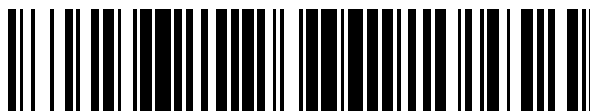


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 998**

51 Int. Cl.:
C07D 233/84 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01919343 .2**
96 Fecha de presentación: **23.02.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1370539**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2003**

54 Título: **Derivados de N-aminoimidazol inhibidores de HIV**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.03.2012

73 Titular/es:
**K.U. LEUVEN RESEARCH AND DEVELOPMENT
GROOT BEGIJNHOF, BENEDENSTRAAT 59
3000 LEUVEN, BE**

72 Inventor/es:
**DE CLERCQ, Erik;
VAN AERSCHOT, Arthur;
HERDEWIJN, Piet;
LAGOJA, Irene y
PANNECOUCQUE, Christophe**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 376 998 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

Derivados de N-aminoimidazol inhibidores de HIV

5 La presente invención se refiere al descubrimiento de nuevos derivados de N-aminoimidazol y N-aminoimidazol-tina. La invención se refiere adicionalmente a compuestos que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del HIV (virus de inmunodeficiencia humana). La presente invención se refiere también a compuestos que tienen actividades antivirales con respecto a otros virus, así como a compuestos que tienen propiedades antitumorales. La invención se refiere también a métodos para la preparación de todos estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención se refiere adicionalmente al uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de sujetos que padecen una infección de HIV, así como al tratamiento de otras infecciones virales, retrovirales o lentivirales, al tratamiento de animales que padecen infecciones de FIV, virales, retrovirales, lentivirales o el tratamiento de células tumorales.

Antecedentes de la invención

15 Está bien documentado que la capacidad del HIV para desarrollar rápidamente resistencia a los fármacos, junto con los problemas de toxicidad, requiere el desarrollo de clases adicionales de fármacos antivirales: AICA-riboside [a] P. D. Cook, R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. 1976,78,1492; b) A. Yamazaki, M. Okutsu, J. Heterocycl. Chem. 1978,15,3353; c) T. Kalman, D. Houston, Nucleosides & Nucleotides 1989,8,899; d) M. Wall, S. J. Benkovic, J. Med. Chem., 1999,42, 3421] (1- (-D-ribofuranosil)-5-amino-4-imidazolcarboxamida) es un ejemplo de un nucleósido de purina de anillo abierto que muestra una potente actividad antiviral. EICAR [A. Matsuda, T. Sasaki, T. Ueda, Chem. Pharm. Bull. 1988,36,2730] (5-aquinil-1-D-ribofuranosil-4-carboxamida), análogamente un derivado de imidazol muestra una fuerte actividad antileucemia. También un derivado de imidazol bicíclico que contiene un derivado no nucleósido [E. J. Saloski, Tetrahedron Lett. 1995,36, 1387] se describe como un inhibidor de transcriptasa inversa de HIV-1.

25 Se han descrito que muchos derivados no nucleósidos inhiben la proliferación de HIV y especialmente los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) constituyen una gran parte de estos compuestos. Se pueden encontrar excelentes informes que describen estos NNRTI [a] M. Witvrouw et al., AIDS, 1999, 13, 1477-1483; b) E. De Clercq, Il Farmaco 1999,54,26-45]. Se han descrito unos pocos derivados de N-aminoimidazol-tina con anterioridad y se obtuvieron mediante una reacción de múltiples etapas a partir de α -halo-cetonas, tiocianato de potasio e hidrazinas monosustituidas [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997,45,691].

30 Sin embargo, hay todavía una necesidad de compuestos que complementen los fármacos existentes de forma que la combinación resultante tiene una resistencia mejorada a la mutación de virus o compuestos que son eficaces por sí mismos contra muchas o todas las mutaciones viables de un virus.

Richard N. Butler et al (J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1992 p. 147-152) describe algunos compuestos de N-arilaminoimidazol que se forman en un método para una expansión del anillo inducida por bases de compuestos de triazol. Esta síntesis se hizo con el fin de estudiar la reacción química subyacente.

35 El documento EP0700911 se refiere a derivados de imidazol que tienen actividad anti-retroviral. Los compuestos descritos se caracterizan por un sustituyente de R-O-alquilo en el átomo de nitrógeno del anillo.

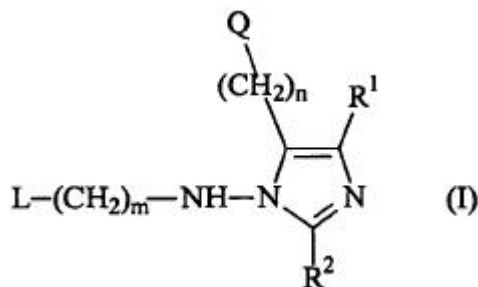
El documento EP0786455 se refiere a derivados de imidazol en los que el átomo de nitrógeno del anillo está sustituido con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada. Los compuestos descritos tienen actividad anti-HIV.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a derivados de N-aminoimidazol y N-aminoimidazol-tina. La invención se refiere adicionalmente a compuestos que tienen propiedades inhibitoras de replicación del HIV (virus de inmunodeficiencia humana). La presente invención se refiere también a compuestos que tienen actividades antivirales con respecto a otros virus, así como compuestos que tienen propiedades antitumorales. La invención se refiere también a métodos para la preparación de todos estos compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención se refiere adicionalmente al uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de sujetos que padecen de una infección de HIV, así como para el tratamiento de otras infecciones virales, retrovirales o lentivirales, el tratamiento de animales que padecen infecciones de FIV, virales, retrovirales, lentivirales o el tratamiento de células tumorales o cancerígenas.

50 Un aspecto de la presente invención es la provisión de derivados de N-aminoimidazol y N-aminoimidazol-tina, compuestos de fórmula (I) que muestran eficazmente propiedades antivirales, en particular contra el virus de inmunodeficiencia humano (HIV), que es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) en seres humanos y, consecuentemente, puede ser útil para el tratamiento de individuos infectados por HIV.

La presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, isómeros, ésteres y productos de glicosilación, en los cuales:



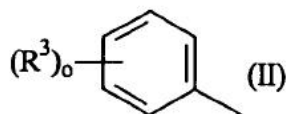
m es 1 o, más preferentemente, cero;

5 n es cero o 1;

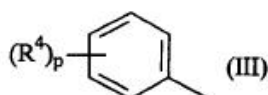
R¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y -SH;

10 Q se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo o fenilo; en que el alquilo es un metilo, etilo, propilo o isopropilo y fenilo es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)



15 en la que o es 1 ó 2, y R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en el que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y L se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo o un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



20 en la que p es 1 ó 2 y R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo,

25 para la fabricación de una medicina o como un ingrediente farmacéuticamente activo, especialmente como un inhibidor de la replicación de virus, preferentemente un inhibidor de la replicación de retrovirus o un fármaco no nucleósido, por ejemplo, para la fabricación de un medicamento o composición farmacéutica que tenga actividad antiviral para la prevención y/o el tratamiento de infecciones virales, preferentemente retrovirales, en seres humanos y mamíferos. La presente invención se refiere adicionalmente a un método de tratamiento de células tumorales o cancerígenas en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar al mamífero que necesita este tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como un ingrediente activo mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere adicionalmente a un método de tratamiento de una infección viral, preferentemente una infección retroviral en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar al mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como un ingrediente activo, preferentemente mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención se refiere también a compuesto de fórmula (I) *per se*, sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, isómeros, ésteres y productos de glicosilación, con la condición adicional de que dicho

compuesto (I) no se selecciona entre

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(2-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

5 1-(fenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-nitrofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-metilfenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-metiloxifenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(bencilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

10 4-Metil-5-fenil-1-fenilamino-1H-imidazol;

4-Metil-5-fenil-1-(4-nitrofenil)amino-1H-imidazol;

4-Metil-5-fenil-1-(4-clorofenil)amino-1H-imidazol;

4-Metil-5-fenil-1-(4-metilfenil)amino-1H-imidazol; o

4-Metil-5-fenil-1-(4-metiloxifenil)amino-1H-imidazol.

15 Los compuestos de fórmula (I) se denominarán derivados de N-aminoimidazol cuando R² es hidrógeno, y derivados de N-aminoimidazoltiona cuando R² es -SH. La razón para adoptar esta última denominación es porque cuando R² es -SH, el grupo funcional tiona representado en la fórmula (9) de la figura 2 siguiente es el tautómero fácilmente disponible y bien caracterizado del grupo tiol -SH a través del desplazamiento de hidrógeno desde 4-C a 3-N.

20 La invención se refiere adicionalmente a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas que los comprenden mezclados con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando preferentemente el ingrediente activo en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,1-100% en peso, y al uso de estos derivados, a saber, como fármacos no nucleósidos útiles para el tratamiento de sujetos que padecen de una infección de HIV.

La invención se refiere adicionalmente al uso de una composición que comprende:

25 (a) uno o más derivados de fórmula (I), y

(b) uno o más inhibidores de enzimas retrovirales

30 como agentes biológicamente activos en proporciones respectivas, de forma que se proporcione un efecto sinérgico contra una infección viral, preferentemente una infección lentiviral y, más preferentemente, una infección retroviral en un mamífero, por ejemplo, en la forma de una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencia en una terapia de infección retroviral. Dentro del marco de esta realización de la invención, los inhibidores de enzimas retrovirales usados como un ingrediente terapéuticamente activo (b) pueden pertenecer a categorías ya conocidas en la técnica e incluyen, entre otros:

- inhibidores de HIV integrasa como son bien conocidos en la técnica,

35 - inhibidores de transcriptasa inversa como, por ejemplo, delavirdina, didesoxiadenosina, foscarnet sódico, estavudina, suranina sódica, zalcitabina y similares,

- inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos como, por ejemplo, zidovudina, lamivudina, didanosina y similares,

- inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos como, por ejemplo, nevirapina y similares,

- inhibidores de HIV proteasa como, por ejemplo, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y similares.

Cuando se usa una preparación combinada de (a) y (b):

- los ingredientes activos (a) y (b) pueden ser administrado al mamífero (incluido un ser humano) que va a ser tratado por cualquier medio bien conocido en la técnica, es decir, por vía oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intra-arterial, parenteral o mediante cateterización;

5 - la cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación combinada de (a) y (b), especialmente para el tratamiento de infecciones virales en seres humanos y otros mamíferos, es preferentemente una cantidad inhibidora de enzima retroviral. Más preferentemente, es una cantidad inhibidora de replicación retroviral de derivado (a) y una cantidad inhibidora de enzima retroviral de inhibidor (b). Todavía más preferentemente, cuando dicho inhibidor de enzima retroviral (b) es un inhibidor de proteasa, su cantidad eficaz es una cantidad inhibidora de proteasa. Cuando dicho inhibidor de enzima retroviral (b) es un inhibidor de transcriptasa inversa, su cantidad eficaz es una cantidad inhibidora de transcriptasa inversa. Cuando dicho inhibidor de enzima retroviral (b) es un inhibidor de integrasa, su cantidad eficaz es una cantidad inhibidora de integrasa;

10 - los ingredientes (a) y (b) pueden ser administrados simultáneamente, pero puede ser útil también administrarlos de forma separada o secuencial, por ejemplo, en un período de tiempo relativamente corto (por ejemplo, en aproximadamente 24 horas) con el fin de conseguir su fusión funcional en el cuerpo que va a ser tratado.

15 La invención se refiere también a los compuestos de fórmula (I) que están siendo usados para la inhibición de la proliferación de virus distintos al HIV, preferentemente la inhibición de la actividad viral del virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o flavivirus, en particular con el virus de la fiebre amarilla o el virus del dengue.

20 La invención se refiere adicionalmente a los compuestos de fórmula (I) que son capaces de reducir la proliferación de células, especialmente células tumorales o cancerígenas.

Más generalmente, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) que son útiles como agentes que tienen actividad biológica (preferentemente actividad antiviral o antitumoral) o como agentes de diagnóstico. Cualquiera de los usos mencionados con respecto a la presente invención puede estar restringido a un uso no médico, un uso no terapéutico, un uso no de diagnóstico o exclusivamente un uso *in vitro*, o un uso relacionado con células remotas de un animal.

25 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa las formas de sales por adición de ácidos no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar y que pueden ser convenientemente obtenidas tratando la forma de base de estos compuestos con un ácido apropiado. Ejemplos de estos ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxibenzoico); p-aminosalicílico y similares. Esta expresión incluye también los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como sus sales son capaces de formar como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

30 El término "isómeros", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa todas las formas isómeras posibles, incluidas las formas tautómeras, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se establezca otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros (ya que los compuestos de fórmula (I) pueden tener al menos un centro quiral) de la estructura molecular básica. Más particularmente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S, y los sustituyentes puede tener la configuración *cis* o *trans*.

35 Las formas isómeras puras de dichos compuestos se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica. En particular, la expresión "estereoisómeramente puro" o "quiralmente puro" se refiere a compuestos que tienen un exceso estereoisómero de al menos aproximadamente 80% (es decir, al menos un 90% de un isómero y como máximo 10% del otro de los isómeros posibles), preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% y como máximo preferentemente al menos 97%. Las expresiones "enantiómeramente puro" y "diastereómeramente puro" deben entenderse de una forma similar, teniendo en consideración el exceso enantiómero, el exceso diastereómero, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

40 Consecuentemente, si se obtiene una mezcla de enantiómeros durante cualquiera de los siguientes métodos de preparación, puede ser separada mediante cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral adecuada. Las fases estacionarias quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en particular celulosa o derivados de amilosa. Las fases estacionarias quirales basadas en polisacáridos disponibles en el comercio son ChiralCel® CA,

OA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ OK y Chiralpak® AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes apropiados o fases móviles para ser usados en combinación con dicarboxilatos quirales de polisacáridos son hexano y similares, modificados con un alcohol como etanol, isopropanol y similares.

5 Los términos *cis* y *trans* se usan en la presente memoria descriptiva de acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts y se refieren a la posición de los sustituyentes en un resto del anillo. La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) puede ser fácilmente determinada por los expertos en la técnica mientras usan métodos bien conocidos como, por ejemplo, difracción de rayos X.

10 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa cualquier material o sustancia con la que se formula el ingrediente activo con el fin de facilitar su aplicación o
 15 diseminación en el lugar que va a ser tratado, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manejo sin deteriorar su eficacia. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de esta invención pueden ser adecuadamente usadas en forma de concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos finos, pulverizaciones, aerosoles, suspensiones, ungüentos, cremas, pastillas, gránulos o polvos.

20 Los vehículos farmacéuticos adecuados para ser usados en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos por los expertos en la técnica, y no hay ninguna restricción particular en cuanto a su selección en la presente invención. Pueden incluir también aditivos como agentes humectantes, agentes dispersantes, etiquetas, adhesivos, agentes emulsionantes, disolventes, revestimientos, agentes antibacteriano y antifúngicos (por ejemplo, fenol, ácido sórbico o clorobutanol), agentes isotónicos (como azúcares o cloruro de sodio) y similares, con la condición de que sean congruentes con la práctica farmacéutica, es decir, vehículos y aditivos que no creen un deterioro permanente a mamíferos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser preparadas de cualquier manera conocida, por ejemplo, mezclando homogéneamente, revistiendo y/o triturando los
 25 ingredientes activos en un procedimiento en una etapa o en etapas múltiples, con el material vehículo seleccionado y, cuando sea apropiado, los demás aditivos como agentes tensioactivos, pueden ser también preparados mediante micronización, por ejemplo, con el fin de obtenerlos en la forma de microesferas que tienen habitualmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 µm, a saber, para la fabricación de microcápsulas para la liberación controlada o sostenida de los ingredientes activos.

