 7.59 y 7.68 (s, 2H).

Pureza (HPLC) = 99% MS (APCI) m/z: 182 [M+H]<sup>+</sup>

**B) Preparación de las aminomalonamidas (3C) (ejemplo de referencia):**Aminomalonamida (3C)-1: 2-(4-fluorobencilamino)malonamida

15 Se agregan 2 equivalentes de trietilamina (15.3 ml) y 1 equivalente de 4-fluorobencilamina (8.92 g) a 10 g de 2-bromomalonamida (55.25 mmol) disuelto en etanol absoluto.

La mezcla se somete a reflujo durante 3 horas.

La mezcla es soluble mientras está caliente (solución amarilla).

20 Después de retornar a temperatura ambiente y enfriar el medio con una mezcla de agua/hielo, el precipitado formado se filtra y luego se lava con una cantidad pequeña de 95% de etanol. Después de secar, se aíslan 11.82 g de un sólido blanco.

Rendimiento = 99%.

p.f. = 152-156°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.77 (d, 1H); 3.80 (m, 2H); 7.51 (m, 2H aromático); 7.59 (m, 2H más aromático desprotegido).

25 Pureza = 89 % MS (APCI) m/z: 226.2 [M+H]<sup>+</sup>

Se preparan las siguientes 2-aminomalonamidas (3C) de acuerdo con un proceso similar:

Aminomalonamida (3C) -2: 2- [2- (4-Fluorofenoxi)etilamino]malonamida

Rendimiento = 80%.

p.f. = 116°C

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.05 (t, 2H); 3.57 (s, 1H); 3.91 (s, 1H); 4.23 (t, 2H); 7.18 (m, 2H); 7.34 (t, 2H); 7.61 (d, 4H).

Pureza = 93% MS (APCI) m/z: 256 [M+H]<sup>+</sup>

Aminomalonamida (3C) -3: 2- [2- (4-cianofenoxi) etilamino] malonamida

Rendimiento = 33%.

p.f. = 130°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.77 (t, 1H); 3.27 (t, 2H); 3.62 (d, 1H); 4.03 (t, 2H); 7.03 (d, 2H); 7.69 (d, 6H).

Pureza = 99.9 % MS (APCI) m/z: 263 [M+H]<sup>+</sup>

Aminomalonamida (3C) -4: 4-{2-[(1,1-dicarbamoilmetil) amino] etoxi} benzoato de metilo

5 Rendimiento = 79%.

p.f. = 168°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.08 (t, 2H); 3.95 (s, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.66 (d, 4H); 8.14 (d, 2H).

Pureza = 95% MS (APCI) m/z: 296 [M+H]<sup>+</sup>

10 Aminomalonamida (3C) -5: 2- (4-clorobencilamino) malonamida

Rendimiento = 99 %

p.f. = 150-153°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.77 (d, 1H); 3.80 (m, 2H); 7.51 (m, 2H aromático); 7.59 (m, 2H más aromático desprotegido).

15 Pureza = 69.2 % MS (APCI) m/z: 242.1 [M+H]<sup>+</sup>

Aminomalonamida (3C) -6: 2-[4- (etoxicarbonil) bencilamino] malonamida

Rendimiento = 77.2 %

p.f. = 204-206°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 1.2 (t, 3H); 3.96 (m, 2H); 4.52 (q, 2H); 7.75 (d, 2H); 8.12 (d, 2H).

20 Pureza = 99 % MS (APCI) m/z: 280.2 [M+H]<sup>+</sup>

Aminomalonamida (3C) -7: 2-fenilaminomalonamida

Rendimiento = 50 %

p.f. = 134-138°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.21 (d, 2H); 6.25-7.75 (m, 5H aromático).

25 Pureza = 78.5 % MS (APCI) m/z: 194.2 [M+H]<sup>+</sup>

### C) Preparación de los imidazoles (1C)

#### Ejemplo 10: 5 -hidroxi-3- (4-fluorobencil) imidazol- 4-carboxamida

30 Se someten a reflujo 16.05 g (71.04 mmol) de 2- (4-fluorobencilamino)malonamida con 71 ml de ortoformiato de trietilo, es decir 6 equivalentes, y una cantidad catalítica de PTSA (250 mg) en 535 ml de etanol absoluto, en un matraz de fondo redondo puesto bajo argón.

