

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 818**

51 Int. Cl.:

C07D 233/88 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2011 E 11812291 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2599776**

54 Título: **Agente terapéutico para enfermedades neurológicas**

30 Prioridad:

28.07.2010 JP 2010169460

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.12.2014

73 Titular/es:

**NEUGEN PHARMA INC. (50.0%)
5-31-1 Kamimeguro Meguro-ku
Meguro-ku, Tokyo 153-0051, JP y
WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**IKEDA, JOH-E;
HIRAYAMA, NORIAKI;
INOUE, SATOSHI;
TANAKA, KAZUNORI y
KANNO, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 523 818 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

Agente terapéutico para enfermedades neurológicas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o preventivo para enfermedad neurológica usando un nuevo derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo.

10 **Técnica antecedente**

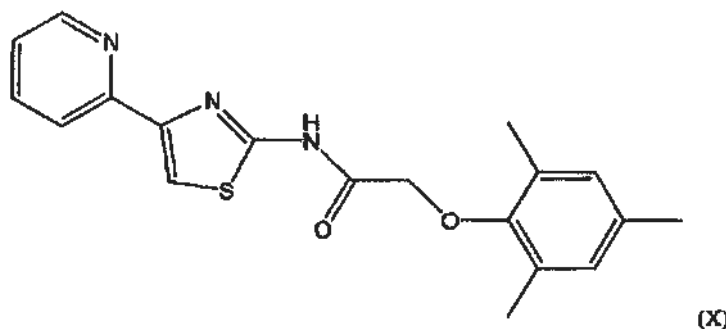
Un grupo de enfermedades neurológicas en que está implicada la degeneración de células neurales, tal como esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia muscular espinal (SMA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia después de un trastorno cerebrovascular, y demencia que acompaña a otras deficiencias neurológicas, se laman generalmente enfermedades neurodegenerativas. Casi todas las enfermedades neurodegenerativas no tienen método terapéutico fundamental establecido y por tanto se ha deseado la investigación de método terapéutico.

Por ejemplo, como enfoque terapéutico para enfermedad neurodegenerativa, es concebible la administración de un factor que suprima la degeneración de las células nerviosas. Se espera que la administración de un factor que suprima la neurodegeneración produzca un efecto beneficioso sobre terapia y prevención de dicha enfermedad. Sin embargo, dicho factor, que puede usarse real y eficazmente como agente terapéutico, casi no se ha encontrado.

Como factor que suprima la degeneración de células nerviosas, por ejemplo, se conoce que cierto tipo de agonista del receptor de dopamina posiblemente tiene dicha función. Sin embargo, se desconoce si existe una relación causal entre el antagonismo de dopamina y la supresión de la degeneración de las células nerviosas. Además, no siempre ha sido cierto que todos los agonistas del receptor de dopamina tengan dicha función.

En contraste, como factor modificador para la severidad de la atrofia muscular espinal (SMA), una de las enfermedades neurodegenerativas intratables de las neuronas motoras inferiores, se aisló un gen de la proteína inhibidora de apoptosis neuronal (NAIP) del la región 5q13.1 del cromosoma humano (véase el documento no de patente 1) y se aisló la secuencia completa de aminoácidos de NAIP y el ADNc que codifica NAIP (véase el documento de patente 1). Además, se descubrió que, en el proceso de búsqueda de una sustancia que aumenta la producción de NAIP, algunos antagonistas del receptor dopamina aumentan la producción de NAIP, y que éstos puede suprimir realmente la degeneración neural (véase el documento de patente 2). Además, se sabe que agonistas similares del receptor de dopamina pueden proteger a las células nerviosas y las células no nerviosas de la apoptosis causada por estrés oxidativo y suprimir la muerte de las células nerviosas por isquemia (véase el documento no de patente 2).

En base a la hipótesis del estrés oxidativo, se realizaron estudios clínicos usando vitamina E, creatina y otros, sin embargo, todos los intentos fallaron. En estas circunstancias, se encontraron diversos tipos de compuestos activos que aumentan la producción de NAIP endógeno y suprimen la muerte celular mediada por estrés oxidativo (véase el documento de patente 3, por ejemplo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (X)).



Mientras tanto, para mostrar de forma suficiente la eficacia de una sustancia medicinal en el tratamiento de enfermedad neurológica, particularmente enfermedad neurodegenerativa cerebral, la biodisponibilidad de la misma debe ser elevada. Como propiedad más preferida, la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica es deseablemente elevada. Sin embargo, incluso los diversos tipos mencionados anteriormente de compuestos activos capaces de suprimir la muerte celular mediada por estrés oxidativo aún tienen que mejorarse mucho, en vista de la mejora de la solubilidad y la mejora adicional de la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica.