30 Los agentes tensioactivos adecuados para ser usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son materiales no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen jabones solubles en agua y agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio sin sustituir o sustituidas de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂), por ejemplo, las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales obtenibles a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o potasio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de bencimidazol sulfonados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están habitualmente en la forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio sin sustituir o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, or ejemplo, la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos a
 40 partir de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (como lauril-sulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferentemente 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcanolamina de ácido dodecibenceno-sulfónico o ácido dibutil-naftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftaleno-sulfónico/formaldehído. También son
 45 adecuados los correspondientes fosfatos, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-noniifenol con óxido de etileno y/o propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para estos fines son los fosfolípidos naturales (procedentes de células de animales o plantas) o fosfolípidos sintéticos de tipo cefalina o lecitina como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanilfosfatidil-colina, dipalmitoilfosfatidil-colina y sus mezclas.

50 Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquil-fenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsufosuccinatos como derivados de poliglicoléter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados y alquilfenoles, conteniendo preferentemente dichos derivados 3 a 10 grupos de glicol-éter y 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado (alifático) y 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo del alquilfenol. Otros tensioactivos no iónicos adecuados son aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilendiamino-propilenglicol que contiene 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquílica, aductos que contienen 20 a 250 grupos etilenglicol-éter y/o 10 a 100 grupos propilenglicol-éter. Estos compuestos contienen habitualmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son noniifenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos y polietileno-sorbitán (como trioleato de polioxi-etileno-

sorbitán), glicerol, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol son también tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, preferentemente haluros, que tiene 4 radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo, por ejemplo, sales de amonio cuaternario que contienen como sustituyente en N al menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (por ejemplo, cetilo, laurilo, palmitilo, mirisilito, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, alquilo inferior sin sustituir o halogenado, bencilo y/o radicales hidroxilo-alquilo inferior.

Una descripción más detallada de agentes tensioactivos adecuados para estos fines se pueden encontrar, por ejemplo, en las publicaciones "McCUTCHEON'S Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2nd ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) y "Encyclopaedia of Surfactants" (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Pueden ser incluidos ingredientes adicionales con el fin de controlar la duración de la acción del ingrediente activo en la composición. Por tanto, se pueden conseguir composiciones de liberación controlada seleccionando vehículo polímeros apropiados como, por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etilenoacetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación de fármaco y la duración de la acción pueden ser controladas también incorporando el ingrediente activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas, de una sustancia polímera como hidrogeles, poli(ácido láctico), hidroximetilcelulosa, poli(metacrilato de metilo) y los demás polímeros anteriormente descritos. Estos métodos incluyen sistemas de suministro de fármacos coloidales como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas etc. Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica puede requerir revestimientos protectores.

Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas esterilizadas y polvos esterilizados para su preparación extemporánea. Los vehículos típicos para estos fines, por tanto, incluyen tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares y sus mezclas.

Teniendo en cuenta que, cuando se usan varios ingredientes activos en combinación, no llevan a cabo necesariamente su efecto terapéutico conjunto directamente al mismo tiempo en el mamífero que va a ser tratado, la composición correspondiente puede estar también en la forma de un estuche de ensayo médico o envase que contiene los dos ingredientes por separado pero de forma contigua. En este último contexto, cada ingrediente activo puede ser formulado, por tanto, en una forma adecuada para una vía de administración diferente de la del otro ingrediente, por ejemplo, uno de ellos puede estar en la forma de una formulación oral o parenteral, mientras que el otro está en la forma de una ampolla para inyección intravenosa o un aerosol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mientras se usa una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la técnica, realizando conjuntamente el procedimiento para preparar dichos compuestos que se ilustran adicionalmente. Los procedimientos adicionalmente descritos están concebidos solamente como ejemplos y en absoluto están concebidos para limitar el alcance de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el esquema 1: Procedimiento sintético general para preparar, respectivamente, las bromocetonas (2) de partida y los derivados de hidrazinas (4) para ser usados con realizaciones de la presente invención, en que R⁶ es -(CH₂)_n-Q, R₅ es -(CH₂)_m-L y R₁ L, Q, m y n son como se definen en la fórmula (I).

La Fig. 2 muestra el esquema 2: Procedimiento sintético general para preparar las respectivas N-aminoimidazol-2-tionas (o) para ser usadas con realizaciones de la presente invención.

La Fig. 3 muestra el esquema 3: Procedimiento sintético general para reducir las respectivas N-aminoimidazol-2-tionas (9) a derivados de N-aminoimidazol (13) para ser usados en realizaciones de la presente invención.

La Fig. 4 muestra el esquema 4: Procedimiento sintético general para alquilar las respectivas N-aminoimidazol-2-tionas (9) a derivados de S-alquil-N-amidazol (14) para ser usados en realizaciones de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Materiales y métodos de preparación

La mayoría de los materiales de partida están disponibles en el comercio (por ejemplo, en las empresas ACROS, Aldrich, Fluka). Las cetonas (1) no disponibles en el comercio pueden ser obtenidas a través de una reacción de Grignard de los correspondientes nitrilos a través de procedimientos bien conocidos en la técnica. Las α-halocetonas (2) pueden ser sintetizadas mediante bromación de cetonas (1) con bromo en diclorometano. Usando una

diazotación seguida de reducción, pueden ser obtenidas hidrazinas (4) a partir de las correspondientes aminas primarias. Las estrategias sintéticas se muestran en el esquema 1 de la Fig. 1.

Los compuestos de fórmula (I) en la que $R^2 = SH$ pueden ser preparados haciendo reaccionar primero una α -halocetona (2) con un tiocianato de metal alcalino como tiocianato de potasio, para obtener una tiocianatocetona (3):
 5 la tiocianatocetona obtenida se puede hacer reaccionar adicionalmente con un derivado de hidrazina (4) para dar la hidrazona, que se reagrupará espontáneamente en forma del derivado de 1-amino-2-imidazolotona (9) (compuesto de fórmula (I) en la que $R^2 = SH$). Las correspondientes estrategias sintéticas se muestran en el esquema 2 de la Fig. 2. Los compuestos de fórmula (I) en la que $R^2 = H$, pueden ser obtenidos desulfurando el primero de los
 10 derivados de 1-amino-2-imidazolotona obtenidos con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, para obtener los derivados de 1-amino-imidazol de fórmula (I) en la que $R^2 = H$ (13). La correspondiente estrategia sintética se muestra en el esquema 3 de la Fig. 3.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en la que $R^2 = SH$ (9) pueden ser obtenidos en un procedimiento en un recipiente, como se indica con posterioridad.

Hasta ahora, la α -halo-cetona (2) y el tiocianato de metal alcalino como tiocianato de potasio se pueden hacer reaccionar primero en ácido acético, después de lo cual se añade la hidrazina monosustituida (4) a la mezcla
 15 resultante a temperatura ambiente. Para algunas combinaciones de reactantes, puede ser necesario un calentamiento suave para obtener el derivado de 1-amino-2-imidazolotona (9), que puede ser aislado usando procedimientos estándar. La correspondiente estrategia sintética se muestra en el esquema 2 de la Fig. 2. Ejemplos de compuestos de fórmula (I) en la que $R^2 = SH$ obtenidos mediante este método se muestran en la tabla 1. Ambas
 20 alternativas pueden ser resumidas como un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estérica del mismo, que comprende las etapas de hacer reaccionar una α -halocetona que tiene la fórmula $Q-(CH_2)_n-CO-CHR_1X$, en la que Q, R_1 y n son como se definen en la fórmula (I) y X es un átomo de halógeno, primero con un tiocianato de metal alcalino y seguidamente con un
 25 derivado de hidrazina que tiene la fórmula $L-(CH_2)_m-NHNH_2$, obteniéndose así un derivado de N-aminoimidazolotona que tiene la fórmula (I) en la que R_2 es -SH.

Se ha hecho una investigación anterior para conseguir profundizar en el mecanismo de esta reacción. Como ya ha sido descrito [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997,45,691.], esta reacción en múltiples etapas se
 30 considera que sigue la trayectoria indicada en el esquema 2 de la Fig. 2. En una primera etapa, la α -halo-cetona (2) se hace reaccionar con un tiocianato de metal alcalino como tiocianato de potasio para obtener la tiocianatocetona (3), que es convertida mediante reacción con hidrazina (4) en la hidrazona (5). La hidrazona (5) puede experimentar fácilmente una eliminación en 1,4 formando el correspondiente azoalqueno [J. G. Schantl, H. P. Kahlig, M. Prean, Heterocycles, 1994,37,1873]. El azo-alqueno (6) está sirviendo como un equivalente de anión hetero-alilo
 35 isoelectrónico mientras que el ácido ticiánico reacciona como dipolarófilo. El intermedio (7) de azometino-imina heterocíclico resultante es anticipado para equilibrarse con el ion híbrido (8) mediante una transferencia protónica a partir del NH de tiourea para dar el átomo de nitrógeno exocíclico más básico. La 1-amino-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-
 40 tona (9) se proporciona a partir de un desplazamiento final de 1,2-hidrógeno desde 4-C hasta 3-N.

Los derivados (13) de 1-amino-1H-imidazol o compuestos de fórmula (I) en la que $R^2 = H$ pueden ser obtenidos mediante una reducción oxidativa de las 1-amino-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-
 45 tona (9) sustituidas, como se muestra en el esquema 3 de la Fig. 3. Ejemplos de los imidazoles (13) derivados mediante este método se recogen en la tabla 2. La desulfuración de tioureas se ha conseguido en el pasado usando níquel-Raney [C. Temple, J. Med. Chem. 1990,33,656.], ácido nítrico [J. Davoll, J. Chem. Soc. 1958,1593.], oxígeno singlete [W. M. Abdou, M. M. Sidky, H. Wamhoff, Z. Naturforsch., B. 1987, 42, 1153.], ozono [C. Crestini, E. Mincione, R. Saladino, R. Nicoletti, Tetrahedron, 1994,50,3259.], cloruro férrico [M. M. Fraser, R. A. Raphael, J. Chem. Soc. 1952,226.] o peróxido de hidrógeno [a) H.-J. Schönherr, H.-W. Wanzlick, Chem. Ber, 1970,103,1037; b) D. W. Karkhanis, L. Field, Phosphorus Sulfur, 1985,22,49; c) S. Grivas, E. Ronne, Acta Chem. Scand. 1995,49,225; d) J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1998,48,929].

Un procedimiento adecuado consiste en tratar un compuesto de fórmula (I) en la que $R^2 = SH$ (9) con peróxido de hidrógeno al 30% a 10°C, escindir selectivamente el átomo de azufre de la función 2-
 50 tona. Como se describe en la técnica anterior, en este caso puede tener lugar primero la oxidación del átomo de azufre. (esquema 3, Fig. 3). Tras la pérdida de NO_n del intermedio de ácido sulfónico (10) o posiblemente a partir del isómero de iones híbridos (11); el intermedio (12) de tipo carbeno resultante puede experimentar un desplazamiento protónica para producir el derivado de 1-amino-1H-imidazol (13).

La alquilación de los compuestos 9 derivados de 1-amino-2-imidazolotona por medio de un agente de alquilación que tiene la fórmula R^0X , en la que R^0 es, por ejemplo, metilo o bencilo, puede producir cuantitativamente los derivados
 55 de S-aquilo (14). La reacción se muestra en el esquema 4 de la Fig. 4. Bajo condiciones de Mitsunobu [D. L. Comins, G. Jianhua, Tetrahedron Lett. 1994,35,28192822] se pueden obtener también derivados de S-aquilo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para los fines de ilustrar la presente invención y no deben concebirse en modo alguno como una limitación de su alcance.

Ejemplos

A. Métodos generales

Se registraron espectros RMN en un espectrómetro Varian, Gemini 200 (^1H -200 MHz, ^{13}C 50 MHz). Todos los protones NH fueron asignados mediante intercambio con D_2O . En el caso de sistemas AA'BB' la determinación de J está basada en la suposición de un cuartete AB [E. D. Becker in: "HighResolution NMR, Theory and Chemical Application", Academic Press, New York, 1969, 169]. Las mediciones de masas exactas se realizaron en un espectrómetro de masas de cuadrupolo de tiempo de vuelo (Q-Tof-2-, Micromass, Manchester, Reino Unido) equipado con un interfaz de ionización por electropulverización (ESI) estándar. Las muestras fueron puestas en infusión en una mezcla de 2--propanol:agua (1:1) a 3 ml/minuto. Se realizó una TLC con láminas de aluminio de TLC (Merc, gel de sílice 60 F_{254}) y se usó sílice (malla 200-425) para la cromatografía de columna. Los puntos de fisión (p.f. [°C]) se determinaron con un dispositivo Kofler-Bank.

Todos los materiales de partida están disponibles en el comercio (por ejemplo, en la empresa ACROS, Aldrich, Fluka) o pueden ser obtenidos como se indica adicionalmente.

B. Compuestos intermedios.

15 B.1. Síntesis de cetonas (1) a partir de nitrilos a través de una reacción de Grignard:

Procedimiento general:

En un matraz de 2 bocas equipado con un condensador a reflujo y un embudo de goteo se agitó una suspensión de magnesio (2,83 g, 0,12 moles) y bromuro de alquilo (0,12 moles) en éter seco bajo nitrógeno. Después de la adición de un cristal de yodo, comenzó la reacción. Después de que se completó la reacción, se añadió gota a gota una solución del nitrilo (0,1 mol) en éter seco (15 ml). A continuación de un calentamiento bajo reflujo durante 6 horas, la mezcla se inactivó con H_2SO_4 -hielo 6 N (100 ml). Para completar la hidrólisis de la cetimina, la mezcla se calentó y posteriormente se extrajo con éter. Después de separar el disolvente, las cetonas resultantes pudieron ser usadas sin purificación adicional.

25 Isobutilfenilcetona (1,01): [Evans, Gordon, J. Chem. Soc. 1938, 1434, 1438.] Rendimiento: cuant; ^1H -RMN (CDCl_3): 0,97,1,00 (6H, 2 x s, 2 x CH_3), 2,29 (1 H, m, CH), 2,80 (2H, d, J= 6, 6 Hz, CH_2), 7,43-7,63 (3H, m, 3,4,5H Ar), 7,93 (2H, (d), 2,6H Ar).

Butirofenona (1,02): [H. Gilman, J. Eitsch, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 2150-2153]. Rendimiento: cuant; ^1H -RMN: 0,98 (3H, t, J= 7,4 Hz, CH_3), 1,74 (2H, t x q, J= 7,4 Hz, CH_2), 2,91 (2H, t, J= 7,4 Hz, CH_2CO), 7,37-7,58 (3H, m, 3,4,5H Ar), 7,92 (2H, (d), 2,6H Ar).

30 Etil-2-tiofenilcetona (1,03): Rendimiento: cuant; ^1H -RMN: 1,89 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3), 2,89 (2H, q, J= 7 Hz, CH_2), 7,09 (1H, m, 4-H), 7,53-7,70 (2H, m, 3,5-H).

B.2. Síntesis de 3-cianopropiofenona [H. R. Sonaware, N. S. Bellur, D. G. basado en Kulkarni, N. R. Ayyangar, Tetrahedron, 1994,50,1243-1260.]:

35 Una mezcla de 3-bromopropiofenona (10,65 g, 50 mmol), CuCN (5,82 g, 65 ml) en DMF (35 ml) se calentó bajo reflujo durante 6 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se añadió FeCl_3 (5 g) en H_2O (30 ml/HCl conc. (10 ml) y se calentó a 80°C durante otros 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente y extraer con éter, se realizó una purificación adicional mediante destilación bajo presión reducida (p.e.: 140°C, 10 torr.). La cetona pudo ser obtenida en forma de un sólido ligeramente amarillo, de bajo punto de fusión (42°C).

