

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 578**

51 Int. Cl.:
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07821698 .3**
96 Fecha de presentación: **23.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2086959**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **2-IMIDAZOLES SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DE RECEPTORES ASOCIADOS A AMINAS TRAZAS.**

30 Prioridad:
02.11.2006 EP 06123351

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

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

72 Inventor/es:
**GALLEY, Guido;
GROEBKE ZBINDEN, Katrin;
NORCROSS, Roger y
STALDER, Henri**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

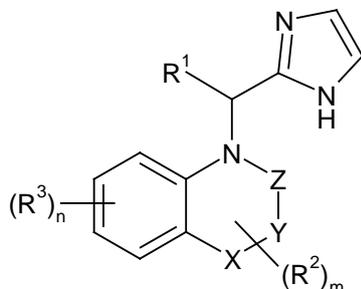
ES 2 375 578 T3

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

2-Imidazoles sustituidos como moduladores de receptores asociados a aminas trazas.

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



10 en la que

- 10 R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;
 R² es hidrógeno o alquilo inferior;
 R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, feniloxi, benciloxi, halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno;
 15 X es -CH₂- o -CH-;
 Y es -CH₂-, -CH- o un enlace;
 Z es -CH₂- o -CH-;
 m es 0, 1 o 2; cuando m es 2, los R² pueden ser iguales o no;
 n es 0, 1 o 2; cuando n es 2, los R³ pueden ser iguales o no;
 20 y a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

30 Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como es la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como es la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos como es la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

40 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan papeles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje así como su degradación o su reabsorción después de la liberación son procesos estrechamente regulados. Se sabe que el desequilibrio del nivel de las aminas biogénicas provoca alteraciones de la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Un segundo grupo de compuestos amina endógena, también llamados aminas trazas (TA), se solapa significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo tocante a la estructura, el metabolismo y la localización subcelular. Las TA incluyen a la p-tiramina, β-feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos en niveles por general inferiores a los niveles de las aminas biogénicas clásicas [6].

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

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

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

Referencias empleadas:

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

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de la fórmula I, su obtención, a medicamentos basados en un compuesto según la invención y a su fabricación así como al uso de los compuestos de la fórmula I para el control o la prevención de enfermedades tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y los trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferidas utilizando los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

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

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

10 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, en la que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

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

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

20 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que X es CH₂, Y es un enlace y Z es CH₂.

Tales compuestos son:

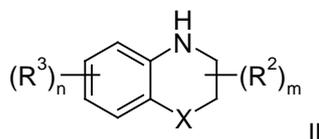
- 25 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol
 5-bromo-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol
 7-etil-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol
 6-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol
 4-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol
 7-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol
 30 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-indol
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol o
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol.

35 Son también preferidos los compuestos, en los que X es CH, Y es un enlace y Z es CH, por ejemplo el compuesto siguiente:
 (2RS,3RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol.

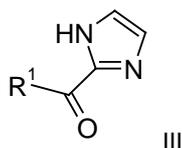
40 Son también preferidos los compuestos, en los que X es CH₂, Y es CH₂ y Z es CH₂, por ejemplo los compuestos siguientes:
 6-bromo-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina
 5-benciloxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina o
 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

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

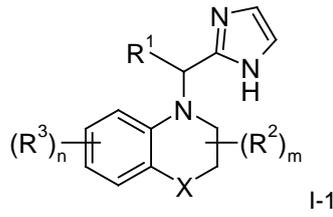
a) la aminación reductora de un compuesto de la fórmula



y un compuesto de la fórmula

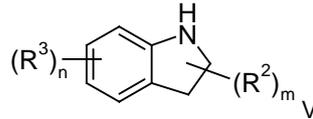


50 para obtener un compuesto de la fórmula



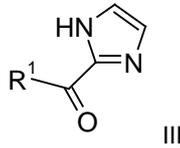
en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, m y n tienen los significados definidos anteriormente, o

b) la aminación reductora de un compuesto de la fórmula

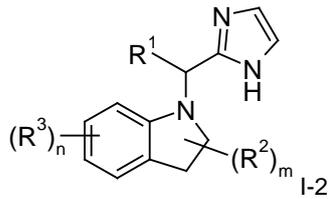


5

y un compuesto de la fórmula



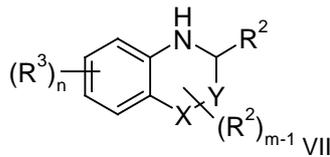
para obtener un compuesto de la fórmula



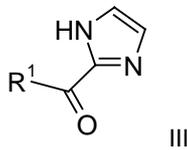
10

en la que R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen los significados definidos anteriormente, o