El reactivo se disuelve en etanol caliente.

Después de poner en reflujo durante 3 horas, se enfría el medio de reacción. Aparece el precipitado. Este se filtra y se lava con 95% de etanol. Se aísla un sólido blanco (8.68 g).

Rendimiento = 67.8%

p.f. = 230-234°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 5.52 (s, 2H); 6.76 (amplio s, H del OH); 7.20 a 7.44 (m, 6H); 8.16 (s, 1H).

Pureza = 97.7% MS (APCI) m/z: 236.2 [M+H]<sup>+</sup>

5 Se preparan los siguientes compuestos imidazol (1C) de acuerdo con un proceso similar.

**Ejemplo 11: 5 -hidroxi-3(4-clorobencil) imidazol 4-carboxamida**

Rendimiento = 99%

p.f. = 206-212°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 5.52 (s, 2H); 6.78 (amplio s, H del OH); 7.20 a 7.5 (m, 6H); 8.15 (s, 1H).

10 Pureza = 99% MS (APCI) m/z: 252.1 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 12: 5 -hidroxi-3- [4- (etoxicarbonil) bencil]imidazol- 4-carboxamida**

Rendimiento = 84.5%

p.f. = 266-268°C

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 1.53 (s, 3H del CH<sub>3</sub>); 3.6 (s, 1H del OH); 4.55 (q, 2H); 5.81 (s, 2H), 7.59 (d, 2H); 8.13 (d, 2H); 8.34 (s, 1H).

Pureza= 99.1% MS (APCI) m/z: 288.2 [M-1]

**Ejemplo 13: 5 -hidroxi-3- fenilimidazol- 4-carboxamida**

Rendimiento = 19%

p.f. = 182°C

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.92 (s, 1H); 6.99 (amplio s, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.39 (m, 4H); 7.87 (s, 1H).

Pureza = 99 % MS (APCI) m/z: 202.2 [M-1]

**Ejemplo 14: 5 -hidroxi-3- (2-fenoxietil) -3H- imidazol -4-carboxamida**

Rendimiento = 86%.

p.f. = 24°C

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.37 (1s, 2H); 4.21 (t, 2H); 4.53 (t, 2H); 6.87 (t, 3H); 7.21 (t, 2H); 7.94 (s, 1H); 11.85 (s, 1H).

Pureza ≥ 99%

MS (APCI) m/z: 248 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 15: 3- [2- (4-fluorofenoxi) etil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

30 Rendimiento = 98%.

p.f. = 230°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.32 (t, 2H); 4.65 (t, 2H), 7.00 (d, 2H); 7.15 (t, 2H); 7.46 (s, 1H); 8.07 (s, 1H).

Pureza = 100%

MS (APCI) m/z: 266 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 16: 3- [2- (4-cianofenoxi) etil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

Rendimiento = 82%.

5 p.f.= 264°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): insoluble

Pureza = 100%

MS (APCI) m/z: 273 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 16 bis: metil 4- [2- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-il)etoxi]-benzoato**

10 Rendimiento = 77%.

p.f. = 263°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.01 (s, 3H); 4.58 (t, 2H); 4.83 (t, 2H); 6.91 (s, 2H); 7.22 (d, 2H); 8.08 (d, 2H); 8.22 (s, 1H).

Pureza = 100 %

15 MS (APCI) m/z: 306 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 17: 5 -hidroxi-3- fenilimidazol- 4-carboxamida**

Rendimiento = 19%

p.f. = 182°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.92 (s, 1H); 6.99 (amplio s, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.39 (m, 4H); 7.87 (s, 1H).

20 Pureza = 99 %

MS (APCI) m/z: 202.2 [M-1]

**Ejemplo 18: 3- (4-aminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

25 Se coloca 1 g (3.81 mmol) de 3- (4-nitrobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida en 30 ml de metanol con 100 mg de paladio sobre carbono (51% de agua) en un matraz de hidrogenación. El medio se enjuaga con argón y luego con hidrógeno durante 30 minutos con agitación. El medio se enjuaga nuevamente con argón y el catalizador se filtra mediante succión. El solvente se evapora para dar 0.710 g de un sólido blanco-amarillento.