40 3-Cianopropiofenona (1, 06): Rendimiento: 81 %, ^1H -RMN (CDCl_3): 1,29 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH_3), 3,11 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH_2), 7,69 (1H, (t), J-8 Hz, 5-H Ar), 7,90 (1H, d, J= 7,6 Hz, 4-H Ar), 8,24 (1H, d, J= 8.2 Hz, 6-H Ar), 8,29 (1H, s, 2-H Ar).

B.3. Síntesis de 3-metoxicarbonilpropiofenona:

45 Después de llevar a reflujo 3-cianopropiofenona 1.06 (3,5 g) con KOH (2,5 g) en etanol (30 ml) durante 2 horas, el nitrilo pudo ser hidrolizado al correspondiente derivado de ácido. A continuación de la separación del disolvente, dilución del residuo alcalino con agua y acidificación, pudo ser aislado el ácido, que se convirtió en el éster 1.07 mediante tratamiento con metanol (20 ml) y H_2SO_4 conc. (1 ml). Después de separar el disolvente, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y separar el disolvente, pudo ser aislada la 3-metoxicarbonilpropiofenona 1.07 con un rendimiento de 85% en 2 etapas.

3-Metoxicarbonilpropiofenona (1, 07): Rendimiento: 85 %, ^1H -RMN (CDCl_3): 1,23 (3H, t, J= 7, 2 Hz, CH_3), 3,06 (2H,

q, J= 7,2 Hz, CH₂), 3,95 (3H, s, CH₃), 7,58 (1H, (t), J=8 Hz, 5-H Ar), 8,20-8,27 (2H, m, 4,6-H Ar), 8,60 (1H, s, 2-H Ar).

B.4. Síntesis de α -halo-cetonas: Procedimiento general:

5 A una solución enfriada en hielo de la correspondiente cetona 1 (0,04 moles), se añadió gota a gota bromo (0,04 moles, 2 ml). La solución casi incolora se agitó a temperatura ambiente durante otros 0 minutos. Después de la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml), la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. A continuación de la separación del disolvente, las cetonas pudieron ser usadas sin purificación adicional. En el caso de la 3-cianopropiofenona 1.06, por el contrario, la reacción tuvo que ser calentada bajo reflujo.

10 α -Bromopropiofenona (2.01): N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, J. Org. Chem. 1980,45,2803-2813,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,90 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 5,31 (1H, d, J= 6,6 Hz, CH), 7,42-7,58 (3H, m, 3,4,5 H Ar), 8,00 (2H, (d), 2,6 H Ar).

α -Bromo-3'-bromopropiofenona (2.02): [N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2257-2260.] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,90 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 5,24 (1H, q, J= 6,6 Hz, CH), 7,34 (1H, (t), J=7, 8 Hz, 5-H Ar), 7,69 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4-H Ar), 7,92 (1H, d, J = 7: 8 Hz, 6-H Ar), 8,12 (1H, s, 2-H Ar).

15 α -Bromo-4'-bromopropiofenona (2.03): [K. L. Nelson J. C. Robertson, J. J. Duvall J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 684-687,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,90 (3H, d, J = 6, 6 Hz, CH₃), 5,24 (1H, q, J= 6,6 Hz, CH), 7,55,7,60 (2H, 2,6H Ar)-7,83,7,87 (2H, 3,5H Ar, AA'BB'J-8, 2 Hz).

20 α -Bromo-3'-cloropropiofenona (2.04): [L. Szotiory, E. Hamburg, J. Prakt. Chem. 1963, 22, 202-213,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,89 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 5,25 (1H, q, J= 6,6 Hz, CH), 7,41 (1H, (t), Je 7, 8 Hz, 5-H Ar), 7,55 (1H, d, J= 7,6 Hz, 4-H Ar), 7,89 (1H, d, J= 7,8 Hz, 6-H Ar), 7,96 (1H, s, 2-H Ar).

α -Bromo-4'-cloropropiofenona (2.05): [B. L. Chenard, J. Border, T. W. Butler, L. K. Chambers, M. A. Collins, J. Med. Chem. 1995, 38, 3138-3145,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,91 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 5,25 (1H, q, J= 6,6 Hz, CH), 7,43,7,48 (2H, 2,6HAr)-7,94,7,99 (2H, 3,5H Ar, AA'BB'J-8, 4 Hz).

25 α -Bromo-4'-metoxipropiofenona (2.06): [C. W. Perry M. V. Kalnins, K. H. Deitcher J. Org. Chem. 1972, 37, 4371-4376] Rendimiento: cuant.;¹H-RMN (CDCl₃): 1,88 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 3,84 (3H, s, CH₃), 5,27 (1H, q, J= 6,6 Hz, CH), 6,90,6,95 (2H, 2,6H Ar)-7,96, 8,01 (2H, 3,5H Ar, AA'BB'J-8, 2 Hz).

α -Bromofenilacetona (2.07): [A. v. Wacek, K. Kratzl, A. v. Bezaud, Chem. Ber. 1942, 75, 1348, 1352] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 2,27 (3H, s, CH₃), 5,44 (1H, s, CH), 7,33-7,46 (5H, m, Ar).

30 α -Bromobut,rofenona (2.08): [N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2257-2260,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,08 (3H, t, J= 7,4 Hz, CH₃), 2,18 (2H, q x d, J¹= 6,6 Hz, J² = 7,4 Hz CH₂), 5,08 (1H, t, J= 6,6 Hz), 7,47-7,62 (3H, m, 3,4,5H Ar), 8,02 (2H, (d), 2,6 H Ar).

α -Bromoisobutilfenilcetona (2.09): [E. G. Boswell, D. L. Musso, J. L. Kelley, F. E. Soroko, B. R. Cooper, J. Heterocycl. Chem. 1996, 33, 33-40,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,05, 1,23 (6 H, 2 x d, J= 6,6 Hz, 2 x CH₃), 2,47 (1H, m, CH), 5,01 (1H, d, J= 8,4 Hz, CHC=O), 7,41-7,66 (5H, m, Ar).

35 α -Bromoacetilacetona (2.10): [E. Bienvenue-Goetz, J.-E. Dubois, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5388-5392,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 2,36 (3H, s, CH₃), 3,75 (3H, s, CH₃O), 4,77 (1H, s, CH).

α -Bromo-2-cetobutiricacidmetilester (2.11): [W. S. Lee, K. D. Nam, H.-G. Hahn, H. D. Mah, J. Heterocycl. Chem., 1993, 30, 1105, 1110,] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,78 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 3,88 (3H, s, CH₃O), 5,15 (1H, q, J= 6,6 Hz).

40 α -Bromo-3'cnopropiofenona (2.12): [L. Villa et. al. Farmaco Ed. Sci. 1974, 29, 73-79] Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,94 (3H, d, J= 6,4 Hz, CH₃), 5,30 (1H, q, J= 6,4 Hz, CH), 7,66 (1H, (t), J=7, 8 Hz, 5-H Ar), 7,90 (1H, d, J= 6,6 Hz, 4-H Ar), 8,25 (1H, d, J= 8 Hz, 6-H Ar), 8, 31 (1H, s, 2-H Ar).

45 α -Bromo-3'-metoxycarbonilpropiofenona (2.12): Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,94 (3H, d, J= 6,6 Hz, CH₃), 3,96 (3H, s, CH₃O), 5,31 (2H, q, J= 6,6 Hz, CH₂), 7,62 (1H, (t), J=8 Hz, 5-H Ar), 8,20-8,28 (2H, m, 4,6-H Ar), 8,66 (1H, s, 2-H Ar).

a-Bromo-tiofeniletilcetona (2, 12): Rendimiento: cuant.; ¹H-RMN (CDCl₃): 1,86 (2H, d, J= 6,4 Hz, CH₃), 5,18 (1H, q, J= 6,4 Hz, CH), 7,12 (1H, t, J = 6 Hz, 4-H), 7,69 (1H, d, J= 6 Hz, 3-H), 7,81 (1H, d, J= 6 Hz, 5-H).

B.5. Síntesis de hidrazinas N-monosustituidas a partir de anilinas:

Procedimiento general:

Una suspensión de la correspondiente anilina (0,082 moles) se enfrió a -1°C . Se añadió lentamente una solución de NaNO_2 (5,7 g, 0,09 mol) en agua (10 ml) manteniendo la temperatura siempre por debajo de -5°C . La solución roja formada se agitó a -10°C durante otros 30 minutos, después de lo cual se añadió lentamente una solución de SnCl_2 (47 g, 0,25 moles) en HCl conc. (50 ml). Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Después de que se completó la adición, la mezcla se almacenó a 4°C durante una noche y a continuación de una filtración y lavado con hexano, el precipitado se puso en suspensión en NaOH al 10% (200 ml). Después de una extracción con éter, secado sobre Na_2SO_4 y separación del disolvente, la hidrazina obtenida pudo ser usada sin purificación adicional.

5 3,5-Dimetilfenilhidrazina (4.01): [Borsche, Grot, Just. Lieb. Ann. Chem. 1941, 238-247.] Rendimiento: 72 %; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 2,17 (6H, s, 2 CH_3), 3,90 (2H, s, br ex, NH_2), 6,25 (1H, s, 4-H Ar), 6,42 (2H, s, 2,6-H Ar), 6,65 (1H, s, br ex, NH).

15 3-Metoxifenilhidrazina (4.02): [Kermack, Perkin, Robinson, J. Chem. Soc. 1921, 119, 1641]. Rendimiento: 74 %; 3,67 (3H, s, CH_3O), 3,90 (2H, s, br ex, NH_2), 6,13 (1H, d, $J = 8$ Hz, 6-H Ar), 6,32-6,40 (2H, m, 2-H Ar, 4-H Ar), 6,63 (1H, s, br ex, NH), 6,97 (1H, t, $J = 8$ Hz, 5-H Ar).

B.6. Síntesis de 1-amino-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-iones:

Procedimiento general [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997,45,691]:

A una solución agitada de la α -halo-cetona 2 (2,5 mmol) en ácido acético (10 ml), se añadió tiocianato de potasio (0,37 g, 3,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió la hidrazina 4 (2,5 mmol) o hidrocloreuro de hidrazina. A continuación de una agitación durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaluó mediante TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 99:1$). En caso de que no se pudiera observar ninguna formación de producto, la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. Después de añadir 30 ml de agua, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. La recristalización de la mayor parte en metanol proporcionó productos puros, solamente en algunos casos fue necesaria una purificación adicional mediante cromatografía de columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 99:1$).

B.8. Conversión de grupos metoxi-carbonilo en los ácidos libres:

El correspondiente derivado de imidazolino-2-iona sustituido con metoxicarbonilo (1,33 mmol) (9.27, 9.34, 9.35, respectivamente) se agitó en una solución al 10% de NaOH (25 ml) durante 6 h. Después de lavar con CH_2Cl_2 para separar las impurezas, la capa acuosa se acidificó. El precipitado formado se separó por filtración y se secó.

30 B.9. Síntesis de 5-(3-carboxamidofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-iona (9.38).

Una mezcla de la correspondiente imidazolino-2-iona sustituida con metoxicarbonilo (9.34) (1,33 mmol) se agitó en NH_3/MeOH durante 2 días. Después de separar el disolvente, el precipitado formado se recristalizó en MeOH/agua durante 2 días. Después de separar el disolvente, el precipitado formado se recristalizó en MeOH/agua (1:3) para producir 9.39 con un rendimiento de 73%. Los datos de ^1H y ^{13}C de las 1-amino-2,3-dihidro-1H-imidazolino-2-iones 9 se recogen en las Tablas 3 y 4, a partir de las cuales se dedujo la estructura de la 2-iona.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-iona (9.01):

[I. M. Lagoja, A. Van Aerschot, C. Hendrix, P. Herdewijn, Collect. Czech. Chem. Commun. 2000,65,1145-1155] Rendimiento: 82 (%); p.f.: $215-217^{\circ}\text{C}$ (MeOH); R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 99:1$): 0,55; Masa exacta ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{S}$): Calc.: 316,0675 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Encontrado: 316,0660.

40 1-(2-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-iona (9.02):

[I. M. Lagoja, A. Van Aerschot, C. Hendrix, P. Herdewijn, Collect. Czech. Chem. Commun. 2000, 65, 1145-1155] Rendimiento: 86 (%); p.f.: $220-221^{\circ}\text{C}$ (MeOH); R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 99:1$): 0,54; Masa exacta ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{S}$): Calc.: 316,0675 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Encontrado: 316,0703.

2,3-Dihidro-1-(4-fluorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-iona (9.03):

45 Rendimiento: 68 (%); p.f.: 228°C (MeOH); R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 99:1$): 0,53; Masa exacta ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{S}$): Calc.: 300,0971 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, Encontrado: 300,0996.

ES 2 376 998 T3

1-(4-Clorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.04):

[J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691] Rendimiento: 85 (%); p.f.: 212-214°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,54; Masa exacta (C₁₆H₁₅ClN₃S): Calc.: 316,0675 [M+H]⁺, Encontrado: 316,0662.

5-(3-Bromofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.05):

5 Rendimiento: 86 (%); p.f.: 196°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₆H₁₄BrClN₃S): Calc.: 393,9790 [M+H]⁺, Encontrado: 393,9839.

5-(4-Bromofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.06):

Rendimiento: 84 (%); p.f.: 220°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₆H₁₄BrClN₃S): Calc.: 393,9790 [M+H]⁺, Encontrado: 393,97788,

10 5-(3-Clorofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.07):

Rendimiento: 85 (%); p.f.: 204°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₆H₁₄Cl₂N₃S): Calc.: 350,0855 [M+H]⁺, Encontrado: 350,0271.

5-(4-Clorofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.08):

15 Rendimiento: 82 (%); p.f.: 225°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₆H₁₄Cl₂N₃S): Calc.: 350,0855 [M+H]⁺, Encontrado: 350,0356.

2,3-Dihidro-1-(3-clorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.09):

Rendimiento: 88 (%); p.f.: 226°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₇H₁₇ClN₃OS): Calc.: 346,0781 [M+H]⁺, Encontrado: 350,0831.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-Dihidro-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.10):

20 Rendimiento: 83 (%); p.f.: 238°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₆H₁₅ClN₃S): Calc.: 316,0675 [M+H]⁺, Encontrado: 316,0684.

2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1-(fenilamino)-1H-imidazol-2-tiona (9.12):

[J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1997, 45, 691] Rendimiento: 92 (%); p.f.: 224-226°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,49; Masa exacta (C₁₆H₁₅N₃S): Calc.: 282,1065 [M+H]⁺, Encontrado: 282,1037.

25 2,3-Dihidro-1-(3,4-dimetilfenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.13):

Rendimiento: 62 (%); p.f.: 228°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₈H₂₀N₃S): 310,1378 [M+H]⁺, Encontrado: 310,1373.

1-(3-Bromofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.14):

30 Rendimiento: 52 (%); p.f.: 190°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₆H₁₄BrN₃S): Calc.: 360,0170 [M+H]⁺, Encontrado: 360,0168.

1-(3-Cloro-4-metilfenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.15):

Rendimiento: 32 (%); p.f.: 190°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₇H₁₆ClN₃S): Calc.: 330,0832 [M+H]⁺, Encontrado: 330,0834.