c) la aminación reductora de un compuesto de la fórmula

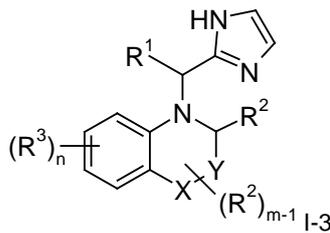


y un compuesto de la fórmula



15

para obtener un compuesto de la fórmula

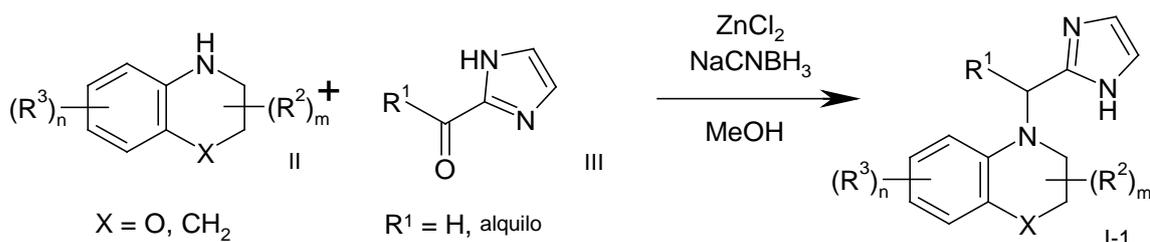


en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, m y n tienen los significados definidos anteriormente; y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes del proceso recién descritas y con arreglo a los siguientes esquemas 1 - 4. Los materiales de partida son productos comerciales, son compuestos ya conocidos de la bibliografía química o compuestos que pueden obtener con arreglo a métodos bien conocidos de la técnica.

10 Método 1

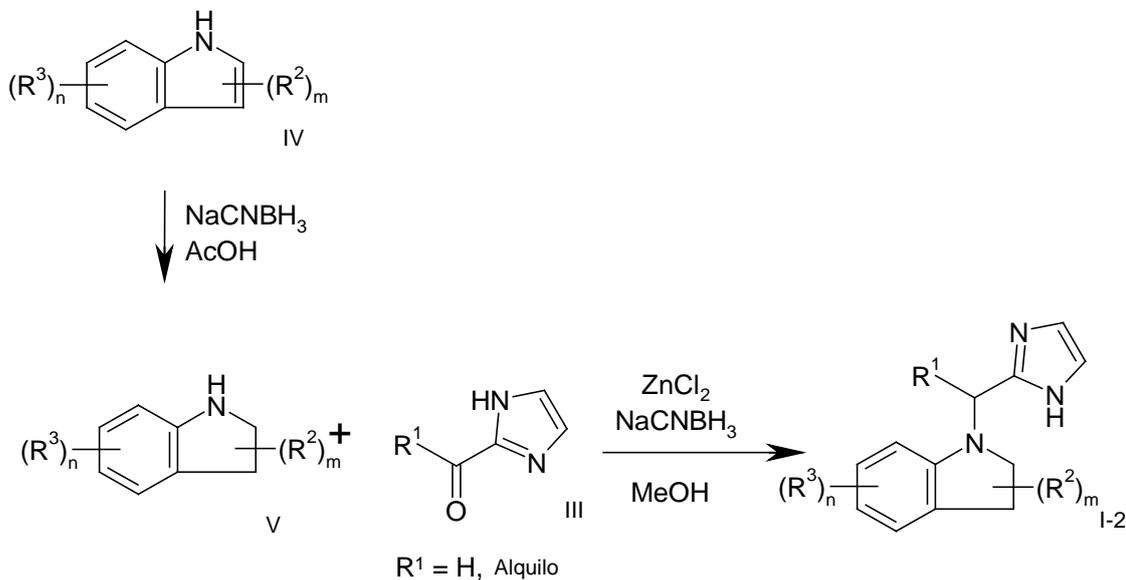
Esquema 1



- 15 Los compuestos de la fórmula I-1 pueden obtenerse por aminación reductora empleando un compuesto 1,2,3,4-tetrahidroquinolina ($X=CH_2$) o un compuesto 3,4-dihidro-2H-benzo [1,4]oxazina ($X=O$) como componente amina e imidazol-2-carboxaldehído o 2-acetilimidazol como componente carbonilo.