Lista de citas

Documentos de patente

- 5 Documento de patente 1: JP-A-11-116599
 Documento de patente 2: JP-A-2004-123562
 Documento de patente 3: Publicación internacional N° WO 2008/050600

Documentos no de patentes

- 10 Documento no de patente 1: Roy M. et al. Cell (1995) 80, 167-178
 Documento no de patente 2: Okada Y. et al. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2005) 25, 794-806

Sumario de la invención

Problema técnico

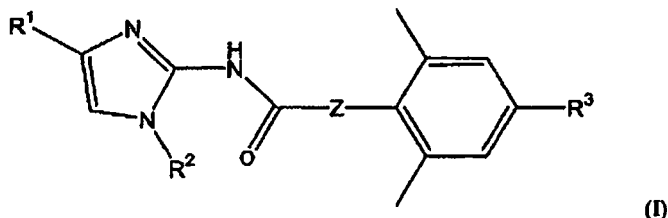
La presente invención proporciona un agente farmacéutico útil para tratar y prevenir enfermedad neurológica, que tiene solubilidad satisfactoria, actividad supresora de muerte celular mediada por estrés oxidativo y capaz de mostrar excelente permeabilidad a la barrera hemato-encefálica.

Solución al problema

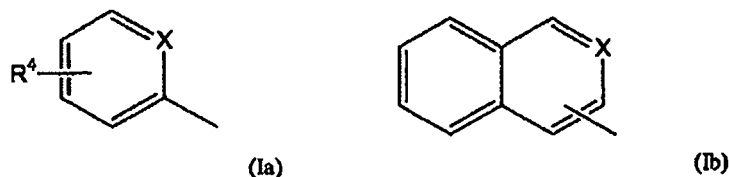
Se descubrió que un nuevo derivado de acilaminoimidazol que tiene una estructura específica que contiene un grupo imidazol o una sal del mismo es extremadamente útil como agente farmacéutico que tiene tanto excelente actividad supresora de muerte celular mediada por estrés oxidativo como permeabilidad a la barrera hemato-encefálica reteniendo al mismo tiempo solubilidad satisfactoria. En base al hallazgo, se consiguió la presente invención.

Más específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos 1) a 9).

- 1) Un derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula general (I), o una sal del mismo:



donde R¹ representa un grupo representado por la siguiente fórmula (Ia) o (Ib):



donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitrilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alquilo o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo o un grupo aralquilo; y X representa -CH- o un átomo de nitrógeno, cada uno de R² y R³ independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y

Z representa un grupo representado por la siguiente fórmula (Ic) o (Id):



donde cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene

de 1 a 6 átomos de carbono, en las que R⁵ y R⁶ pueden estar unidos juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros, Y¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CH₂- o -NR⁷-, en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; e

Y² representa un átomo de nitrógeno o -CH-, (ha de apreciarse que * representa un sitio de unión al grupo carbonilo;

con la condición de que se excluya un compuesto donde R¹ sea un grupo representado por la fórmula (Ia); R² sea un átomo de hidrógeno; R³ sea un grupo metilo; y Z sea un grupo representado por la fórmula (Ic); en la fórmula (Ia) R⁴ sea un átomo de hidrógeno y X sea un átomo de nitrógeno y, en la fórmula (Ic) Y¹ sea un átomo de oxígeno y R⁵ y R⁶ sean átomos de hidrógeno.

2) El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, donde, en la fórmula (I) anterior, R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia) anterior; y, en la fórmula (Ia), R⁴ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno.

3) El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, donde el derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) anterior es (2R)-2-(mesitiloxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida; 2-(mesitilamino)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida o 2-[mesitil(metil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida.

4) Un producto farmacéutico que comprende el derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, como un principio activo.

5) El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad neurológica.

6) Un supresor de muerte celular mediada por el estrés oxidativo que comprende el derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, como un principio activo.

7) El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad neurológica, donde la enfermedad neurológica es una enfermedad neurodegenerativa que tiene degeneración celular debido a estrés oxidativo como antecedente molecular o una enfermedad neurológica causada principalmente por la muerte de las células nerviosas.

8) Una composición farmacéutica que comprende el derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe un uso del derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, para fabricar un producto farmacéutico.

También se describe un método terapéutico o preventivo para enfermedad neurológica, que comprende administrar el derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo a un paciente que lo necesite.

En el método terapéutico o preventivo, la enfermedad neurológica puede ser una enfermedad neurodegenerativa que tiene degeneración celular debido a estrés oxidativo como fondo molecular o enfermedad neurológica principalmente causada por muerte de células nerviosas.