1-(2,5-Diclorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.16):

35 Rendimiento: 60 (%); p.f.: 266°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,54; Masa exacta (C₁₆H₁₃Cl₂N₃S): Calc.: 350,0285 [M+H]⁺, Encontrado: 350,0248.

2,3-Dihidro-4-metil-1-(3-nitrofenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.17):

Rendimiento: 48 (%); p.f.: 214°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,49; Masa exacta (C₁₆H₁₄N₂O₂S): Calc.:

ES 2 376 998 T3

327,0916 [M+H]⁺, Encontrado: 327,0928.

2,3-Dihidro-1-(3-fluorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.18):

Rendimiento: 36 (%); p.f.: 226°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₆H₁₄FN₃S): Calc.: 300,0971 [M+H]⁺, Encontrado: 300,0933.

5 2,3-Dihidro-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.19):

Rendimiento: 58 (%); p.f.: 206°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₇H₁₇N₃S): Calc.: 296,1221 [M+H]⁺, Encontrado: 296,1208.

2,3-Dihidro-4,5-dimetil-1-(3-clorofenelamino)-1H-imidazol-2-tiona (9.20):

10 Rendimiento: 87 (%); p.f.: 234°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,54; Masa exacta (C₁₁H₁₃ClN₃S): Calc.: 254,05187 [M+H]⁺, Encontrado: 254,0521.

2,3-Dihidro-4,5-dimetil-1-(fenilamino)-1H-imidazol-2-tiona (9.21):

Rendimiento: 78 (%); p.f.: 217-219°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₁H₁₄N₃S): Calc.: 220,0908 [M+H]⁺, Encontrado: 220,0844.

2,3-Dihidro-4,5-dimetil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol-2-tiona (9.22):

15 Rendimiento: 85 (%); p.f.: 230°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,54; Masa exacta (C₁₂H₁₆N₃S): Calc.: 234,1065 [M+H]⁺, Encontrado: 234,1078.

2,3-Dihidro-4-isopropil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.23):

Rendimiento: 46 (%); p.f.: 220-222°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,50; Masa exacta (C₁₉H₂₂N₃S): Calc.: 324,1534 [M+H]⁺, Encontrado: 324,1524.

20 1-(3-Clorofenilamino)-2,3-Dihidro-4-etil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.24):

Rendimiento: 68 (%); p.f.: 116-118°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₇H₁₇N₃ClS): Calc.: 330,0831 [M+H]⁺, Encontrado: 330,0833.

2,3-Dihidro-4-etil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.25):

25 Rendimiento: 72 (%); p.f.: 202-204°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₈H₂₀N₃S): Calc.: 310,1377 [M+H]⁺, Encontrado: 310,1375.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4,5-difenil-1H-imidazol-2-tiona (9.26):

Rendimiento: 56 (%); p.f.: 178-180°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,57; Masa exacta (C₂₁H₁₇N₃ClS): Calc.: 378,0832 [M+H]⁺, Encontrado: 378,0863.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-metoxycarbonil-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.27):

30 Rendimiento: 68 (%); p.f.: 194-196°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,49; Masa exacta (C₁₂H₁₃N₃O₂ClS): Calc.: 298,0417 [M+H]⁺, Encontrado: 298,0421.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-hidroxycarbonil-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.28):

Rendimiento: 52 (%); p.f.: 166-168°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,30; Masa exacta (C₁₁H₁₁N₃O₂ClS): Calc.: 284,0261 [M+H]⁺, Encontrado: 284,0261.

35 1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metoxycarbonil-5-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.29):

Rendimiento: 75 (%); p.f.: 160-162°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,45; Masa exacta (C₁₂H₁₃N₃O₂ClS): Calc.: 298,0417 [M+H]⁺, Encontrado: 298,0410.

2,3-Dihidro-1-(3,5-dimetilfenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.30):

ES 2 376 998 T3

Rendimiento: 82 (%); p.f.: 240-242°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₈H₂₀N₃S): Calc.: 310,1378 [M+H]⁺, Encontrado: 310,1394.

1-(3-Metoxifenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.31):

5 Rendimiento: 80 (%); p.f.: 184-186°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₇H₁₈N₃OS): Calc.: 312,1171 [M+H]⁺, Encontrado: 312,1188.

1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-cianofenilo)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.32):

Rendimiento: 84 (%); p.f.: 168-170°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1) 0,53; Masa exacta (C₁₇H₁₄N₄ClS): Calc.: 341,0628 [M+H]⁺, Encontrado: 341,0675.

5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol-2-tiona (9.33):

10 Rendimiento: 88 (%); p.f.: 160-162°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,53; Masa exacta (C₁₈H₁₇N₄S): Calc.: 321,1174 [M+H]⁺, Encontrado: 321,1152.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-(3-metoxycarbonilfenil)-1H-imidazol-2-tiona (9.34):

Rendimiento: 90 (%); p.f.: 170-172°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,54; Masa exacta (C₁₈H₁₇N₃ClO₂S): Calc.: 374,0730 [M+H]⁺, Encontrado: 374,0757.

15 2,3-Dihidro-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-5-(3-metoxycarbonilfenil)-1H-imidazol-2-tiona (9.35):

Rendimiento: 80 (%); p.f.: 164-166°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,52; Masa exacta (C₁₉H₂₀N₃O₂S): Calc.: 354,1276 [M+H]⁺, Encontrado: 354,1305.

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-(3-hidroxicarbonilfenil)-4-metil-1-imidazol-2-tiona (9.36):

20 Rendimiento: 70 (%); p.f.: 170-172°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,34; Masa exacta (C₁₇H₁₅N₃ClO₂S): Calc.: 360,0573 [M+H]⁺, Encontrado: 360,0608.

2,3-Dihidro-5-(3-hidroxicarbonilfenilo)-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol-2-tiona (9.37):

Rendimiento: 61 (%); p.f.: 166-168°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,33; Masa exacta (C₁₅H₁₈N₃O₂S): Calc.: 340,1119 [M+H]⁺, Encontrado: 340,1147.

5-(3-Carboxilamidofenilo)-1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona (9.38):

25 Rendimiento: 73 (%); p.f.: 164-166°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 99:1): 0,35; Masa exacta (C₁₇H₁₆N₄OS): Calc.: 359,0733 [M+H]⁺, Encontrado: 359,0702.

B.10. Síntesis de 1-arilamino-2,3-dihidro-1H-imidazoles: Procedimiento general [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929].

30 Una suspensión de la respectiva 1-amino-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-tiona 9 (2 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) se agitó en un baño con hielo. Tras la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno al 30% (1 ml, 9,76 mmol), la mezcla de reacción se aclaró dando lugar a una solución marrón clara. Después de agitar otros 15 minutos, la mezcla de reacción se hizo alcalina (pH 8-9) con NaOH al 10%. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua fría y se recristalizó en agua.

35 B.11. Síntesis de 1-(arilamino)-5-(3-carboxamidofenil)-4-metil-1H-imidazolinas a partir de la correspondiente 1-(arilamino)-2,3-dihidro-5-(3-metoxycarbonilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-tiona

El correspondiente derivado de imidazol-2-tiona sustituido con metoxycarbonilo (1,33 mmol) (9.34, 9.35, respectivamente) fue tratado con H₂O₂ (30% en una solución al 10% de NaOH (25 ml) durante 6 h. Después de lavar con CH₂Cl₂ para separar las impurezas, la capa acuosa se acidificó. El precipitado formado se separó por filtración y se secó.

40 Los datos de ¹H y ¹³C de los imidazoles 13 se recogen en las Tablas 5 y 6.

1-(3-Clorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol: (13.01): Rendimiento: 88 (%); p.f.: 218°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,82; Masa Exacta (C₁₆H₁₅ClN₃): Calc.: 284,0945 [M+H]⁺, Encontrado: 284,0955.

ES 2 376 998 T3

- 5-(3-Bromofenilo)-1-(3-clorofenilamino)-4-metil-1H-imidazol: (13.02): Rendimiento: 52 (%); p.f.: 164°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,85; Masa Exacta (C₁₆H₁₃BrClN₃): Calc.: 36,0059 [M+H]⁺, Encontrado: 362,0062.
- 5-(3-Clorofenil)-1-(3-clorofenilamino)-4-metil-1H-imidazol: (13.03): Rendimiento: 66 (%); p.f.: 168°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,83; Masa Exacta (C₁₆H₁₃Cl₂N₃): Calc.: 318,0565 [M+H]⁺, Encontrado: 318,0616.
- 5 4-Metil-5-fenil-1-fenilamino-1H-imidazol: (13.05): [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929,] Rendimiento: 86 (%); p.f.: 165-167°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,84; Masa Exacta (C₁₆H₁₆N₃): Calc.: 250,1344 [M+H]⁺, Encontrado: 250,1322.
- 4,5-Dimetil-1-fenilamino-1H-imidazol: (13.06): [J. G. Schantl, I. M. Lagoja, Heterocycles, 1998, 48, 929,] Rendimiento: 67 (%); p.f.: 178°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,76; Masa Exacta (C₁₁H₁₃N₃): Calc.: 188, 1188 [M+H]⁺, Encontrado: 188,1153.
- 10 1-(3-Clorofenilamino)-4,5-dimetil-1H-imidazol: (13.07): Rendimiento: 82 (%); p.f.: 146°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,77; Masa Exacta (C₁₁H₁₃ClN₃): Calc.: 222,0798 [M+H]⁺, Encontrado: 222,0793.
- 4,5-Dimetil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol: (13.08): Rendimiento: 86 (%); p.f.: 144°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,78; Masa Exacta (C₁₂H₁₆N₃): Calc.: 202,1344 [M+H]⁺, Encontrado: 202,1356.
- 15 4-Metil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol: (13.09): Rendimiento: 75 (%); p.f.: 159°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,84; Masa Exacta (C₁₇H₁₈N₃): Calc.: 264,1500 [M+H]⁺, Encontrado: 264,1536.
- 1-4-Fluorofenilamino-4-metil-5-fenil-1H-imidazol: (13.10): Rendimiento: 79 (%); p.f.: 155°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,76; Masa Exacta (C₁₆H₁₅FN₃): Calc.: 268,1250 [M+H]⁺, Encontrado: 268, 1237.
- 20 4-Etil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol: (13.11): Rendimiento: 81 (%); p.f.: 158- 160°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,85; Masa Exacta (C₁₈H₂₀N₃): Calc.: 278,1657 [M+H]⁺, Encontrado: 278,1641.
- 1-(3-Clorofenilamino)-5-metoxicarbonil-4-metil-1H-imidazol: (13.12): Rendimiento: 81 (%); p.f.: 138-140°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,85; Masa Exacta (C₁₈H₂₀N₃): Calc.: 278,1657 [M+H]⁺, Encontrado: 278,1641.
- 1-(3,5-Dimetilfenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol (13.13): Rendimiento: 66 (%); p.f.: 154-156°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,86; Masa Exacta (C₁₈H₂₀N₃): Calc.: 278,1657 [M+H]⁺, Encontrado: 278,1636.
- 25 1-(3-Metoxifenilaminol)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol (13.14): Rendimiento: 68 (%); p.f.: 156-158°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,84; Masa Exacta (C₁₇H₁₈N₃O): Calc.: 280,1450 [M+H]⁺, Encontrado: 280,1449.
- 1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-cianofenil)-4-metil-1H-imidazol (13.15): Rendimiento: 75 (%); p.f.: 140-142°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,84; Masa Exacta (C₁₇H₁₄N₄Cl): Calc.: 309,0907 [M+H]⁺, Encontrado: 309,0911.
- 30 5-(3-Cianofenil)-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol(13.16): Rendimiento: 70 (%); p.f.: 138-140°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,84; Masa Exacta (C₁₈H₁₇N₄): Calc.: 289,1453 [M+H]⁺, Encontrado: 289,1456.
- 5-(3-Clorofenilamino)1-(3-Clorofenilamino)-4-metil-1H-imidazol (13.17): Rendimiento: 84 (%); p.f.: 228-230°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,67; Masa Exacta (C₁₇H₁₆N₄ClO): Calc.: 327,1013 [M+H]⁺, Encontrado: 327,1017.
- 35 5-(3-Carboxamidofenil)-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-17γ-imidazol (13.18): Rendimiento: 70 (%); p.f.: 220-222°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,66; Masa Exacta (C₁₈H₁₉N₄O): Calc.: 307,1556 [M+H]⁺, Encontrado: 307,1544.
- 1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-metoxicarbonilfenil)-4-metil-1H-imidazol (13.19):Rendimiento: 65 (%); p.f.: 172-174°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,80; Masa Exacta (C₁₈H₁₇N₃ClO₂): Calc.: 342,1009 [M+H]⁺, Encontrado: 342,1015.
- 40 1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-hidroxicarbonilfenil)-4-metil-1H-imidazol (13.20): Rendimiento: 77 (%); p.f.: 176-178°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1): 0,63; Masa Exacta (C₁₇H₁₅N₃ClO₂): 328,0853 [M+H]⁺, Encontrado: 328, 0854.
- B12. Preparación de 1-(3-clorofenilamino)-4-metil-2-metilsufanil-5-fenil-1H-imidazol (14.01):
- Una mezcla de 1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.01) (,01 g, 0,37 mmol) y yoduro de metilo (1,19 g, 8,40 mmol) en diclorometano (5 ml) se calentó bajo reflujo durante 1 h. Se separaron es exceso de yoduro de metilo y disolvente a vacío. Se consiguió una purificación adicional mediante recristalización en CH₂Cl₂/n-hexano 1:1.
- 45

Rendimiento: 98 (%); p.f.: 215°C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂: MeOH= 9: 1): 0,48; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2,33 (3H, s, 4-Me), 2,73 (3H, s, S-Me), 6,37 (1H, d, J = 8,0 Hz, 6-H, N-Ar), 6,49 (1H, s, 2-H, N-Ar), 6,75 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4-H, N-Ar), 7,67 (1H, dd, J¹ = 7,6 Hz, J² = 8,0 Hz, 5-H, N-Ar), 7,31-7,34 (5H, m, 5-F), 9,97 (NNH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): δ = 9,1 (S-Me), 13,2 (4-Me), 126,2, 127,2, 127,9, 128,1 (1-C, 2,6-CH, 3,5-CH, 4-CH 5-F), 109,3, 110,8, 119,7, 129,1, 133,0, 144,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C N-Ar), 123,1, 129,8,144,8 (5-C, 4-C, 2-C imidazol); Masa exacta (C₁₇H₁₇ClN₃S): Calc.: 330,0832 [M+H]⁺, Encontrado: 330,0837.

B.13. Preparación de 2-bencilsulfanil-1-(3-clorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol (14.02):

Una mezcla de 1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona (9.01) (0,2 g, 0,62 mmol) y cloruro de bencilo (0,08 g, 0,62 mmol) en piridina (5 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de separar el disolvente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano = 2:1).

Rendimiento: 97 (%); p.f.: 130 C (MeOH); Rf (CH₂Cl₂: MeOH= 9: 1): 0,21; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 2,35 (3H, s, 4-Me), 4,12 (2H, s, CH₂S), 6,24 (1H, d, J = 8,0 Hz, 6-H, N-Ar), 6,44 (1H, dd, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 8,0 Hz, 5-H, N-Ar), 6,55 (1H, s, 2-H, N-Ar), 6,83 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4-H, N-Ar), 7,02-7,33 (10H, m, 5H 5-Ph + 5H S-Bn), 10,0 (1H, s, NNH); ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 50 MHz): δ = 13,9 (4-Me), 39,0 (CH₂S), 127,6, 128,3, 129,1, 137,6 (4-CH, 2,6 CH, 3,5-CH, 1-C Bn), 127,7,128,6,128,8,128,9, (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C 5-Ph), 110,7, 112,8, 121,1, 130,3, 134,9, 140,6 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C N-Ar), 130,2, 135,0, 147,9 (5-C, 4-C, 2-C imidazol); Masa Exacta (C₂₃H₂₁ClN₃S): Calc.: 406,1145 [M+H]⁺, Encontrado: 406,1165.