Método 2

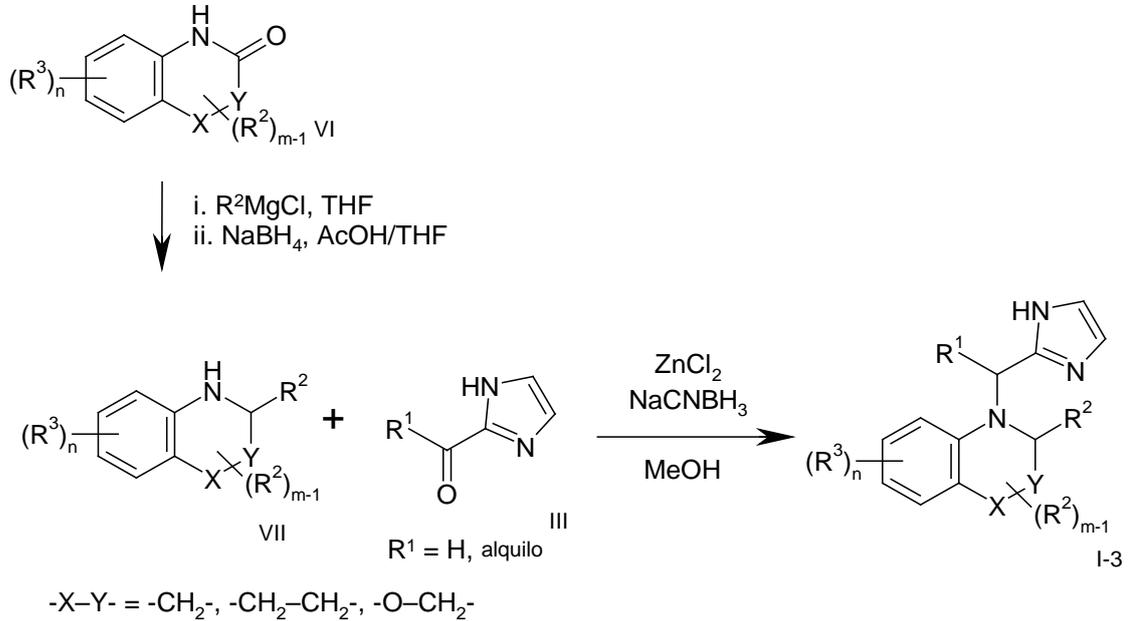
20 Esquema 2



- 25 Los compuestos de la fórmula I-2 pueden obtenerse por aminación reductora empleando un compuesto indolina de la fórmula V como componente amina y un compuesto imidazol-2-carboxaldehído o 2-acetilimidazol de la fórmula III como componente carbonilo. Los compuestos indolina pueden obtenerse de la manera habitual por reducción de los correspondientes análogos de indol.