Rendimiento = 80%

p.f. = 230-231 °C

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.41 (amplio s, 2H); 5.10 (amplio s, 2H); 5.28 (s, 2H); 6.49 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 7.98 (s, 1H).

Pureza = 99 %

MS (APCI) m/z: 233 [M+H]<sup>+</sup>

D) Preparación de los imidazoles (1C)



**Ejemplo 19: 3- (4-nitrobencil) -5-metoxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

5 Se agregan 3.93 g (15 mmol) del derivado 3- (4-nitrobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida a 80 ml de DMF en un matraz de tres bocas bajo argón, seguido mediante la adición de 8.29 g (60 mmol; 4 eq.) de carbonato de potasio. El medio agitado se mantiene a 50°C durante 30 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. Luego se agrega yoduro de metilo (5.75 g; 40.5 mmol; 2.7 eq.).

El medio de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se vierte en solución salina y se extrae con éter. Después de secado y evaporación, se aíslan 1.88 g de un sólido naranja y se recristalizan a partir de 95% de etanol para dar 0.672 g de un sólido naranja.

Rendimiento = 16.2%

10 p.f. = 201-203°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.85 (s, 3H); 5.3 (s, 2H); 7.33 (d+s, 3H); 8.16 (d, 2H).

Pureza = 99 %

MS (APCI) m/z: 277 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 20: 3- (4-nitrobencil) -5-benciloxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

15 Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, se utiliza bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo.

Rendimiento = 37.6%

p.f. = 193-195°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 5.33 (s, 2H); 5.57 (s, 2H); 6.46 (amplio s, 2H); 7.28 (m, 8H); 8.09 (d, 2H).

20 Pureza = 99 %

MS (APCI) m/z: 353 [M+H]<sup>+</sup>

**Compuestos de las Fórmulas (1Ca) y (1Cb)****A) Preparación de (4C): 3- (4-nitrobencil) -5- (tert-butildimetilsilanilo) -3H- imidazol -4-carboxamida**

25 Se colocan 52.44 g (0.2 mol) de compuesto nitro (1C-NO<sub>2</sub>) en 400 ml de DMF en un matraz de tres bocas bajo argón. La suspensión es amarilla. Luego se agregan 38.58 g (0.256 mol) de cloruro de tert-butildimetilsililo en una única porción. La temperatura es 21 °C.

30 Luego se agregan en forma de gotas 35 g de imidazol (0.514 mol) disuelto en 150 ml de DMF. La temperatura se eleva a 27°C. El medio de reacción se deja durante 3 horas 30 minutos a temperatura ambiente y luego se vierte en 2 litros de solución salina y se extrae varias veces con éter. Después de secado y evaporación del solvente, se obtienen 73 g de un sólido amarillo.

Rendimiento = 97%

p.f. = 190-192°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 0.37 (s, 6H); 1.00 (s, 9H); 5.67 (s, 2H); 6 (amplio s, 2H); 7.41 (d, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.21 (d, 2H).

35 Pureza = 98 %

MS (APCI) m/z: 377 [M+H]<sup>+</sup>

**B) Preparación de (5C): 3- (4-aminobencil) -5- (tert-butildimetilsilaniloxi) -3H- imidazol -4-carboxamida**

Se colocan 25 g de (5C) (66.4 mmol) en un matraz de hidrogenación bajo argón, que contiene 1.8 l de metanol, seguido por la adición de 2.5 g de 10% de paladio sobre carbono (50% de agua). Después de agitar durante 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria y a temperatura ambiente, el medio de reacción se enjuaga con argón.

- 5 El catalizador se filtra y se evapora la solución metanólica para dar 20 g de un sólido blanco.

Rendimiento = 87%

p.f. = 194-196°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 0.33 (s, 6H); 0.98 (s, 9H); 5.09 (s ancho, 1H); 5.31 (s, 2H); 6.53 (d, 2H); 6.99 (d, 2H); 7.60 (s, 1H).