C. Ejemplos farmacológicos

Se usó un procedimiento de ensayo rápido y automatizado para la evaluación in vitro de agentes anti-HIV. Una línea de células T4 MT-4 transformada con HTLV-1, que se mostró previamente que era altamente susceptible y permisiva a una infección de HIV sirvió como la línea celular diana. Se usó la inhibición del efecto citopatogénico inducido por HIV como el punto final. La viabilidad de células infectadas con HIV y en falso fue valorada por vía espectrofotométrica a través de la reducción in situ de bromuro de 3-(4-5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica al 50% (CC₅₀ en µg/ml) se definió como la concentración de compuesto que redujo la absorbancia de la muestra testigo infectada en falso en un 50%. El porcentaje de protección conseguido mediante el compuesto en células infectadas con HIV se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{ODT})\text{HIV} - (\text{ODC})\text{HIV}}{(\text{ODC})\text{FALSO} - (\text{ODC})\text{HIV}} \quad \text{expresado en \%}$$

en la que (ODT)HIV es la densidad óptica medida con una concentración dada de al menos un compuestos en células infectadas con HIV; (ODC)HIV es la densidad óptica medida para las células infectadas con HIV sin tratar testigos; (ODC)FALSO es la densidad óptica medida para las células infectadas en falsa sin tratar testigos; todos los valores de las densidades ópticas fueron determinados a 540 nm. La dosis que consigue una protección del 50% según la fórmula anterior se definió como la concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀ en µg/ml). La relación de CC₅₀ a IC₅₀ se definió con el índice de selectividad (SI). Los compuestos de fórmula (9 y 13) se mostró que inhibían eficazmente el HIV. Ejemplos de valores de IC₅₀, CD₅₀ y SI para la inhibición de la proliferación de HIV mediante compuestos particulares de fórmula (I) se recogen en la tabla 7 siguiente de la presente memoria descriptiva.

Ejemplos de inhibición de la proliferación Celular mediante compuestos particulares de fórmula (I) se pueden encontrar mirando a los respectivos valores de CC₅₀ en la línea celular MT-4.

Células: Células MT-4 (Miyosi et al., 1982) se hicieron crecer y se mantuvieron en medio RPMI 1640 complementado con suero de ternera fetal inactivado con calor al 10%, 1-glutamina 2 mM, bicarbonato de sodio al 0,1% y 2 aeg de gentamicina por ml.

Virus: la cepa HIV-1 (NL4.3) (Adachi et al., 1986) es un clon molecular obtenido de la entidad National Institutes of Health (Bethesda, MD). La materia prima HIV-2(ROD) (Barr, Sinoussi e tl, 1983) fue obtenida de materia sobrenadante de cultivo de líneas celulares infectadas con HIV-2.

45 Referencias:

Adachi, A., Gendelman, H., Koenig, S., Folks, T., Willey, R., Rabson, A. and Martin, M (1986) "Production of acquired immunodeficiency syndrome-associated retrovirus in human and nonhuman cells transfected with an infectious molecular clone", J. Virol., 59, 284-291.

Barr-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Daguët, C., Axler-Blin, C., V,

zinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L. (1983) "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from patient at risk for AIDS," Science (Wash DC) 220, 868-871. Miyoshi, I., Taguchi, H., Kobonishi, I., Yoshimoto, S., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y. and Akagi, T. (1982) "Type C virus-producing cell lines derived from adult T cell leukemia", Gann mongr, 28, 219-228.

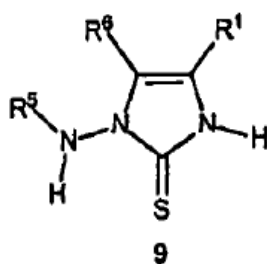
5 Tabla 7: Ejemplos de valores de IC₅₀, CC₅₀ y SI para compuestos particulares 9 y 13

Compuesto N°	HIV-1 (NL4.3WT)		HIV-2 (ROD)		citotoxicidad
	IC ₅₀ (µg/ml)	SI	IC ₅₀ (µg/ml)	SI	CC (µg/ml)
9.01	2,8	7,6	2,6	8,4	21,5
9.02	7,4	9,0	>65	<1	65
9.05	2,2	10,4	4,1	5,5	22,9
9.07	0,9	18,3	1,4	11,6	15,9
9.12	5,2	2,8	>14,7	<1	14,7
9.13	1,1	16,3	>17,9	<1	17,9
9.14	1,6	10,5	>17,1	<1	17,1
9.15	3,6	4,7	>16,9	<1	16,9
9.17	3,7	4,2	>15,4	<1	15,4
9.18	5,5	8,6	>47,3	<1	47,3
9.19	0,6	32,3	>20,7	<1	20,7
9.25	3,9	5,0	>19,8	<1	19,8
9.30	0,3	241,9 (Crist.)*	>65,3	<1	65,3
9.31	3,1	4,0	>12,3	<1	12,3
9.32	13,8	2,3	>32,1	<1	32,1
13.01	0,5	6,0	0,5	6,9	3,25
13.02	0,5	6,7	0,3	9,5	3,13
13.03	0,2	73,5	0,23	63,8	14,7
13.09	1,4	5,6	>7,6	<1	7,6
13.15	3,4	3,2	>10,9	<1	10,9

* el compuesto se separa por cristalización durante el tratamiento a concentraciones elevadas, sobreestimando la concentración tóxica.

10

Tabla 1 - N-amidoimidazol-2-tionas preparadas según el procedimiento general descrito en el esquema 2



	R ⁶	R ¹	R ⁵
9.01	C ₆ H ₅	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.02	C ₆ H ₅	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄
9.03	C ₆ H ₅	CH ₃	4-FC ₆ H ₄
9.04	C ₆ H ₅	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄
9.05	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.06	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.07	3-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.08	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.09	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.10	CH ₃	C ₆ H ₅	3-Cl ₆ H ₄
9.12	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅

ES 2 376 998 T3

9.13	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ -4-CH ₃ -C ₆ H ₃
9.14	C ₆ H ₅	CH ₃	3-BrC ₆ H ₄
9.15	C ₆ H ₅	CH ₃	3-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃
9.16	C ₆ H ₅	CH ₃	2-Cl-5-ClC ₆ H ₃
9.17	C ₆ H ₅	CH ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄
9.18	C ₆ H ₅	CH ₃	3-FC ₆ H ₄
9.19	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄
9.20	CH ₃	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.21	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
9.22	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄
9.23	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	3-CH ₃ C ₆ H ₄
9.24	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	3-ClC ₆ H ₄
9.25	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	3-CH ₃ C ₆ H ₄
9.26	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄
9.27	CH ₃ OCO	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.28	COOH	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.29	CH ₃	CH ₃ OCO	3-ClC ₆ H ₄
9.30	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ -5-CH ₃ C ₆ H ₃
9.31	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ OC ₆ H ₄
9.32	3-CNC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.33	3-CNC ₆ H ₄	CH ₃	3-MeC ₆ H ₄
9.34	3-MeOCOC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.35	3-MeOCOC ₆ H ₄	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄
9.36	3-HOCOC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄
9.37	3-HOCOC ₆ H ₄	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄
9.38	3- NH ₂ COC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄

Tabla 3: ¹ H RMN N-aminoimidazol-2-tionas 9 (DMSO-d6)					
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	1-NNH	3-NH
9.01	2,15 (3H, s)	7,34-7,38 (5H, m)	6,39 (1H, d, J = 8,4 Hz, 6-H), 6,42 (1H, s, 2-H), 6,74 (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,12 (1H, dd, J ¹ = 8 Hz, J ² = 8,4 Hz, 5-H)	9,30	12,55
9.02	2,15 (3H, s)	7,23-7,48 (5H, m)	6,08 (1H, d, J = 8 Hz, 6-H), 6,72 (1H, dd, J ¹ = 8 Hz, J ² = 8,8 Hz, 4-H), 7,04 (1H, dd, J ¹ = 8 Hz, J ² = 8,8 Hz, 5-H), 7,23 (1H, d, J = 8 Hz, 3-H)	8,75	12,55
9.03*	2,14 (3H, s)	7,32-7,38 (5H, m)	6,40, 6,44-6,91, 6,99 (4H, AA'BB'A = 3,5H, B = 2,6H, J = 8,2 Hz)	8,94	12,49
9.04	2,14 (3H, s)	7,30-7,35 (m, 5H)	6,43, 6,47-7,12, 7,35 (4H, AA'BB'A = 3,5H, B = 2, 6H ; J = 8, 4 Hz)	9,18	12,54
9.05	2,16 (3H, s)	2,16 (3H, s)	2,16 (3H, s), 6,39 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,76 (1H, d, J = 7,8 Hz, 4-H), 7,14 (1H, dd, J ¹ = 7,8 Hz, J ² = 8,2 Hz, 5-H)	9,31	12,61
9.06*	2,14 (3H, s)	7,30, 7,34-7,57, 7,60 (4H, AA'BB'A = 3,5H, B = 2, 6H; J = 8, 2 Hz)	6,38 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, d, J ¹ = 7,8 Hz, 4-H), 7,12 (1H, dd, J ¹ = 7,8 Hz, J ² = 8,2 Hz, 5-H)	9,31	12,60
9.07	2,16 (3H, s)	7,30-7,44 (4H, m)	6,40 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, d, J ¹ = 7,8 Hz, 4-H), 7,13 (1H, dd, J ¹ = 7,8 Hz, J ² = 8,2 Hz, 5-H)	9,31	12,61
9.08*	2,14 (3H, s)	7,36, 7,40-7,43, 7,48 (4H, M'BB'A = 3,5H, B = 2, 6H; J = 8,8 Hz)	6,41 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, d, J ¹ = 7,8 Hz, 4-H), 7,08 (1H, dd, J ¹ = 7,8 Hz, J ² = 8,2 Hz, 5-H)	9,31	12,58
9.09*	2,11 (3H, s)	3,72 (s, MeO), 6,90, 6,95-7,26, 7,30 (4H, AA'BB'A = 3,5H, B = 2,6H ; J = 8,6 Hz)	6,38 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,12 (1H, dd, J ¹ = 8,3 Hz, J ² = 8,2, 5-H)	9,25	12,45
9.10	7,34 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, dd, J ¹ = 7,2 Hz, J ² = 7,8 Hz), 7,55, 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz)	2,19 (3H, s)	6,52 (1H, d, J = 8,4 Hz, 6-H), 6,56 (1H, s, Hz, 2-H), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,22 (1H, dd, J ¹ = 8 Hz, J ² = 8,4 Hz, 5-H)	9,31	12,72
9.12	2,14 (3H, s)	7,30-7,37 (5H, m)	6,42 (2H, d, J = 8,4 Hz, 2,6-H), 6,70 (1H, t, J = 7,6 Hz, 4-H), 7,09 (2H, (t), J ~ 7,6 Hz, 3,5-H)	8,95	12,47
9.13	2,15 (3H, s)	7,31-7,40 (5H, m)	2,05 (3H, s, 4-Me), 2,07 (3H, s, 3-Me), 6,12 (1H, d, J = 8 Hz, 6-H), 6,31 (1H, s, 2H), 6,84 (1H, d, J = 8,2 Hz, 5-H)	8,67	12,43
9.14	2,15 (3H, s)	7,30-7,36 (5H, m)	6,41 (1H, d, J = 8,4 Hz, 6-H), 6,57 (1H, s, 2-H), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,06 (1H, dd, J ¹ = 8,4 Hz, J ² = 8 Hz, 5-H)	9,28	12,54
9.15	2,15 (3H, s)	7,32-7,38 (5H, m)	2,15 (3H, s, 4-Me) 6,33 (1H, d, J = 8,4 Hz, 6-H), 6,45 (1H, s, 2-H), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz, 5-H)	9,09	12,45
9.16	2,15 (3H, s)	7,30-7,46 (5H, m)	6,03 (1H, d, J = 2,4 Hz, 6-H), 6,75 (1H, d x d, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz, 4-H), 7,26-7,30 (1H, m, 3-H)	9,12	12,62
9.17	2,16 (3H, s)	7,36-7,44 (5H, m)	6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz, 6-H), 7,22 (1H, s, 2-H), 7,36-7,44 (1H, m, 5-H), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz, 4-H)	9,71	12,45
9.18	2,19 (3H, s)	7,31-7,39 (5H, m)	6,12 (1H, (d), 2-H), 6,27 (1H, (d), 6-H), 6,52 (1H, (t), 4-H), 7,07-7,19 (1H, m, 5H)	9,43	12,59
9.19	2,15 (3H, s)	7,35-7,40 (5H, m)	2,48 (3H, s, Me), 6,18 (1H, d, J = 8,2 Hz, 6-H), 6,29 (1H, s, 2-H),	8,85	12,45

Tabla 3: ¹ H RMN N-aminoimidazol-2-tionas 9 (DMSO-d6)			
Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	3-NH
			1-NNH
9.20	1,90 (3H, s)	6,52 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 4-H), 6,97 (1H, (t), J ~ 8, 2 Hz, 5-H) 6,44 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,80, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,18 (1H, dd, J ⁱ = 8 Hz, J ^j = 8, 4 Hz, 5-H)	9,13
9.21	1,89 (3H, s)	6,47, (2H, d, J = 8, 2 Hz, 2,6-H), 6,76 (1H, t, J = 7, 4 Hz, 4-H), 7,15 (2H, dd, J = 7, 4 Hz, J = 8, 2 Hz, 3,5-H)	8,97
9.22	1,89 (3H, s)	2,19 (3H, s, Me), 6,24 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 6-H), 6,32 (1H, s, 2-H), 6,60 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 4-H), 7,04 (1H, (t), J ~ 8, 2 Hz, 5-H)	8,70
9.23	1,21 (6H, d, J ~ 7 Hz, 2 x CH ₃), 2,87 (1H, q x q, J ~ 7 Hz, CH)	2,16 (3H, s, Me) 6,14 (1H, d, J = 8, 0 Hz, 6-H), 6,29 (1H, s, 2-H), 6,50 (1H, d, J = 8, 0 Hz, 4-H), 6,96 (1H, (t), J ~ 8, 0 Hz, 5-H)	8,76
9.24	1,17 (3H, t, J = 7, 6 Hz), 2,49 (2H, q, J = 7, 6 Hz)	6,40 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,73, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,16 (1H, dd, J ⁱ = 8, 5 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	9,24
9.25	1,17 (3H, t, J = 7, 6 Hz), 2,49 (2H, q, J = 7, 6 Hz)	2,15 (3H, s, Me) 6,13 (1H, d, J = 8, 0 Hz, 6-H), 6,28 (1H, s, 2-H), 6,49 (1H, d, J = 8, 0 Hz, 4-H), 6,92 (1H, (t), J ~ 8, 0 Hz, 5-H)	8,81
9.27	3,64 (3H, s, CH ₃ CO ₂)	6,47 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,77, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,23 (1H, dd, J ⁱ = 8, 5 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	9,12
9.28	10,7 (1H, s, br, OH)	6,44 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,75, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,15 (1H, dd, J ⁱ = 8, 5 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	9,06
9.29	2,08 (3H, s)	6,74 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,85, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,22 (1H, dd, J ⁱ = 8, 5 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	8,74
9.30	2,16 (3H, s)	2,11 (6H, s, 2 x CH ₃), 6,06 (2H, s, 2,6-H), 6,35 (1H, s, 4-H)	8,76
9.31	2,15 (3H, s)	3,63 (3H, s, CH ₃), 5,96 (1H, s, 2H), 6,02 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 6-H), 6,30 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 4-H), 7,00 (1H, (t), J ~ 8, 2 Hz, 5-H)	8,95
9.32	2,18 (3H, s)	6,42 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,74, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,10 (1H, dd, J ⁱ = 8, 5 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	9,34
9.33	2,16 (3H, s)	2,18 (3H, s, Me), 6,18 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 6-H), 6,31 (1H, s, 2-H) 2-H), 6,54 (1H, d, J = 8, 2 Hz, 4-H), 6,98 (1H, (t), J ~ 8, 2 Hz, 5-H)	8,93
9.34	2,17 (3H, s)	6,42 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,74, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,13 (1H, dd, J ⁱ = 8, 5 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	9,30
9.35	2,17 (3H, s)	2,22 (3H, s, Me) 6,18 (1H, d, J = 8, 1 Hz, 6-H), 6,31 (1H, s, 2-H), 6,54 (1H, d, J = 8, 1 Hz, 4-H), 6,98 (1H, (t), J ~ 8, 1 Hz, 5-H)	9,30
9.36	2,16 (3H, s)	6,40 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,74, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,12 (1H, dd, J ⁱ = 8, 2 Hz, J ^j = 8 Hz, 5-H)	9,33