Efectos ventajosos de la invención

El derivado de acilaminoimidazol de la presente invención o una sal del mismo tiene tanto actividad supresora extremadamente excelente de muerte celular mediada por estrés oxidativo como permeabilidad a la barrera hematoencefálica teniendo al mismo tiempo solubilidad satisfactoria, y es extremadamente útil como agente terapéutico o preventivo para enfermedad neurológica, más específicamente, no solamente esclerosis lateral amiotrófica (ALS) sino también enfermedades neurodegenerativas familiares y esporádicas de las neuronas motoras superiores/inferiores incluyendo paraplejía espástica (SPG), esclerosis lateral primaria (PLS), parálisis bulbar, paraplejía, y atrofia muscular espinal (SMA). Además, el derivado de acilaminoimidazol de la presente invención o una sal del mismo también es extremadamente útil como agente terapéutico o preventivo para enfermedad neurodegenerativa que tiene degeneración celular debido a estrés oxidativo como fondo molecular y enfermedad neurológica principalmente causada por muerte de células nerviosas, más específicamente, enfermedades neurodegenerativas de los sistemas nerviosos periférico y central tal como atrofia sistémica múltiple (MSA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y trastorno cognitivo senil.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de poste vertical en ratones ALS-SOD1^{H46R} a los que se administró el compuesto 10, compuesto 12 y compuesto 14. A, B, y C indican los resultados de administración para el compuesto 10, compuesto 12, y compuesto 14, respectivamente.

[Figura 2] La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de análisis de huella en ratones ALS-SOD1^{H46R} a los que se administró el compuesto 10, compuesto 12 y compuesto 14. A, B, C, y D indican los resultados de administración para el control, compuesto 10, compuesto 12 y compuesto 14, respectivamente.

[Figura 3] La Figura 3 es un gráfico que muestra el periodo de supervivencia después de la aparición de la enfermedad (curva de Kaplan-Meier) en ratones ALS-SOD1^{H46R} a los que se administró el compuesto 10 después de la aparición.

[Figura 4] La Figura 4 es un gráfico que muestra el periodo de supervivencia después de la aparición de la enfermedad (curva de Kaplan-Meier) en ratones ALS-SOD1^{H46R} a los que se administró el compuesto 12

después de la aparición.

[Figura 5] La Figura 5 es un gráfico que muestra el periodo de supervivencia después de la aparición de la enfermedad (curva de Kaplan-Meier) en ratones ALS-SOD1^{H46R} a los que se administró el compuesto 14 después de la aparición.

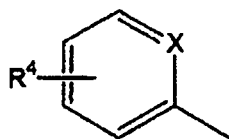
5

Descripción de las realizaciones

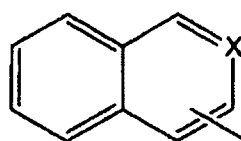
La presente invención se describirá en detalle a continuación.

- 10 Obsérvese que, en la memoria descriptiva, la "enfermedad neurológica" incluye enfermedades neurodegenerativas debidas a muerte celular mediada por estrés oxidativo como fondo molecular. La "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a enfermedad neurológica causada por muerte gradual de un grupo específico de células nerviosas presentes en el nervio central.
- 15 La "enfermedad neurodegenerativa debida a muerte celular mediada por estrés oxidativo como fondo molecular background" se refiere a enfermedad neurodegenerativa cuya muerte celular debida a estrés oxidativo es el fondo molecular. El "fondo molecular", que se refiere a "patogénesis/condiciones patológicas", indica una causa de enfermedad o el curso de enfermedad.
- 20 Ejemplos de las enfermedades neurológicas anteriores incluyen no solamente esclerosis lateral amiotrófica (ALS) sino también enfermedades neurodegenerativas familiares y esporádicas de las neuronas motoras superiores/inferiores incluyendo paraplejía espástica (SPG), esclerosis lateral primaria (PLS), parálisis bulbar, paraplejía y atrofia muscular espinal (SMA). Ejemplos de las enfermedades neurológicas incluyen adicionalmente enfermedades neurológicas principalmente causadas por neurodegeneración que tiene muerte celular mediada por
- 25 estrés oxidativo como fondo molecular y muerte de células nerviosas, más específicamente, enfermedades neurodegenerativas de los sistemas nerviosos periférico y central tales como atrofia sistémica múltiple (MSA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y trastorno cognitivo senil.

En la fórmula general (I), R¹ representa un grupo representado por la siguiente fórmula (Ia) o (Ib).



(Ia)



(Ib)

30

En el presente documento, X representa -CH- o un átomo de nitrógeno, preferiblemente representa un átomo de nitrógeno en el caso en el que R¹ represente un grupo representado por la fórmula (Ia) y representa -CH- en el caso en el que R¹ represente un grupo representado por la fórmula (Ib).

- 35 Los ejemplos del sustituyente para un grupo amino representado por R⁴ incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alilo, un grupo formilo y un grupo acilo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo butilamino, un grupo dimetilamino, un grupo vinilamino, un grupo alilamino, un grupo formilamino, un grupo acetilamino y un grupo propionilamino.