- 10 Pureza = 99 %

MS (APCI) m/z: 347 [M+H]<sup>+</sup>

**C) Preparación de los imidazoles (1Ca)****Ejemplo 21: 5 -hidroxi-3- [4- (3-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

- 15 Se coloca 1 g de silil amina 3C (2.88 mmol) en un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de nitrógeno que contiene 15 ml de THF seco. Se agrega 0.349 g (0.481 ml) de trietilamina (3.46 mmol, 1.2 eq.), seguido por la adición de 0.492 g de cloruro de 3-metoxibenzoilo (0.1 eq.) disuelto en 5 ml de THF seco.

El medio de reacción se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Luego se agregan 25 ml de agua y 1 ml de HCl 1N. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua y luego con éter de petróleo. Después de secado, se obtienen 1.018 g de un sólido blanco.

- 20 Rendimiento = 96.3%

p.f. = 257-259°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 4.07 (s, 3H); 5.72 (s, 2H); 5.67 (s, 2H); 7.39-7.97 (m, 8H); 8.33(s, 1H).

Pureza = 98.4 %

MS (APCI) m/z: 367 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 Los compuestos imidazol (1Ca<sub>OH</sub>) adelante se preparan de acuerdo con un proceso similar (pureza mayor de 90% determinada por HPLC-masas).

**Ejemplo 22: 3- (4-acetilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida****Ejemplo 23: 3- (4-benzoilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida****Ejemplo 24: 3-[4- (ciclohexanocarbonilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

- 30 **Ejemplo 25: 5 -hidroxi-3- [4- (4-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 26: 3-[4- (3,3-dimetilbutirilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida****Ejemplo 27: 5 -hidroxi-3- [4- (4-fluorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida****Ejemplo 28: 5 -hidroxi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida****Ejemplo 29: 3-[4- (3-ciclopentilpropionilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 30: 3-[4- [2- (4-clorofenil) acetilamino] bencil] -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 31: 5 -hidroxi-3- [4- (4-clorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 32: 3- (4-hexanoilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 33: 5 -hidroxi-3- [4- (2-fluorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

5 **Ejemplo 34: 5 -hidroxi-3- [4- (4-metilbenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 35: 5 -hidroxi-3- [4- (2-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 36: 5 -hidroxi-3- [4- [(naftaleno-2-carbonil) amino] bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 37: 5 -hidroxi-3- [4- [2- (4-nitrofenil)acetilamino]bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 38: 5 -hidroxi-3- [4- (2-fenilbutirilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

10 **Ejemplo 39: 3-[4- (2-furan-2-ilacetilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida**

**Ejemplo 40: 5 -hidroxi-3- [4- (2-tiofen-2-ilacetilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

#### **D) Preparación de los imidazoles (1Cb)**

**Ejemplo 41: 5 -hidroxi-3- [4- (3-fenilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

15 Se coloca 0.5 g de silil amina 3C (1.44 mmol) en un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de nitrógeno que contiene 10 ml de THF seco, seguido por la adición de 0.172 g (1.44 mmol; 1 eq.) de isocianato de fenilo en una única porción.

20 Se forma un precipitado después de 5 horas 30 minutos de agitación a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 29 horas. Luego se agregan 10 ml de agua y 1 ml de HCl 1N. Después de agitar durante 48 horas adicionales a temperatura ambiente, el solvente se evapora y el residuo se toma en una mezcla de agua-hielo. El precipitado se lava con agua y luego con éter de petróleo.

Después de secado, se obtienen 270 mg de un sólido blanco.

Rendimiento = 53.2%

p.f. = 232-235°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 5.47 (s, 2H); 7.05 (m, 1H); 7.25-7.45 (2xt, H); 8.25 (s, 1H); 8.60 (2s, 2H).