Tabla 3: ¹ H RMN N-aminoimidazol-2-tionas 9 (DMSO-d6)					
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	1-NNH	3-NH
9:37	2,15 (3H, s)	6-H), 7,87 (1H, d, J = 7, 6 Hz, 4-H), 7,94 (1H, s, 2-H) 13,09 (s, br COOH), 7,49 (1H, (t), J ~ 7, 8 Hz, 5-H), 7,63 (1H, d, J = 8 Hz, 6-H), 7,85 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4- H), 7,95 (1H, s, 2-H)	2,17 (3H, s, Me), 6,19 (1H, d, J = 8,1 Hz, 6-H), 6,30 (1H, s, 2-H), 6,52 (1H, d, J = 8,1 Hz, 4-H), 6,95 (1H, (t), J ~ 8,1 Hz, 5-H)	8,90	12,51
9:38	2,16 (3H, s)	10,20 (s, br, CONH ₂) 7,54-63 (2H, m, 5-H, 6-H), 7,87-7, 93 (2H, m, 4-H, 2H)	6,40 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,78, (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,10 (1H, dd, J' = 8,2 Hz, J'' = 8 Hz, 5-H)	9,33	12,62

*La determinación de J está basada en la suposición de un cuartete AB [E.D. Becker en "High Resolution NMR, Theory and chemical Application", Academic Press, New York, 1969, 169].

Tabla 4: ¹³ C RMN N-aminoimidazol-2- <i>tionas</i> 9 (DMSO-d ₆):				
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	Imidazol
9.01	10,1	127,6, 128, 2, 128,6, 129,0 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	111,2, 111,9, 119,1, 130,8, 133,6, 120,2, 148,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	120,2, 126,6, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.02	10,1	127,7, 128,1, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	113,2, 117,3, 120,4, 127,8, 129,1, 142,8 (6-CH, 2-C, 4-CH, 5-CH, 3-CH, 1-C)	120,0, 126,7, 161,9 (4-C, 5-C, 2-C)
9.03	10,1	127,8, 128,1, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	113,8 (d, $J = 7, 6$ Hz), 115,5 (d, $J = 23$ Hz), 143,8, 158,7 (2,6-CH, 3,5-CH 1-C, 4-C)	120,0, 126,7, 161,7 (4-C, 5-C, 2-C)
9.04	10,1	127,7, 128,1, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	114,1, 122,9, 128,8, 146,3 (2,6-CH, 4-C, 3,5-CH, 1-C) (4-C, 5-C, 2-C)	120,0, 126,7, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.05	10,1	121,3, 128,0, 129,9, 130,7, 130,9, 131,3 (3-C, 1-C, 6-CH, 4-CH, 2-CH, 5-CH)	111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,7, 125,0, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C)
9.06	10,1	120,8, 126,8, 130,9, 131,6 (4-C, 1-C, 2,6-CH, 3,5-CH)	111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,6, 125,4, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C)
9.07	10,1	127,6, 128,0, 128,5, 129,6, 130,5, 133,2 (6-CH, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 1-C, 3-C)	111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,3, 125,1, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C)
9.08	10,1	126,5, 128,7, 130,7, 132,9 (4-C, 2,6-C, 3,5-C, 1-C)	111,2, 111,9, 119,3, 130,8, 133,7, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	120,7, 125,4, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C)
9.09	10,1	55,2 (CH ₃ O); 114,1, 119,3, 130,5, 159,2 (2,6-CH, 1-C, 3,5-CH, 159,2 (4-C)	111,1, 111,9, 119,0, 130,7, 133,6, 148,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	119,8, 126,5, 161,4 (4-C, 5-C, 2-C)
9.10	126,7, 127,7, 128,9, 129,0 (2,6-CH, 4-CH, 1-C, 3,5- CH)	9,2	111,3, 112,1, 119,7, 130,0, 133,8, 148,8 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	122,0, 124,0, 162,2 (4-C, 5-C, 2-C)
9.12	10,1	127,9, 128,0, 128,5, 128,6 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	112,5, 119,4, 129,1, 147,3 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C)	119,9, 126,8, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.13	10,1	127,9, 128,0, 128,4, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	18,5 (4-Me), 19,8 (3-Me), 110,0, 114,1, 126,8, 129,9, 136,5, 145,4 (6-CH, 2-CH, 4-C, 5-CH, 3-C, 1-C)	119,7, 127,0, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.14	10,1	127,3, 128,2, 128,6, 129,0 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	111,5, 114,8, 122,0, 122,1, 131,1, 149,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 3-C, 5-CH, 1-C)	120,2, 126,6, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.15	10,1	127,7, 128,1, 128,6, 129,0 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	18,6 (4-Me), 111,6, 112,6, 126,6, 131,6, 133,5, 146,7 (6-CH, 2-CH, 4-C, 5-CH, 3-C, 1-C)	120,1, 125,7, 161,7 (4-C, 5-C, 2-C)
9.16	10,1	127,4, 128,3, 128,7, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	106,3, 114,1, 118,7, 130,6, 148,5, 148,7 (2-CH, 4-CH, 6-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	120,4, 126,5, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.17	10,1	127,9, 128,0, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	112,5, 115,8, 119,8, 131,0, 132,3, 143,9 (6-CH, 2-CH, 4-C, 5-CH, 3-C, 1-C)	120,3, 126,3, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.18	10,6	127,9, 128,0, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	99,2 (d, $J = 20$ Hz, 2-CH), 105,9 (d, $J = 20$ Hz, 4-CH), 108,5 (6-CH), 130,8 (d, $J = 10$ Hz, 5-CH), 149,4 (d, $J = 10$ Hz, 5-CH), 149,4 (d, $J = 10$ Hz, 5-CH)	116,2, 127,6, 160,8 (4-C, 5-C, 2-C)

Tabla 4: ¹³ C RMN N-aminoimidazol-2- <i>tionas</i> 9 (DMSO-d ₆):				
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	Imidazol
9.19	10,1	128,2, 128,6, 128,7, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	= 10 Hz, 1-C, 165,6 (3-C) 21,3 (3-Me) 109,6, 113,1, 120,3, 128,9, 138,1, 147,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	119,8, 126,9, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.20	9,2	7,8	111,1, 111,9, 119,1, 130,9, 133,8, 149,1 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	117,7, 122,2, 160,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.21	9,1	7,9	112,5, 119,8, 129,1, 147,5 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C)	117,5, 122,4, 160,7 (4-C, 5-C, 2-C)
9.22	9,13	7,9	21,3 (3-Me) 109,7, 113,0, 120,7, 129,0, 138,3, 147,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	117,3, 122,4, 160,7 (4-C, 5-C, 2-C)
9.23	21,8 (2 x CH ₃), 24,1 (CH)	128,3, 128,5, 129,5, 129,7 (4-CH, 2,6-CH, 1-C, 3,5-CH)	21,3 (3-Me) 109,5, 113,2, 120,3, 128,8, 138,0, 147,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	125,7, 127,9, 162,2 (4-C, 5-C, 2-C)
9.24	13,7 (CH ₃), 17,6 (CH ₂)	127,6, 128,4, 128,6, 129,3 (1-C, 4-CH, -2, 6-CH, 3,5-CH)	111,1, 111,9, 119,1, 130,8, 133,6, 148,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	125,8, 126,3, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C)
9.25	13,8 (CH ₃), 17,6 (CH ₂)	127,9, 128,2, 128,5, 129,3 1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	21,3 (3-Me) (CH ₂) (109,6, 113,1, 120,3, 128,9, 138,1, 147,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	125,5, 126,5, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C)
9.27	51,2 (CH ₃), 164,6 (C=O)	11,3	(6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C) 111,0, 111,7, 118,8, 130,2, 134,0, 148,6 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	115,7, 133,0, 158,0 (4-C, 5-C, 2-C)
9.28	164,7 (C=O)	11,4	111,4, 112,2, 119,1, 130,6, 134,0, 149,2 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	116,8, 133,5, 159, 2 (4-C, 5-C, 2-C)
9.29	17,5	51,5 (CH ₃), 170,6 (C=O)	111,3, 111,9, 119,5, 131,0, 133,9, 149,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	119,4, 125,1, 162,6 (4-C, 5-C, 2-C)
9.30	10,2	128,0, 128,4, 128,5, 129,1 (4-CH, 1-C, 2,6-CH, 3,5-CH)	21,2 (3,5 Me) 110,3, 121,4, 137,9, 147,4 (2,6-CH, 3,5-C, 4-CH, 1-C)	119,7, 126,9, 161,8 (4-C, 5-C, 2-C)
9.31	10,1	127,8, 128,0, 128,5, 129,1 (1-C, 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH)	54,9 (3MeO) 98,8, 104,6, 105,3, 129,9, 148,8, 160,2 (2-CH, 6-CH, 4-CH, 5-CH, 1-C, 3-C)	119,9, 126,8, 161,9 (4-C, 5-C, 2-C)
9.32	10,1	111,8, 118,6, 128,9, 129,9, 131,7, 132,2, 133,6 (3-C, CN, 1-C, 5-CH, 4-CH, 2-CH, 6-CH)	111,2, 112,0, 119,4, 130,9, 133,7, 132,2, 133,6, 148,6 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,8, 124,6, 162,3 (4-C, 5-C, 2-C)
9.33	10,1	111,7, 118,7, 129,2, 129,9, 131,6, 132,3, 133,6 (3-C, CN, 1-C, 5-CH, 4-CH, 2-CH, 6-CH)	21,3 (3-Me) 109,7, 113,2, 120,6, 128,9, 138,3, 147,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,5, 124,8, 162,4 (4-C, 5-C, 2-C)
9.34	10,0	52,3 (MeO), 166,0 (CO) 127,2, 128,7, 129,2, 129,6, 130,7, 133,6 (1-C, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 6-CH, 3-C)	111,2, 112,0, 119,2, 130,8, 133,6, 148,8 133,6 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,0, 125,8, 162,1 (4-C, 5-C, 2-C)
9.35	10,0	10,0 52,3 (MeO), 166,0 (CO)	21,1 (3-Me)	121,0, 127,8, 162,2

Tabla 4: ¹³C RMN N-aminoimidazol-2-tionas 9 (DMSO-d6):

	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	Imidazol
		127,2, 128,7, 129,1, 129,5, 131,3, 133,7 (1-C,4-CH, 5-CH, 2-CH, 6-CH, 3-C)	109,7, 113,2, 120,5, 128,9, 138,5, 147,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	(4-C, 5-C, 2-C)
9.36	10,1	167,1 (CO ₂ H) 128,9, 129,7, 131,3, 133,3 (4-CH, 1-C, 5-CH, 2-CH, 3-C, 6-CH)	111,2, 112,1, 119,3, 130,8, 133,6, 128,0, 128,6, 148,8 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	120,9,125,7,162,0 (4-C, 5-C, 2-C)
9.37	10,1	167,1 (CO ₂ H) 128,9, 129,4, 129,7, 131,2, 133,3 (4-CH, 1-C, 5-CH, 2-CH, 3-C, 6-CH)	21,1 (3-Me) 128,2, 109,7, 113,3, 120,5, 128,9, 138,1, 147,3 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH)	121,0, 126,0, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C)
9.38	10,1	165,9 (CONH ₂) 128,6, 129,2, 129,6, 130,8, 131,4, 133,5 (1-C, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH)	111,2, 112,0, 119,2, 130,7, 133,6, 148,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	121,8, 126,3, 162,0 (4-C, 5-C, 2-C)

Tabla 5: ¹ H RMN N-aminoimidazoles 13 (DMSO-d6):					
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	2-H	1-NNH
13.01	2,35 (3H, s)	7,42-7,49 (5H, m)	6,52 (1H, d, J = 8,2 Hz, 6-H), 6,62 (1H, s, 2-H), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,17 (1H, dd, J' = 8 Hz, J'' = 8,2 Hz, 5-H)	7,51	9,45
13.02	2,21 (3H, s)	7,31-7,55 (4H, m)	6,30 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,77 (1H, d, J = 8 Hz, 4-H), 7,14 (1H, dd, J' = 8,1 Hz, J'' = 8,3 Hz, 5-H)	7,81	9,65
13.03	2,23 (3H, s)	7,31-7,43 (4H, m)	6,30 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,76 (1H, d, J = 8,1 Hz 4-H), 7,14 (1H, dd, J' = 8 Hz, J'' = 8,2 Hz, 5-H)	7,82	9,66
13.05	2,22 (3H, s)	7,28-7,37 (5H, m)	6,33 (2H, d, J = 8,2 Hz, 2,6-H), 6,72 (1H, t, J = 7,3 Hz, 4-H), 7,11 (2H, dd, J' 7,3, J'' = 8,2 Hz, 3,5H)	7,72	9,36
13.06	1,89 (3H, s)	2,06 (3H, s)	2,06 (3H, s) 6,36 (1H, d, J = 8,2 Hz, 2,6-H), 6,81 (t, J = 7,3 Hz, 4-H), 7,19 (dd, J = 7,3, J = 8,2 Hz)	7,52	9,14
13.07	1,91 (3H, s)	2,07 (3H, s)	6,35 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz, 7,56 9,43 4-H), 7,22 (1H, dd, J' = 8 Hz, 8, 4 Hz, 5-H)	7,56	9,43
13.08	1,89 (3H, s)	2,06 (3H, s)	2,48 (3H, s, 3-Me), 50 9,06 6,15 (1H, d, J = 8,2 Hz, 6-H), 6,23 (1H, s, 2-H), 6,62 (1H, d, J = 8,2 Hz, 4-H), 7,06 (1H, (t), J 8,2 Hz, 5-H)	7,50	9,06
13.09	2,13 (3H, s)	7,30-7,33 (5H, m)	2,22 (3H, s, 3-Me) 6,17 (2H, m, 2-H, 6-H), 6,57 (1H, d, J = 8,2 Hz, 4-H), 6,99 (1H, (t), J 8, 2 Hz, 5-H)	7,71	9,27
13.10	2,21 (3H, s)	7,28-7,37 (5H, m)	32-6,36,6,91-7,00 (AA'BB')	7,74	9,31
13.11	1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,49 (2H, q, J = 7,6 Hz)	7,25-7,34 (5H, m)	2,13 (3H, s, Me), 6,09 (1H, d, J = 8,0 Hz, 6-H), 6,19 (1H, s, 2-H), 6,52 (1H, d, J = 8,0 Hz, 4-H), 7,02 (1H, (t), J ~ 8,0 Hz, 5-H)	7,69	9,21
13.12	2,39 (3H, s)	3,78 (3H, s)	6,35 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz, 4-H), 7,22 (1H, dd, J' = 8 Hz, J'' = 8,4 Hz, 5-H)	7,95	9,19
13.13	2,21 (3H, s)	7,32-7,36 (5H, m)	2,09 (6H, s, 2 x CH ₃), 5,98 (2H, s, 2,6-H), 6,38 (1H, s, 4-H)	7,66	9,25
13.14	2,22 (3H, s)	7,28-7,38 (5H, m)	3,62 (3H, s, 3-MeO) 5,88 (1H, s, 2-H), 5,95 (1H, d, J = 8,2 Hz, 6-H), 6,34 (1H, d, J = 8,2 Hz, 4-H), 7,02 (1H, (t), J ~ 8,2 Hz, 5-H)	7,73	9,35
13.15	2,24 (3H, s)	7,57 (1H, (t) J ~ 7,6 Hz, 5-H), 7,72 (3H, m, 2,4,6-H)	6,32 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,78 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4-H), 7,12 (1H, dd, J' = 7,6 Hz, J'' = 8,4 Hz, 5-H)	7,86	9,72
13.16	2,18 (3H, s)	7,55 (1H, (t) J ~ 7,6 Hz, 5-H), 7,71 (2H, m, 4,6-H), 7,79 (1H, s, 2-H)	213 (3H, s, Me) 6,11 (1H, d, J = 8,0 Hz, 6-H), 6,20 (1H, s, 2-H), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz, 4-H), 7,00 (1H, (t), J ~ 8,0 Hz, 5-H)	7,84	9,32
13.17	2,29 (3H, s)	7,42 (m, 4H), 7,90 (2H, m)	6,36 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz, 4-H), 7,04 (1H, dd, J' = 7,8 Hz, J'' = 8,4 Hz, 5-H)	7,88	10,11