Método 3

Esquema 3



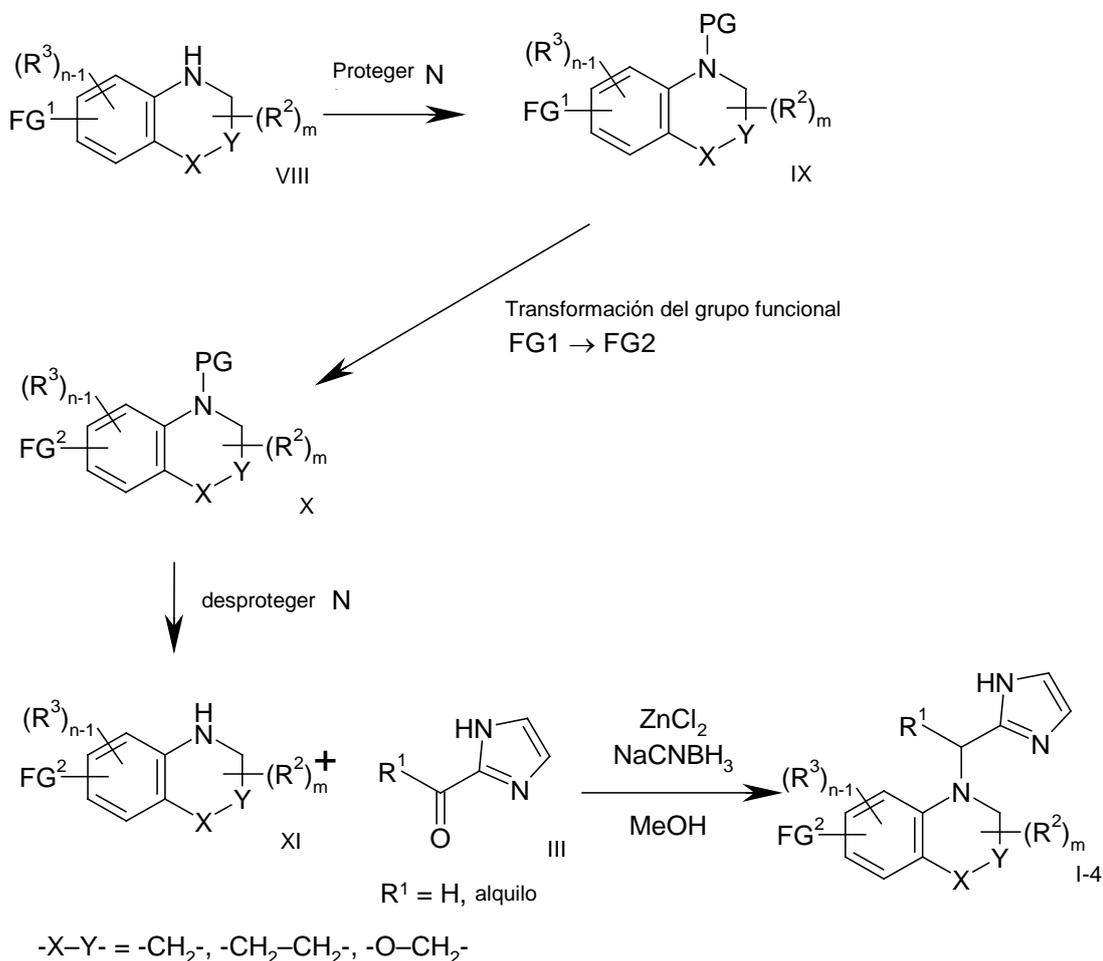
5

10

Los compuestos de la fórmula I-3 pueden obtenerse por aminación reductora empleando un compuesto indolina (-X-Y- = -CH₂-) o un compuesto 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (-X-Y- = -CH₂-CH₂-) o un compuesto 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (-X-Y- = -O-CH₂-) como componente amina (VII) y un compuesto imidazol-2-carboxaldehído o 2-acetilimidazol como componente carbonilo (III). Los compuestos amino pueden obtenerse a partir del correspondiente compuesto 1,3-dihidro-indol-2-ona (-X-Y- = -CH₂-) o un compuesto 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (-X-Y- = -CH₂-CH₂-) o un compuesto 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (-X-Y- = -O-CH₂-) por adición de un reactivo de Grignard y posterior reducción de la manera habitual.

Método 4

Esquema 4



PG = un grupo protector de nitrógeno estable en las condiciones aplicadas para transformar FG¹ en FG², p.ej. el tertbutoxicarbonilo (BOC)

5

En los casos, en los que el material amino de partida lleva un grupo funcional reactivo (p.ej. un grupo hidroxilo libre) en el anillo arilo, es posible realizar la transformación del grupo funcional antes de efectuar el paso de la aminación reductora. Con el fin de efectuar la deseada transformación del grupo funcional, a menudo resulta ventajoso proteger en primer lugar el átomo de nitrógeno que después deberá participar en el paso de la aminación reductora. Por ejemplo, este átomo de nitrógeno puede protegerse por conversión en un resto carbamato de tert-butilo. Los ejemplos de transformaciones de grupos funcionales incluyen las transformaciones habituales de grupos funcionales que se describen en la bibliografía química, por ejemplo la transformación de FG¹ = hidroxilo en FG² = éter de alquilo por tratamiento con una base, por ejemplo hidruro sódico y un agente alquilante, por ejemplo un haluro de alquilo. Otra posible transformación de grupos funcionales es la transformación de FG¹ = hidroxilo en FG² = éter de arilo por tratamiento con un ácido aril-borónico y acetato de cobre (II) con arreglo al método de Evans y col. (Tetrahedron Lett. 39, 2937-2940, 1998).

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos y compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, mediante el oportuno procedimiento de separación o purificación por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos de baja o de alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento podrán deducirse tomando como referencia las obtenciones

y ejemplos que se describen a continuación. Sin embargo, es obvio que puede aplicarse cualquier otro procedimiento adecuado de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse aplicando una HPLC quiral.

5 Sales de compuestos de la fórmula I

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

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

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

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

Materiales y métodos

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

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

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

50 Preparación de membrana y fijación de radioligando

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

°C durante 10 min, se suspende de nuevo en HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0, que incluye MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ g de proteína por ml y (2 mM) (tampón B) a 200 homogeneizado en un Polytron a 10.000 rpm durante 10 s.

5 El ensayo de fijación se realiza a 4 °C en un volumen final de 1 ml y con un período de incubación de 30 min. Se emplea el radioligando rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina-[H³] en una concentración igual al valor calculado de K_d de 60 nM para obtener una unión del orden del 0,1 % de la concentración total de radioligando añadido, y una fijación específica que representa del 70 al 80 % de la fijación total. La fijación no específica se define como la cantidad de la rac-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-imidazolina-[H³] fijada en presencia del ligando apropiado sin marcar (10 µM). Se ensayan los ligandos competidores en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM – 30 µM). La concentración final de sulfóxido de dimetilo concentración en el ensayo es del 2% y no afecta la fijación del radioligando. Cada ensayo se realiza por duplicado. Todas las incubaciones se terminan por filtración rápida a través de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y placas de vidrio GF/C, preimpregnadas por lo menos durante 2 h en polietilenimina del 0.3% y empleando un colector de células del tipo Filtermate 96 Cell Harvester (Packard Instrument Company). Después se lavan los tubos y los filtros 3 veces con 1 ml de partes alícuotas del tampón B frío. No se secan los filtros, se impregnan en de Ultima gold (45 µl/hoyo, Packard Instrument Company) y se determina la radiactividad fijada en un contador de centelleo del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

15 Los compuestos preferidos presentan un valor K_i (µM) en ratón sobre el TAAR1 situados en el intervalo de 0,02 a 20 0,20 tal como se indica en la tabla siguiente.