25 Pureza =96.1 %

MS (APCI) m/z: 352 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 42: 5 -hidroxi-3- [4-ureidobencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

30 Se agrega 0.187 g de cianuro de sodio (24.7 mmol; 2 eq.) disuelta en 5 ml de agua a un matraz de fondo redondo que contiene 10 ml de agua y 0.5 g (14.4 mmol) de 3- (4-amino-bencil) -5- (tert-butildimetilsilanilo) -3H- imidazol -4-carboxamida, seguido por la adición en forma de gotas de 10 ml de ácido acético durante 5 minutos. El medio se torna amarillo. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, el solvente se evapora. Se agregan 30 ml de agua y 1 ml de HCl 1N al residuo y la mezcla resultante se agita durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente.

Después de filtrado, lavado con agua y secado, se obtienen 330 mg de sólido blanco.

35 Rendimiento = 83%

p.f. = 243-244°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 5.45 (s, 2H); 7.25-7.60 (m, 5H); 8.10 (s, 1H); 8.60 (s, 1H).

Pureza = 99%

MS (APCI) m/z: 276 [H]<sup>+</sup>

5 Se preparan los siguientes compuestos imidazol (1Cb<sub>OH</sub>) de acuerdo con un proceso similar a aquel indicado por el ejemplo 41 (pureza mayor de 90% determinada por HPLC-Masas).

**Ejemplo 43:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 44:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-clorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 45:** 3-[4- (3-ciclohexilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol-4 carboxamida

**Ejemplo 46:** 3-[4- (3-ciclopentilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida

10 **Ejemplo 47:** 5 -hidroxi-3- [4- (3-naftalen-1-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 48:** 5 -hidroxi-3- [4- (3-naftalen-2-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 49:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il) -ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 50:** 3-[4- (3-etilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 51:** 3-[4- (3-bencilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida

15 **Ejemplo 52:** 5 -hidroxi-3- [4- (3- meta-tolilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 53:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 54:** 3- (4-[3- (2-fluorobencil)ureido]bencil) -6 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 55:** 5 -hidroxi-3{4- [3(2-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 56:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-etilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

20 **Ejemplo 57:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-metilsulfanilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 58:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-metilsulfanilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 59:** 5 -hidroxi-3- [4- (3-indan-5-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 60:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-fluorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 61:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-clorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

25 **Ejemplo 62:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-trifluorometilfenil)ureido]-bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 63:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 64:** 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida

**Ejemplo 65:** etil 3-{3-[4- (4-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) -fenil]ureido}benzoato

**Ejemplo 66:** etil 4-{3-[4- (S-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) -fenil]ureido}benzoato

30 **Ejemplo 67:** ácido 4-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) -fenil]ureido}benzoico

**Ejemplo 68:** etil 2-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) -fenil]ureido}benzoato

**Ejemplo 69: etil {3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) -fenil]ureido}acetato****Ejemplo 70: ácido 3-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) -fenil]ureido}benzoico**

5 Se colocan 100 mg de etil 3- {3- [4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil]-ureido} benzoato (0.236 mmol), 5 ml de etanol y 1 ml de agua en un matraz de fondo redondo. Se agregan 0.472 ml de NaOH 1 N (2 eq.) a la suspensión blanca. La disolución es instantánea. El medio se mantiene a 50°C durante 4 horas.

Después de evaporar el solvente bajo vacío, se agregan 10 ml de agua y 0.472 ml de HCl 1N (2 eq.). El precipitado blanco formado se agita durante 1 hora.

Después de filtrado, lavado con agua y secado, se aíslan 83 mg de un sólido blanco.

Rendimiento = 89%

10 p.f. = 218-220°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 5.49 (s, 2H); 7.29-7.75 (m, 8H); 8.13 (d, 2H); 9.25 (s, 1H); 12.38 (amplio s, COOH).

Pureza = 99%

MS (APCI) m/z: 396 [H]<sup>+</sup>

Compuestos O-Alquilo y O-acilo de (1Ca<sub>R</sub>)

**15 Ejemplo 71: 5-metoxi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida**

20 Se disuelven 200 mg (0.517 mmol) de 5 -hidroxi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida en 5 ml de DMF seco en un matraz de fondo redondo bajo argón. Luego se agregan 285 mg (2.07 mmol; 4 eq.) de carbonato de potasio. Después de una hora a temperatura ambiente, se agregan 440 mg (3.1 mmol; 6 eq.) de yoduro de metilo. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en solución salina y aparece un precipitado. Después de agitar durante 20 minutos, el precipitado se filtra y luego se lava con agua. Después de secar, se obtienen 72 mg de un sólido blanco.