Tabla 5: ¹ H RMN N-aminoimidazoles 13 (DMSO-d6):					
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	2-H	1-NNH
13.18	2,29 (3H, s)	7,50 (m, 4H), 7,84 (2H, m)	2,12 (3H, s, Me) 6,24 (1H, d, J = 8, 0 Hz, 6-H), 6,27 (1H, s, 2-H), 6,42 (1H, d, J = 8, 0 Hz, 4-H), 7,00 (1H, (t), J8,0 Hz, 5-H)	8,00	9,94
13.19	2,24	12,61 (1H, s, br, COOH) 7,51 (1H, (t), J=7, 8 Hz, 5-H), 7,60 (1H, d, J = 8 Hz, 6-H), 7,82 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4-H), 7,86 (1H, s, 2-H)	6,30 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,76 (1H, d, J = 8Hz, 4-H), 7,12 (1H, dd, J ¹ = 8,2 Hz, J ² = 8Hz, 5-H)	7,92	9,69
13.20	2,24 (3H, s)	12,73 (1H, s, br, COOH) 7,53 (1H, (t), J=7, 8 Hz, 5-H), 7,64 (1H, d, J = 8 Hz, 6-H), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz, 4-H), 7,87 (1H, s, 2-H)	6,32 (2H, m, 6-H, 2-H), 6,75 (1H, d, J = 8Hz, 4-H), 7,14 (1H, dd, J ¹ = 8, 2 Hz, J ² = 8Hz, 5-H)	7,93	9,68

*la determinación de J está basada en la suposición de un cuartete AB [E.D. Becker en: "High Resolution NMR, Theory and Chemical Application", Academic Press, Nwe York, 1969, 169].

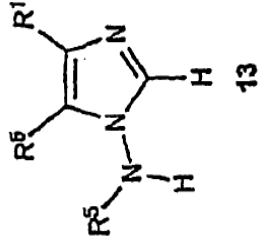
Tabla 6: ¹³ C RMN N-aminoimidazoles 13 (DMSO-d6):				
	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	Imidazol
13.01	10,5	127,3, 128,9, 129,8, 129,9 (4-C, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	111,3, 112,3, 120,9, 131,1, 134,0, 147,7 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	125,0, 131,2, 136,4 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.02	13,2	121,8, 128,0, 130,4, 130,7, 131,2, 131,3 (3-C, 6-CH, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 1-C)	110,4, 112,2, 119,7, 131,2, 134,0, 149,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	126,0, 134,5, 137,9 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.03	14,2	127,5, 127,6, 128,4, 130,5, 130,9, 134,6 (6-CH, 4-CH, 5-CH, 3-CH, 1-C, 3-C)	110,5, 111,2, 119,7, 131,3, 134,1, 149,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	126,1, 133,3, 137,9 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.05	14,3	127,5, 128,5, 129,0, 132,0 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	111,7, 119,9, 129,4, 148,4 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C)	127,8, 133,4, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.06	13,1	7,3	112,1, 120,2, 129,5, 148,4 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-CH, 1-C)	122,8, 131,5, 135,6 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.07	13,2	7,2	110,8, 111,4, 119,8, 131,3, 134,1, 149,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	122,6, 130,9, 135,5 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.08	13,2	7,3	21,3 (3-Me) 109,4, 112,6, 121,1, 129,4, 138,7, 148,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	122,8, 131,4, 135,6 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.09	14,22	127,5, 128,5, 129,1, 129,8 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	21,2 (3-Me) 109,0, 112,3, 120,8, 129,3, 138,7, 148,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	126,2, 133,3, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.10	14,2	127,5, 128,4, 129,0, 133,5 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	113,1 (d, JF = 7,6 Hz, 115,8 (d, JF = 23 Hz), 154,2, 158,8 (2,6-CH, 3,5-CH, 1-C, 4-C)	128,7, 137,4, 144,8 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.11	14,31 (CH ₃) 28,8 (CH ₂)	127,5, 128,4, 129,2, 129,2 (4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	21,2 (3-Me), 108,9, 112,2, 120,7, 129,3, 138,8, 148,4 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	127,4, 129,3, 137,5, 146,4 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.12	21,0	59,7 (CH ₃ O), 158,9 (CO)	110,8, 111,4, 119,8, 131,3, 134,1, 149,9 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	112,3, 141,9, 146,4 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.13	12,4	125,6, 126,7, 127,2, 127,4 (CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	19,3 (3,5 Me), 107,8, 119,9, 136,6, 146,7 (2,6-CH, 4-CH, 3,5-C, 1-C)	126,0, 131,3, 135,6 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.14	14,2	127,5, 128,5, 129,0, 129,1 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C)	54,9 (OMe) 4-CH, 2,6-CH, 3,5-CH, 1-C) 97,9, 104,4, 105,2, 130,3, 149,8, 160,5 (2-CH, 6-CH, 4-CH, 5-CH, 1-C, 3-C)	127,8, 133,3, 137,5 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.15	14,1	118,7 (CN) 111,8, 129,9, 130,2, 131,2, 132,1, 133,6 (3-C, 5-CH, 1-C, 4-CH, 2-CH, 6-CH)	110,5, 111,3, 119,8, 131,2, 134,0, 149,3 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	125,6, 135,0, 138,2 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.16	14,2	118,7 (CN) 111,7, 129,8, 130,5, 131,0, 132,1, 133,6 (3-C, 5-CH, 1-C, 4-CH, 2-CH, 6-CH)	21,2 (3-Me) 109,1, 112,4, 121,1, 129,3, 138,8, 148,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	125,9, 134,7, 138,3 (5-C, 4-C, 2-CH)

Tabla 6: ¹³C RMN N-aminoimidazoles 13 (DMSO-d6):

	Sust. 4	Sust. 5	N-Ar	Imidazol
13.17	10,1	167,2 (CO NH ₂) 128,9, 128,9, 130,2, 130,6, 131,2, 133,5 (1-C, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH)	111,5, 112,4, 120,4, 131,2, 134,0, 147,3 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	124,9, 126,1, 146,9 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.18	12,3	165,9 (CO NH ₂) 128,9, 128,9, 130,2, 130,6, 131,2, 133,5 (1-C, 4-CH, 2-CH, 5-CH, 3-C, 6-CH)	21,3 (3-Me) 108,2, 11,6, 119,4, 129,3, 138,8, 148,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	124,9, 126,4, 145,8 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.19	14,0	52,3 (MeO), 166,0 (CO) 127,2, 128,7, 129,2, 129,6, 130,7, 133,6 (1-C, 4-CH, 5-CH, 2-CH, 6-CH, 3-C)	111,9, 111,3, 119,3, 131,0, 133,6, 149,0 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	126,7, 129,8, 138,7 (5-C, 4-C, 2-CH)
13.20	14,0	167,2 (CO ₂ H), 128,5, 128,9, 129,0, 129,8, 131,3, 133,3 (4-CH, 1-C, 5-CH, 2-CH, 3-C, 6-CH)	110,5, 111,2, 119,7, 131,2, 134,0, 149,5 (6-CH, 2-CH, 4-CH, 5-CH, 3-C, 1-C)	127,0, 129,7, 138,5 (5-C, 4-C, 2-CH)

Tabla 2 - Ejemplos de N-aminoimidazoles (13) preparados según el procedimiento general descrito en el esquema 3

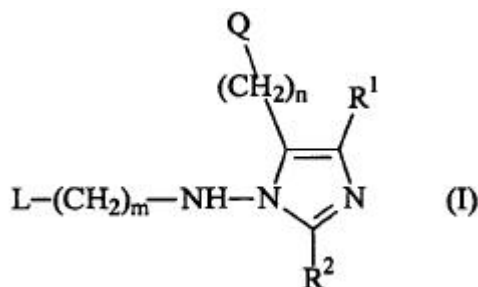
	R ⁶	R ¹	R ⁵	R ⁵
13.01	C ₆ H ₅	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.02	3-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.03	3-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.05	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
13.06	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
13.07	CH ₃	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.08	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄
13.09	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄
13.10	C ₆ H ₅	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄
13.11	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄
13.12	CH ₃ OCO	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.13	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ -5-CH ₃ C ₆ H ₃	3-CH ₃ -5-CH ₃ C ₆ H ₃
13.14	C ₆ H ₅	CH ₃	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄
13.15	3-CNC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.16	3-CNC ₆ H ₄	CH ₃	3-MeC ₆ H ₄	3-MeC ₆ H ₄
13.17	3-NH ₂ COC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.18	3-NH ₂ COC ₆ H ₄	CH ₃	3-MeC ₆ H ₄	3-MeC ₆ H ₄
13.19	3-MeOCOC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄
13.20	3-HOCOC ₆ H ₄	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄



REIVINDICACIONES

1. Un derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltiona, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, siendo dicho derivado un compuesto representado por la fórmula general (I):

5



en la cual:

m es cero o 1;

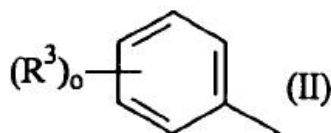
n es cero o 1;

10 R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^2 se selecciona entre hidrógeno y -SH;

Q se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo o fenilo; en que el alquilo es un metilo, etilo, propilo o isopropilo y fenilo es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)

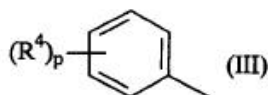
15



en la que o es 1 ó 2, y R^3 se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C_{1-3} en el que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo;

20

L se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo o un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



en la que p es 1 ó 2 y R^4 se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C_{1-3} en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo,

25

con la condición de que el compuesto (I) no se selecciona entre

1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(2-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(fenilamino)-2,3-Dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-nitrofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

5 1-(4-metilfenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(4-metiloxifenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

1-(bencilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

4-Metil-5-fenil-1-fenilamino-1H-imidazol;

4-Metil-5-fenil-1-(4-nitrofenil)amino-1H-imidazol;

10 4-Metil-5-fenil-1-(4-clorofenil)amino-1H-imidazol;

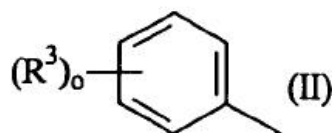
4-Metil-5-fenil-1-(4-metilfenil)amino-1H-imidazol; o

4-Metil-5-fenil-1-(4-metiloxifenil)amino-1H-imidazol.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual

m n son igual a cero;

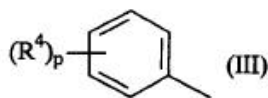
15 Q es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)



en la que o es 1 ó 2, y R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en el que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo;

20

L es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



en la que p es 1 ó 2 y R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo.

25

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre el siguiente grupo:

2,3-Dihidro-1-(4-fluorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;

5-(3-Bromofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;

30 5-(4-Bromofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;

5-(3-Clorofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;

ES 2 376 998 T3

- 5-(4-Clorofenil)-1-(3-clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-1-(3-clorofenilamino)-5-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-1-(3,4-dimetilfenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
- 5 1-(3-Bromofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Cloro-4-metilfenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(2,5-Diclorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-4-metil-1-(3-nitrofenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-1-(3-fluorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
- 10 2,3-Dihidro-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-4-isopropil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-etil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-4-etil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-metoxicarbonil-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;
- 15 1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-hidroxicarbonil-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-1-(3,5-dimetilfenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Metoxifenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-cianofenil)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2 tiona;
5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol-2-tiona;
- 20 1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-5-(3-metoxicarbonilfenil)-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-5-(3-metoxicarbonilfenil)-1H-imidazol-2-tiona;
1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-5-(3-hidroxicarbonilfenil)-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;
2,3-Dihidro-5-(3-hidroxicarbonilfenil)-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol-2-tiona;
5-(3-Carboxilamidofenil)-1-(3-Clorofenilamino)-2,3-dihidro-4-metil-1H-imidazol-2-tiona;
- 25 1-(3-Clorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol;
5-(3-Bromofenil)-1-(3-clorofenilamino)-4-metil-1H-imidazol;
5-(3-Clorofenil)-1-(3-clorofenilamino)-4-metil-1H-imidazol;
1-(3-Clorofenilamino)-4,5-dimetil-1H-imidazol;
4-Metil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol;
- 30 1-(4-Fluorofenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol;
4-Etil-1-(3-metilfenilamino)-5-fenil-1H-imidazol;

1-(3-Clorofenilamino)-5-metoxicarbonil-4-metil-1H-imidazol;

1-(3,5-Dimetilfenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol;

1-(3-Metoxifenilamino)-4-metil-5-fenil-1H-imidazol;

1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-cianofenil)-4-metil-1H-imidazol;

5 5-(3-Cianofenil)-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol;

5-(3-Carboxamidofenil)-1-(3-Clorofenilamino)-4-metil-1H-imidazol;

5-(3-Carboxamidofenil)-4-metil-1-(3-metilfenilamino)-1H-imidazol;

1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-metoxicarbonilfenil)-4-metil-1H-imidazol;

1-(3-Clorofenilamino)-5-(3-hidroxicarbonilfenil)-4-metil-1H-imidazol;

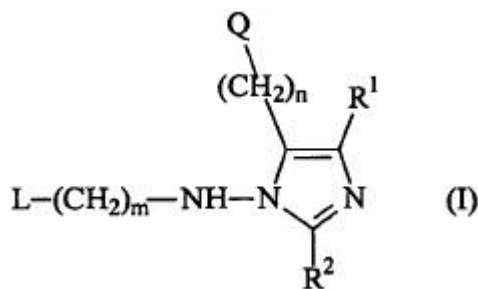
10 una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo.