Ejemplo	K _i (µM) ratón	Ejemplo	K _i (µM) ratón
1	0,0289	24	0,0557
4	0,055	25	0,0951
14	0,1958	26	0,129
15	0,0435	32	0,1729
16	0,035	33	0,1252
17	0,0362	38	0,0513
20	0,1182	42	0,0046
23	0,1148		

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

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

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

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

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

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

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
10	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. celulosa microcristalina	30	30	30	150
15	5. estearato magnésico	1	1	1	1
	total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

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

Formulación de cápsulas

Elem.	Ingrediente	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
30	1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. almidón de maíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
35	total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

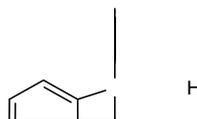
1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Parte experimental

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

Ejemplo 1

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

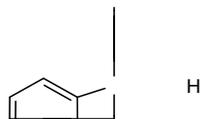


A una solución de indolina (0,20 g, 1,68 mmoles) en metanol (15 ml) se le añaden sucesivamente el imidazol-2-carboxaldehído (0,24 g, 2,52 mmoles), cloruro de cinc (0,92 g, 6,71 mmoles) y cianoborhidruro sódico (0,32 g, 5,03 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 16 horas, después se le añade la trietilamina (0,5 ml) y se agita la mezcla durante 5 min más. Se filtra la suspensión resultante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: gradiente de metanol/diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (0,17 g, 52%); EM (ISP) = 200,3 ([M+H]⁺).

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtienen:

Ejemplo 2

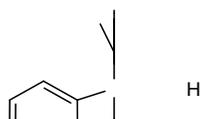
(RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



- 5 A partir de la (RS)-2-metilindolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,3 ([M+H]⁺).

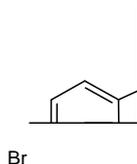
Ejemplo 3

(RS)-1-[1-(1H-imidazol-2-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol



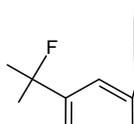
- 10 A partir de la indolina, 2-acetilimidazol, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,4 ([M+H]⁺).

- 15 Ejemplo 4
5-bromo-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



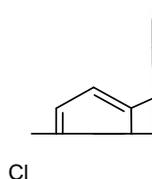
- 20 A partir de la 5-bromoindolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 280,0 ([⁸¹BrM+H]⁺), 278,1 ([⁷⁹BrM+H]⁺).

- 25 Ejemplo 5
1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol



A partir de la 6-(trifluorometil)indolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 268,1 ([M+H]⁺).

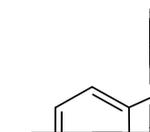
- 30 Ejemplo 6
5-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



A partir de la 5-cloroindolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 236,1 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 234,1 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$).

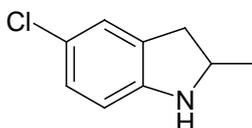
Ejemplo 7

5 (RS)-5-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



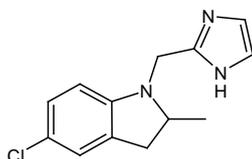
Cl

10 (a) (RS)-5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



A una solución de 5-cloro-2-metilindol (1,00 g, 6,04 mmoles) en ácido acético (7 ml) se le añade en porciones el cianoborhidruro sódico (0,76 g, 12,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluye la solución resultante con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y con una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (1,00 g, 100%); EM (ISP) = 170,2 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 168,3 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$).

20 (b) (RS)-5-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

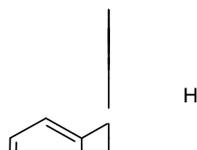


Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1, a partir del 5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 250,1 ($\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$), 248,2 ($\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}\}^+$).

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtienen:

Ejemplo 8

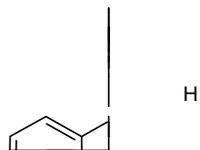
30 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



A partir de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,3 ($\{\text{M}+\text{H}\}^+$).

Ejemplo 9

(RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



A partir de la (RS)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 228,4 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 10

(RS)-6-fluor-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



F

10 A partir de la (RS)-6-fluor-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 246,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11

4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



O

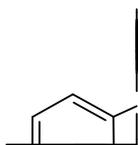
15

A partir de la 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 216,4 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 12

(RS)-5-bromo-1-[1-(1H-imidazol-2-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol

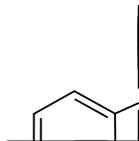


Br

25 A partir de la 5-bromoindolina, 2-acetilimidazol, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 294,0 ([Br⁸¹]_M+H)⁺, 292,0 ([Br⁷⁹]_M+H)⁺.

Ejemplo 13

(RS)-5-cloro-1-[1-(1H-imidazol-2-il)-etil]-2,3-dihidro1H-indol



Cl

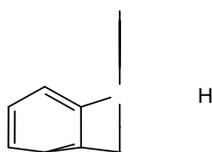
A partir de la 5-cloroindolina, 2-acetilimidazol, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 250,1 ($[(\text{Cl}^{37})\text{M}+\text{H}]^+$), 248,2 ($[(\text{Cl}^{35})\text{M}+\text{H}]^+$).