Rendimiento = 34.7%

p.f. = 101-103°C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 3.90 (s, 3H); 5.37 (s, 2H); 7.30-7.90 (m, 11H); 8.40-8.5 (m, 3H).

25 Pureza = 98 %

MS (APCI) m/z: 400.43 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 72: 5-acetiloxi-3- [4- (4-acetilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida**

30 Se agregan 262 mg (1.12 mmol) de 3- (4-aminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida a 10 ml de THF seco en un matraz de fondo redondo bajo argón. Se agregan 250 mg de trietilamina (2.48 mmol; 2.2 eq.) y luego se agregan 177 mg (2.25 mmol; 2 eq.) de cloruro acetilo con agitación. La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El medio se evapora y el residuo se toma en agua. El sólido formado se filtra mediante succión y luego se lava con agua y se seca para dar 25 mg de un sólido blanco.

Rendimiento = 7%

p.f. = 240-243°C

35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO δ en ppm): 2.15 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 5.50 (s, 2H); 7.39 (dd, 4H); 8.02 (s, 1H).

Pureza = 99 %

MS (APCI) m/z: 317 [M+H]<sup>+</sup>

BIOLOGÍA

A) Protocolo Experimental:

5 Se incuban 25 mU de AMPK en la presencia de diferentes de concentraciones de AMP o de productos, durante 30 minutos a 30°C, en un volumen final de 30 µl que comprende Hepes 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 19 mM, ATP 125 µM, NaPPi 5 mM, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 2 mM y 25 µM del péptido AMARAA biotínil (Biot-NH-AMARAASAAALARRR-COOH).

Luego se mide la fosforilación del péptido AMARAA de acuerdo con un protocolo Delfia (Perkin-Elmer), utilizando un anticuerpo específico antifoso-serina marcado con europio.

El AMPK utilizado en esta prueba es una proteína parcialmente purificada de hígado de rata.

10 Se calcula el porcentaje de activación con relación a la actividad basal (100%) obtenido en la ausencia de AMP.

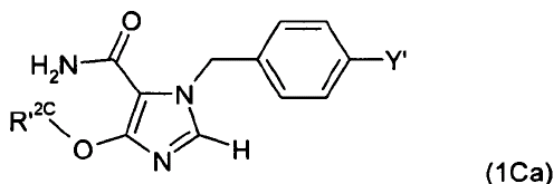
B) Resultados:

15

Ejemplo No.	% de Activación a 200 µM
43	229
44	147
47	184
56	289
58	311

## REIVINDICACIONES

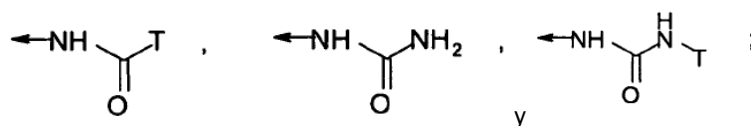
1. Compuesto de la Fórmula (1Ca):



5 en la cual:

R'<sup>2c</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o acilo (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>),

Y' se selecciona de



en el que T se selecciona de:

10 - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado;

- cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>);

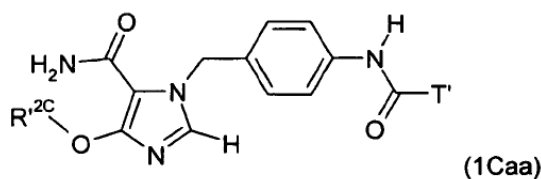
- arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxycarbonilo y alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

15 - arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), el grupo arilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxycarbonilo y alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

20 - heteroarilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), heteroarilo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroariloxi (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), el grupo heteroarilo de cada uno de estos grupos en sí mismos se sustituyen posiblemente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxycarbonilo y alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