4. Un procedimiento para preparar un derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltiona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de hacer reaccionar una α -haloacetona que tiene la fórmula $Q-(CH_2)_n-CO-CHR_1X$, en la que Q, R_1 y n son como se definen en la fórmula (I) y X es un átomo de halógeno, primero con un tiocianato de metal alcalino y seguidamente con un derivado de hidrazina que tiene la fórmula $L-(CH_2)_m-NHNH_2$, obteniéndose así un derivado de N-aminoimidazoltiona que tiene la fórmula (I) en la que R_2 es -SH.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, que comprende adicionalmente la reducción oxidativa de dicho derivado de N-aminoimidazoltiona para preparar un derivado de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno.

20 6. Un procedimiento según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que comprende adicionalmente hacer reaccionar dicho derivado de N-aminoimidazoltiona con un agente de alquilación.

7. Un derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltiona, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, siendo dicho derivado un compuesto representado por la fórmula general (I):



25

en la cual

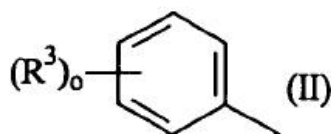
m es cero o 1;

n es cero o 1;

R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

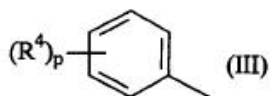
30 R^2 se selecciona entre hidrógeno y -SH;

Q se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo o fenilo; en que el alquilo es un metilo, etilo, propilo o isopropilo y fenilo es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)



5 en la que o es 1 ó 2, y R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en el que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y

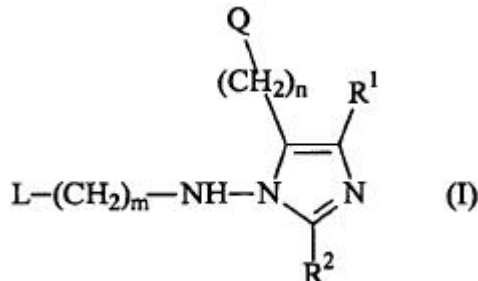
L se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo o un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



10 en la que p es 1 ó 2 y R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo,

como un agente biológico in vitro.

15 8. Un derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, siendo dicho derivado un compuesto representado por la fórmula general (I):



en la cual:

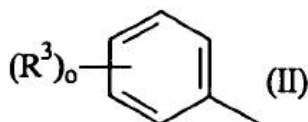
m es cero o 1;

20 n es cero o 1;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

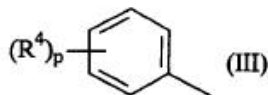
R² se selecciona entre hidrógeno y -SH;

25 Q se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo o fenilo; en que el alquilo es un metilo, etilo, propilo o isopropilo y fenilo es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)



en la que o es 1 ó 2, y R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en el que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y

- 5 L se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo o un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



- 10 en la que p es 1 ó 2 y R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo,

para ser usado como un medicamento.

- 15 9. El derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo según la reivindicación 8, para tratar o prevenir tumores o infecciones virales.

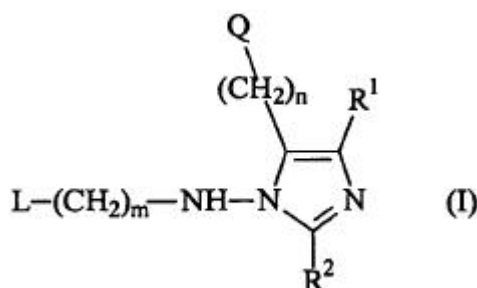
10. El derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo según la reivindicación 8, para tratar o prevenir una infección con el virus de inmunodeficiencia humana.

- 20 11. El derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo según la reivindicación 8, para inhibir la proliferación del virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o flavivirus.

- 25 12. El derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula (I) es usado en combinación o uno o más inhibidores de enzimas retrovirales en proporciones respectivas tales que proporcionen un efecto sinérgico contra una infección viral en un mamífero.

13. El derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo según la reivindicación 12, en que el inhibidor de enzima retroviral se selecciona entre inhibidores de HIV integrasa, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de HIV proteasa.

- 30 14. Una composición farmacéutica, que comprende un derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltion, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo, siendo dicho derivado un compuesto representado por la fórmula general (I):



en la cual:

- 35 m es cero o 1;

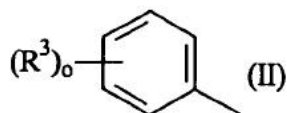
n es cero o 1;

R¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R² se selecciona entre hidrógeno o -SH;

Q se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo o fenilo; en que el alquilo es un metilo, etilo, propilo o isopropilo y fenilo es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)

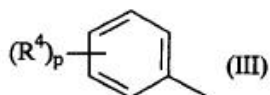
5



en la que o es 1 ó 2, y R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y

10

L se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo o un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



en la que p es 1 ó 2 y R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo,

15

como un ingrediente activo mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

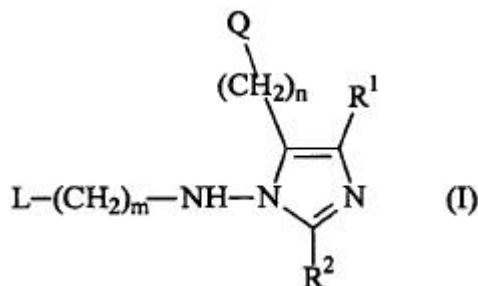
15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 que comprende dicho ingrediente activo en un intervalo de concentración de 0,1 a 100% en peso.

20

16. Una composición, que comprende:

(a) derivado de N-aminoimidazol o N-aminoimidazoltiona, una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o una forma estereoquímica isómera del mismo, siendo dicho derivado un compuesto representado por la fórmula general (I):

25



en la cual:

m es cero o 1;

n es cero o 1;

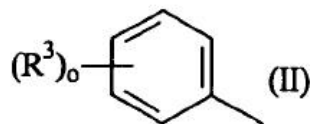
R¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

30

R² se selecciona entre hidrógeno y -SH;

Q se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo, carboxilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo o fenilo; en que el alquilo es un metilo, etilo, propilo o isopropilo y fenilo es un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (II)

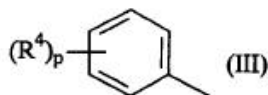
5



en la que o es 1 ó 2, y R³ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en el que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo o isopropilo; y

10

L se selecciona entre 1-naftilo, 2-naftilo, bifenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, tienilo o un anillo fenilo sustituido o sin sustituir representado por la fórmula general (III)



en la que p es 1 ó 2 y R⁴ se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, nitro, carboxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquiloxycarbonilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o haloalquilo C₁₋₃ en que haloalquilo contiene 1 a 4 haloátomos y alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, y

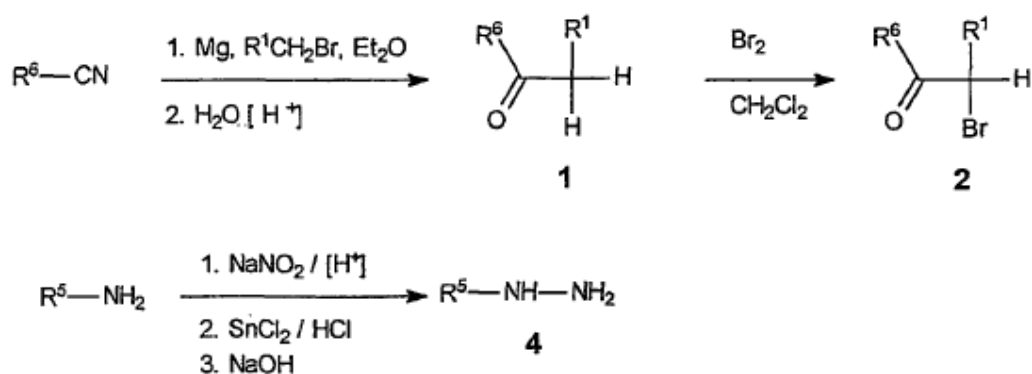
15

(b) uno o más inhibidores de enzimas retrovirales como agentes biológicamente activos en proporciones respectivas tales que proporcionen un efecto sinérgico contra una infección viral en un mamífero, en forma de una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en una terapia de infección retroviral.

20

17. Una composición según la reivindicación 16, en el que el inhibidor de enzima retroviral se selecciona entre inhibidores de HIV integrasa, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de HIV proteasa.

ESQUEMA 1



	R ⁶	R ¹	R ⁵
1	fenilo, tienilo	metilo, etilo, isopropilo	
2	fenilo, 3-Br-fenilo, 4-Br-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 4-metoxifenilo, 3-CN-fenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, metilo, metoxicarbonilo, tienilo	metilo, fenilo, metoxicarbonilo,	
4			3,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo

Fig. 1

ESQUEMA 2

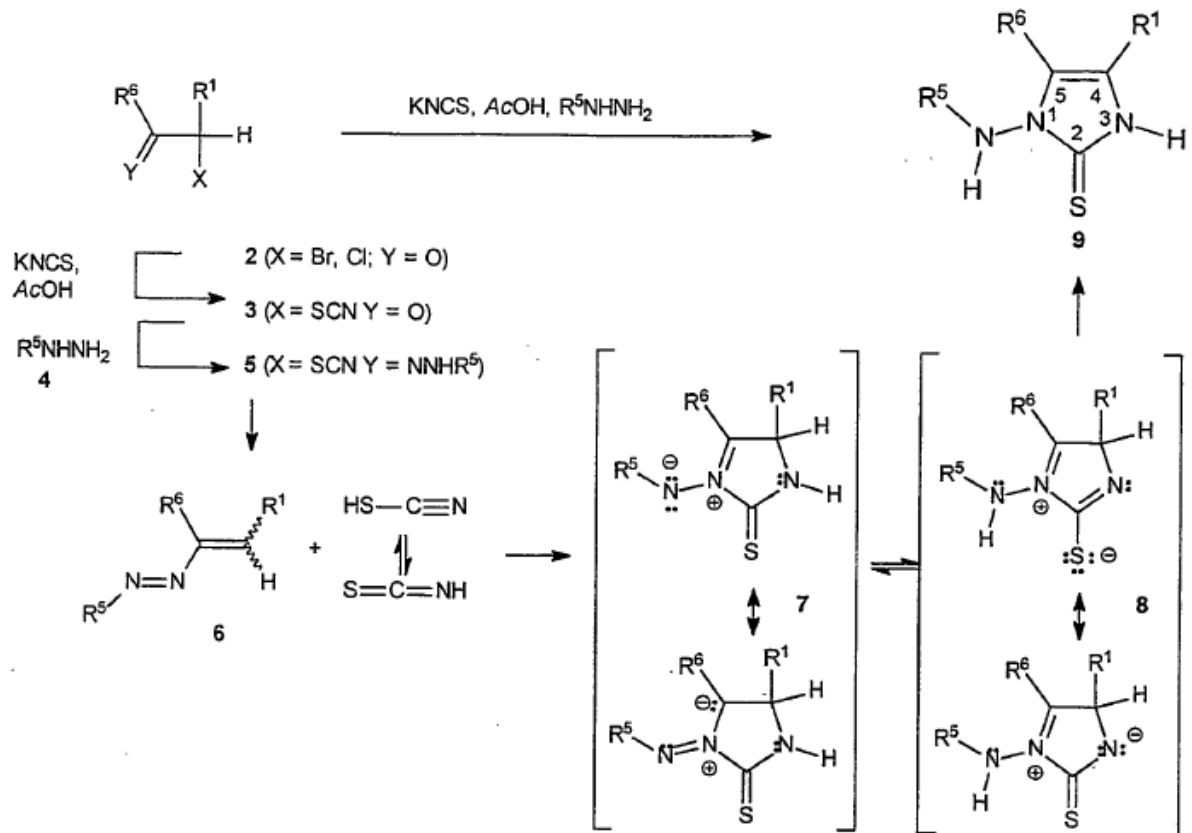


Fig. 2

ESQUEMA 3

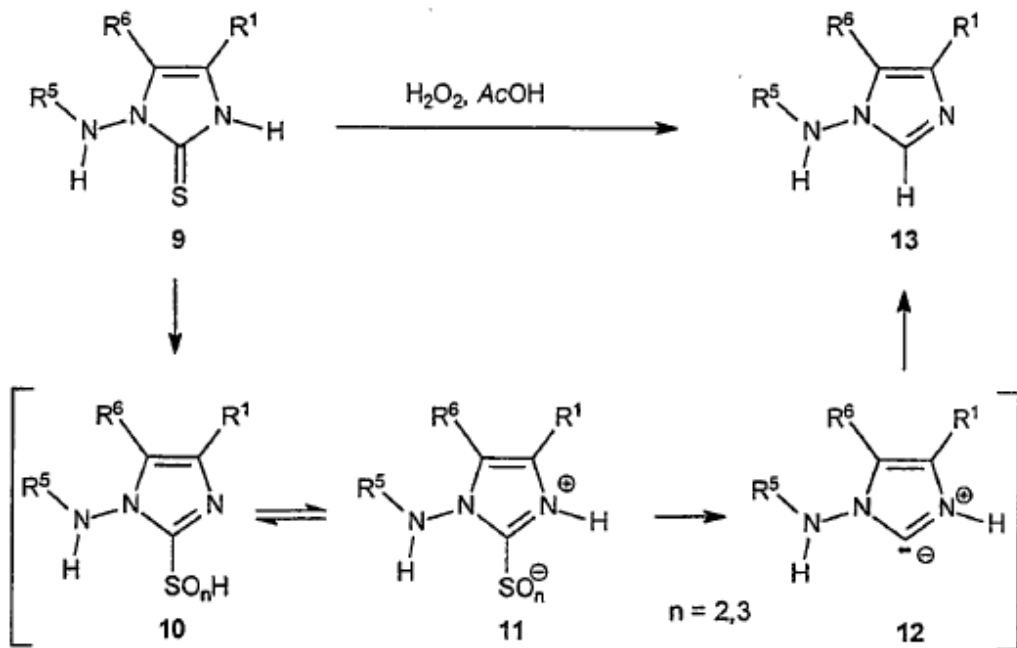


Fig. 3

ESQUEMA 4

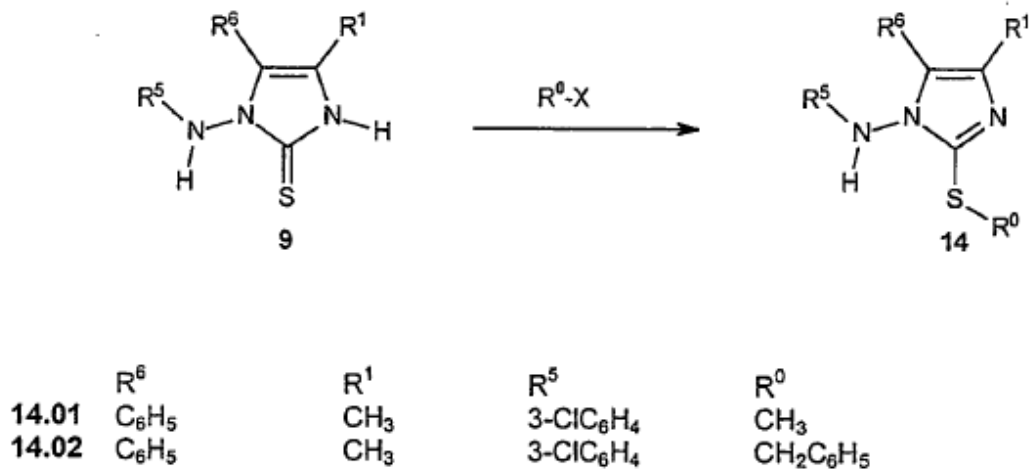


Fig. 4