5

De modo similar al descrito en el ejemplo 7 se obtienen:

Ejemplo 14

(2RS,3RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol



H

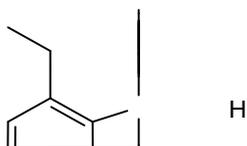
10

A partir del 2,3-dimetilindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 228,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 15

7-etil-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



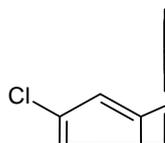
H

20

A partir del 7-etilindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 228,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 16

6-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



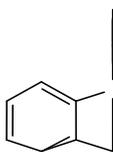
25

A partir del 6-cloroindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 236,2 ($[(\text{Cl}^{37})\text{M}+\text{H}]^+$), 234,1 ($[(\text{Cl}^{35})\text{M}+\text{H}]^+$).

30

Ejemplo 17

4-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

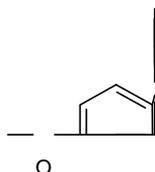


Cl

- 5 A partir del 4-cloroindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 236,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$), 234,1 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 18

- 10 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol

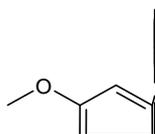


O

- 15 A partir del 5-metoxiindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 230,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 19

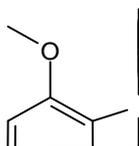
- 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol



- 20 A partir del 6-metoxiindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 230,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 20

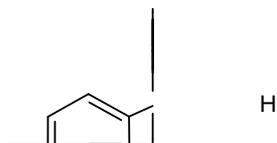
- 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol



- 25 A partir del 7-metoxiindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 230,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 21

- 30 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metil-2,3-dihidro-1H-indol



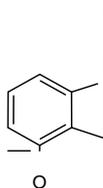
- 5 A partir del 5-metilindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 22
(RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



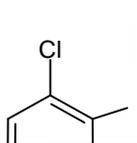
- 10 A partir del 5-metoxi-2-metilindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 244,3 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 23
1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol



- 20 A partir del 4-metoxiindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 230,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 24
7-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



- 25 A partir del 7-cloroindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 236,2 ($[{Cl}^{37}]M+H]^+$), 234,1 ($[{Cl}^{35}]M+H]^+$).

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene:

30 Ejemplo 25
6-bromo-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina



Br

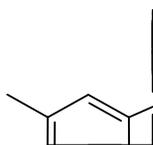
A partir de la 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 294,1 ($[\{Br^{81}\}M+H]^+$), 292,1 ($[\{Br^{79}\}M+H]^+$).

5

De modo similar al descrito en el ejemplo 7 se obtienen:

Ejemplo 26

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-indol



H

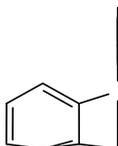
10

A partir del 6-metilindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,4 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 27

(RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol



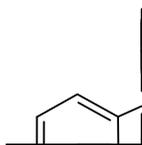
H

20

A partir del (RS)-3-metilindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 28

5-fluor-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



F

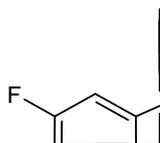
25

A partir del 5-fluorindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 218,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 29

6-fluor-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

30

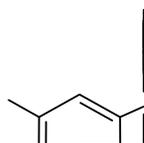


5

A partir del 6-fluorindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 218,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

5,6-difluor-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol



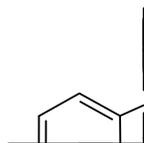
F

10

A partir del 5,6-difluorindol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 236,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

(RS)-5-fluor-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



F

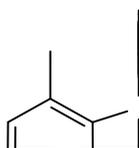
15

A partir del (RS)-5-fluor-2-metil-indol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 232,1 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 32

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol



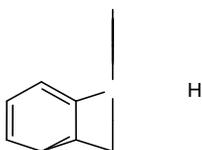
H

25

A partir del 7-metil-indol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33

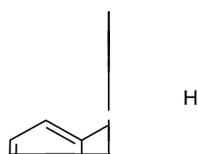
1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol



- 5 A partir del 4-metil-indol y cianoborhidruro sódico en ácido acético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 214,3 ([M+H]⁺).

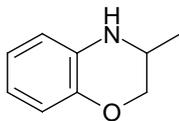
Ejemplo 34

(RS)-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



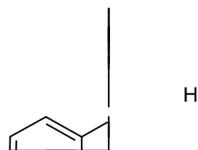
10

(a) (RS)-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



- 15 A una solución de 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (2,00 g, 13,4 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade por goteo a 5 °C una solución 3M de cloruro de metilmagnesio en THF (17,9 ml, 53,7 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 90 min. Se enfría la mezcla reaccionante a 5 °C y se interrumpe la reacción por adición de 20 ml de ácido acético. Después se añade en porciones el borhidruro sódico (1,27 g, 33,5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la suspensión resultante a 0 °C y se añade por goteo una solución acuosa 3 N de hidróxido sódico hasta que el pH de la mezcla sea 10. Se añade acetato de etilo, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (0,92 g, 46%); EM (ISP) = 150,3 ([M+H]⁺).