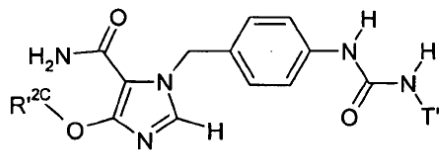
entendiéndose que el dicho grupo heteroarilo puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; y los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la Fórmula (1 Caa):



25 en la que R'<sup>2c</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o acilo (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>) y T' es como se define en la Reivindicación 1, los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

3. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la Fórmula (1 Cb):



(1Cb)

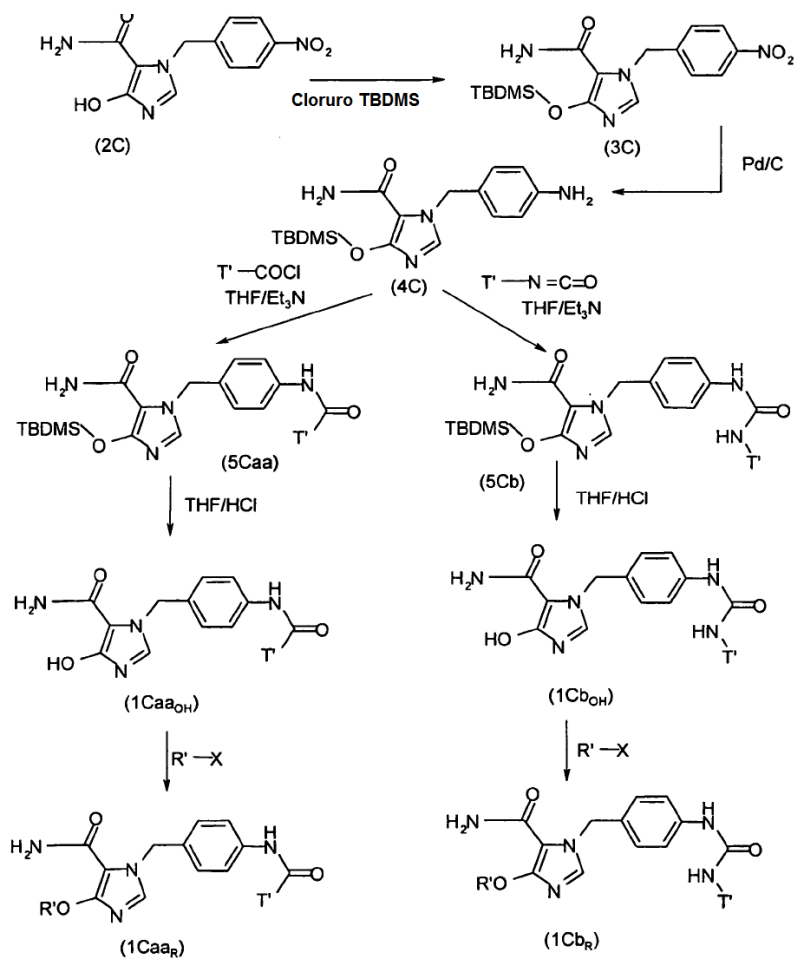
5 en la cual R<sup>2c</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o acilo (C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>) y T' es como se define en la Reivindicación 1, los posibles isómeros ópticos y/o geométricos, epímeros y formas tautoméricas de los mismos, y también las posibles sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado de:

- 5 -hidroxi-3- [4- (3-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- (4-acetilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- (4-benzoilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 10 - 3-[4- (ciclohexanocarbonilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (4-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3-[4- (3,3-dimetilbutirilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (4-fluorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil}-3 H imidazol- 4-carboxamida;
- 15 - 3-[4- (3-ciclopentilpropionilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (3-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3-[4- [2- (4-clorofenil) acetilamino] bencil] -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (4-clorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- (4-hexanoilaminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 20 - 5 -hidroxi-3- [4- (2-fluorobenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (4-metilbenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (2-metoxibenzoilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [(naftaleno-2-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [2- (4-nitrofenil)acetilamino]bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 25 - 5 -hidroxi-3- [4- (2-fenilbutirilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3-[4- (2-furan-2-ilacetilamino) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (2-tiofen-2-ilacetilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5-metoxi-3- {4- [(naftaleno-1-carbonil) amino] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5-acetiloxi-3- [4- (4-acetilamino) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;