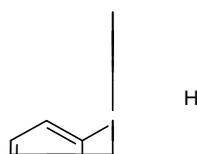
- 25 (b) (RS)-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina



- 30 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1, a partir de la (RS)-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 230,4 ([M+H]⁺). De modo similar al descrito en el ejemplo 34 se obtiene:

Ejemplo 35

(RS)-2-etil-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

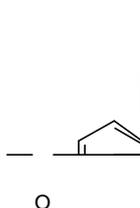


5 A partir de la 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona y cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano, después tratamiento con borhidruro sódico en ácido acético y tetrahidrofurano, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 242,4 ($[M+H]^+$).

De modo similar al descrito en el ejemplo 1 se obtiene:

Ejemplo 36

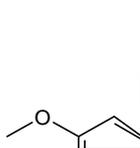
10 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



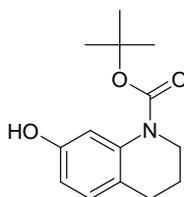
15 A partir de la 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 244,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 37

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



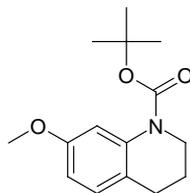
20 (a) 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de tert-butilo



25 A una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ol (0,50 g, 3,35 mmoles) en diclorometano (40 ml) se le añaden el dicarbonato de di-tert-butilo (1,54 g, 7,04 mmoles) y trietilamina (1,86 ml, 13,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 45 °C durante 48 h. Se acidifica la mezcla a pH 6 por adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en metanol (40 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (6,70 ml, 13,4 mmoles). Después de agitar a 60 °C durante 16 h se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se acidifica a pH 6 por adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro que se emplea en el paso siguiente sin más purificación (0,33 g, 40%); EM (ISP) = 250,3 ($[M+H]^+$), 194,4 ($[M+H-Me_2C=CH_2]^+$).

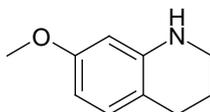
35

(b) 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de tert-butilo



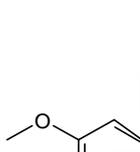
5 A una solución de 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0,48 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añade hidruro sódico (23 mg, 0,57 mmoles, dispersión al 60 % en aceite) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Se enfría la mezcla a 0 °C y se le añade por goteo el yoduro de metilo 0,04 ml, 0,64 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se interrumpe la reacción por adición de agua (10 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (52 mg, 41%); EM (ISP) = 264,0 ([M+H]⁺), 208,1 ([M+H-Me₂C=CH₂]⁺).

(c) 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



15 A una solución de 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de tert-butilo (52 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano (7 ml) se le añade por goteo a 0 °C ácido trifluoroacético (0,23 ml, 3,01 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Después se basifica la mezcla a pH 9 mediante la adición por goteo de una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se extrae la mezcla tres veces con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y tetrahidrofurano, se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (37 mg, 92%); EM (ISP) = 164,4 ([M+H]⁺).

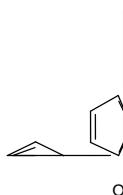
25 (d) 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



30 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1, a partir de la 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 244,4 ([M+H]⁺).

De modo similar al descrito en el ejemplo 37 se obtienen:

Ejemplo 38
5-benciloxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



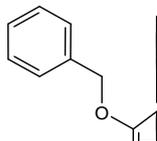
35

A partir del 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-ol, dicarbonato de di-tert-butilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con hidróxido sódico en metanol, después tratamiento con bromuro de bencilo e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida, después tratamiento con ácido trifluoracético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 320,4 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 39

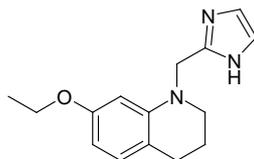
7-benciloxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



10 A partir del 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ol, dicarbonato de di-tert-butilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con hidróxido sódico en metanol, después tratamiento con bromuro de bencilo e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida, después tratamiento con ácido trifluoracético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 320,0 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 40

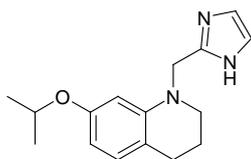
7-etoxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



20 A partir del 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ol, dicarbonato de di-tert-butilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con hidróxido sódico en metanol, después tratamiento con yodoetano e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida, después tratamiento con ácido trifluoracético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 258,1 ([M+H]⁺).

25 Ejemplo 41

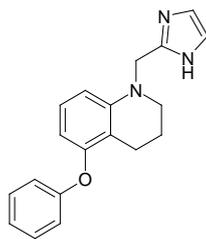
1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-isopropoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



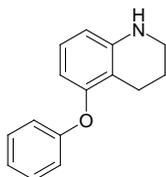
30 A partir del 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ol, dicarbonato de di-tert-butilo y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con hidróxido sódico en metanol, después tratamiento con 2-bromopropano e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida, después tratamiento con ácido trifluoracético, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 272,5 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

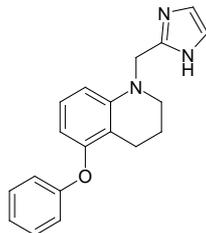


(a) 5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



- 5 A una solución de 0,15 g (1,01 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-5-ol en 10 ml de diclorometano se le añaden 0,17 g (1,40 mmoles) del ácido fenilborónico, 0,25 g (1,36 mmoles) de acetato de cobre (II), una punta de espátula de tamices moleculares de 4Å y 0,57 ml (4,52 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h, después se filtra a través de Celite y se lava con diclorometano. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/heptano), obteniéndose 34 mg (17%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite de color rosa. EM (ISP) = 226,3 ([M+H]⁺).

(b) 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

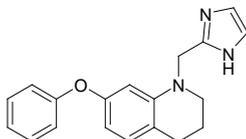


- 15 Se obtiene de modo similar al descrito en el ejemplo 1, a partir de la 5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 306,3 ([M+H]⁺).

20 De modo similar al ejemplo 42 se obtiene:

Ejemplo 43

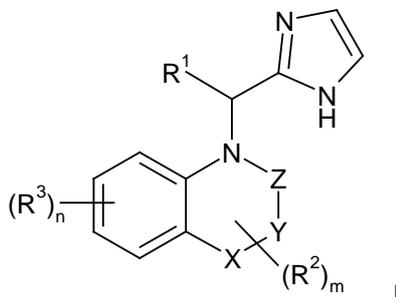
1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



- 25 A partir del 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ol, ácido fenilborónico, acetato de cobre (II) y trietilamina en diclorometano, después tratamiento con imidazol-2-carboxaldehído, cloruro de cinc y cianoborhidruro sódico en metanol. EM (ISP) = 306,3 ([M+H]⁺).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, feniloxi, benciloxi, halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno;

10 R es hidrógeno o alquilo inferior y en el caso, en el que n es 2, los R pueden ser iguales o no;

X es -CH₂- o -CH-;

Y es -CH₂-, -CH- o un enlace;

Z es -CH₂- o -CH-;

m es 0, 1 o 2; cuando m es 2, los R² pueden ser iguales o no;

15 n es 0, 1 o 2; cuando n es 2, los R³ pueden ser iguales o no;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es CH₂, Y es un enlace y Z es CH₂.

20 3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, cuyos compuestos son:

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

5-bromo-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

7-etil-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

6-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

25 4-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol

7-cloro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-6-metil-2,3-dihidro-1H-indol

30 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol o

1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-metil-2,3-dihidro-1H-indol.

4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, X es CH, Y es un enlace y Z es CH.

35 5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, dicho compuesto es:

(2RS,3RS)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que X es CH₂, Y es CH₂ y Z es CH₂.

40 7. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:

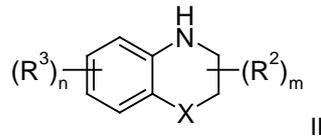
6-bromo-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

5-benciloxi-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina o

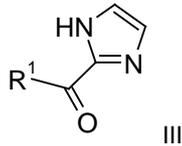
1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-5-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

45 8. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I, cuyo proceso consiste en:

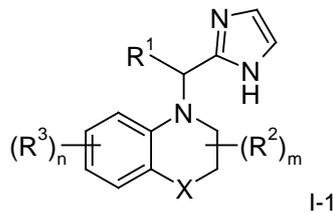
a) la aminación reductora de un compuesto de la fórmula



y un compuesto de la fórmula



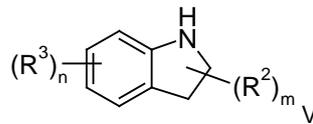
para obtener un compuesto de la fórmula



5

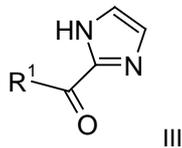
en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

b) la aminación reductora de un compuesto de la fórmula

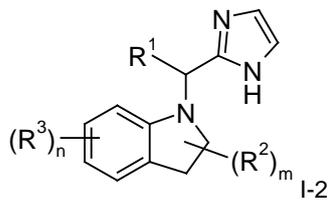


10

y un compuesto de la fórmula



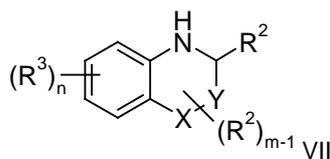
para obtener un compuesto de la fórmula



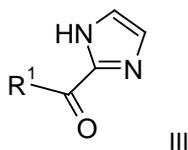
15

en la que R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

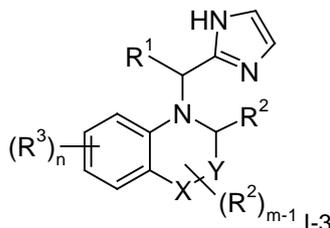
c) la aminación reductora de un compuesto de la fórmula



y un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1; y,

5 si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 10. Un medicamento como el reivindicado en la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

20 11. Un medicamento para el uso según la reivindicación 10, que contiene uno o más compuestos reivindicados en las reivindicaciones 1-7, en donde el tratamiento es el tratamiento de la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

25 12. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y la malfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

30