- 5 -hidroxi-3- [4- (3-fenilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-clorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3-[4- (3-ciclohexilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 - 3-[4- (3-ciclopentilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (3-naftalen-1-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (3- naftalen-2-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3-[4- (3-etilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 10 - 3-[4- (3-bencilureido) bencil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (3-m-tolilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- (4-[3- (2-fluorobencil)ureido]bencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-metoxifenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 15 - 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-etilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-metilsulfanilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-metilsulfanilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (3-indan-5-ilureido) bencil] -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-fluorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 20 - 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-clorofenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (2-trifluorometilfenil)ureido]benzy} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (3-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- {4- [3- (4-trifluorometilfenil) ureido] bencil} -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoato de etilo;
- 25 - ácido 3-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoico;
- 4-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoato de etilo;
- ácido 4-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoico;
- 2-{3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} benzoato de etilo; y
- {3-[4- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-ilmetil) fenil] ureido} acetato de etilo.
- 30 5. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5 en el que el esquema R' tiene la misma definición que para R<sup>2</sup>, con la excepción de hidrógeno, y R<sup>2</sup> y T' son como se define en la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3, el conjunto de compuestos de las Fórmulas (1Caa<sub>OH</sub>) y (1Caa<sub>R</sub>), por una parte, y (1Cb<sub>OH</sub>) y (1Cb<sub>R</sub>), por otra parte, que forma el conjunto de compuestos de las Fórmulas (1 Caa) y (1 Cb), respectivamente.

6. Composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula (1Ca) de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 7. Uso de un compuesto de la Fórmula (1Ca) de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la diabetes, resistencia a la insulina, patologías relacionadas u obesidad.

8. Uso de acuerdo con la Reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de o la prevención de la diabetes no insulínica, dislipidemia y obesidad.

15 9. Uso de acuerdo con la Reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de hipertensión arterial, complicaciones cardíacas macrovasculares o microvasculares de la diabetes, retinopatía y neuropatía.

10. Uso de acuerdo con la Reivindicación 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de complicaciones de la diabetes y de sus efectos en los riñones, el corazón, los ojos, los vasos sanguíneos y los nervios.

20 11. Proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas al agregar uno o más vehículos semilíquidos, líquidos o sólidos para por lo menos un compuesto de la Fórmula (1Ca) definido en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.

## 12. Compuestos seleccionados del grupo

- 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo;
- 5 -hidroxi-1-[2- (- 4-cianofenoxi) etil] -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo;
- 5 -hidroxi-1- [2- (- 4-fluorofenoxi) etil] -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo;
- 5 5 -hidroxi-1-{2-[4(metoxicarbonil) fenoxi] etil} -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo;
- 1-bencil-5-metoxi -1H- imidazol -4-carboxilato de etilo;
- 1- [2- (4-fluorofenoxi) etil]-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-1- (2-fenoxietil) -1H- imidazol -4-carboxamida;
- 1- [2- (4-cianofenoxi) etil]-5 -hidroxi -1H- imidazol -4-carboxamida;
- 10 4- [2- (4-carbamoil-5-hidroxiimidazol-1-il) etoxi] benzoato de metilo;
- 5 -hidroxi-3- (4-fluorobencil) imidazol- 4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- (4-clorobencil) imidazol- 4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- [4- (etoxicarbonil) bencil]imidazol- 4-carboxamida;
- 5 -hidroxi-3- fenilimidazol- 4-carboxamida;
- 15 5 -hidroxi-3- (2-fenoxietil) -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- [2- (4-fluorofenoxi) etil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 3- [2- (4-cianofenoxi) etil]-5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- metil 4- [2- (5-carbamoil- 4-hidroxiimidazol-1-il) etoxi] benzoato;
- 3- (4-aminobencil) -5 -hidroxi -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 20 4-carboxamida-5 -hidroxi-3- fenilimidazol;
- 5-metoxi-3- (4-nitrobencil) -3H- imidazol -4-carboxamida;
- 5-benciloxi-3- (4-nitrobencil) -3H- imidazol -4-carboxamida;