- 40 El grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono representado por R⁴ puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. De ellos, se prefiere una cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o una cadena ramificada que tiene 3 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y
- 45 un grupo isopropilo, y se prefiere particularmente un grupo metilo.

Los ejemplos específicos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono representado por R⁴ incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo i-propoxi, un grupo n-butoxi y un grupo terc-butoxi.

- 50 Como el arilo grupo representado por R⁴, se menciona un grupo de un anillo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los átomos de hidrógeno en el anillo pueden estar sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo alcoxi y similares. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo fenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo aminofenilo, un grupo acetilaminofenilo, un grupo metoxifenilo y un grupo etoxifenilo.

55

Los ejemplos del grupo aralquilo representado por R⁴ incluyen un grupo bencilo y un grupo feniletilo.

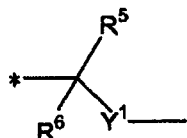
Los ejemplos del grupo aralquilo representado por R⁴ incluyen un grupo benciloxi y un grupo metoxibenciloxi.

De estos grupos arilo, grupos aralkilo y grupos aralkiloxi, se prefiere un grupo fenilo.

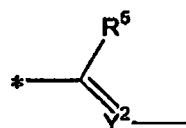
En el presente documento, el grupo formado por el anillo aromático condensado representado por la fórmula (Ib) está unido preferiblemente a la posición 4 de un anillo de imidazol en la posición 1 ó 2 del anillo aromático condensado. Ejemplos de tal grupo incluyen un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo, en el caso en el que X sea -CH-. Ha de apreciarse que, en la fórmula (I), como R¹, se prefiere un grupo representado por la fórmula (Ia).

En la fórmula (I) anterior, como los grupos alquilo representados por R² y R³, pueden mencionarse los mismos grupos que se ejemplifican como el grupo alquilo representado por R⁴. Como R², es preferible un átomo de hidrógeno. Como R³, es preferible un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En la fórmula (I) anterior, Z representa un grupo representado por la siguiente fórmula (Ic) o (Id).



(Ic)



(Id)

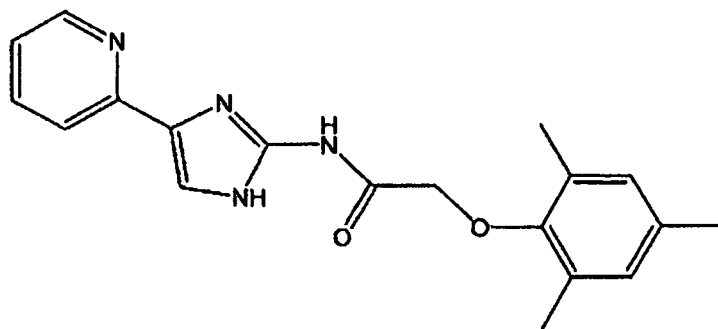
En las fórmulas (Ic) y (Id), * representa un sitio de unión Z a un grupo carbonilo. Como los grupos alquilo representados por R⁵ y R⁶, pueden mencionarse los mismos grupos que se ejemplifican como el grupo alquilo representado por R⁴. Además, R⁵ y R⁶ pueden estar unidos juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros, preferiblemente un anillo de 3 a 4 miembros, tal como un anillo ciclopropano o un anillo ciclobutano. Como R⁵ y R⁶, se prefiere un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En la fórmula (Ic), Y¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CH₂- o -NR⁷- (en la que R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono). Como el grupo alquilo representado por R⁷, pueden mencionarse los mismos grupos que se ejemplifican como el grupo alquilo representado por R⁴. Como Y¹, se prefiere un átomo de oxígeno o -NR⁷- (en la que R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo).

En la fórmula (Id), Y² representa un átomo de nitrógeno o -CH-, preferiblemente -CH-.

Ha de apreciarse que, como Z en la fórmula (I), se prefiere un grupo representado por la fórmula (Ic).

Ha de apreciarse que, de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior, se excluye un compuesto donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia), R² es un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo metilo, y Z es un grupo representado por la fórmula (Ic), en la fórmula (Ia) R⁴ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno, en la fórmula (Ic) Y¹ es un átomo de oxígeno, y R⁵ y R⁶ son átomos de hidrógeno, en resumen, un compuesto representado por la siguiente fórmula (Ie). Un compuesto de este tipo no se incluye en el derivado de acilaminoimidazol de la presente invención.



(Ie)

Los compuestos más preferidos del derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) anterior incluyen

- 1) un compuesto donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia) anterior, y en la fórmula (Ia), R⁴ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno;
- 2) un compuesto donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia) anterior, y en la fórmula (Ia), R⁴ es un grupo fenilo y X es un átomo de nitrógeno;
- 3) un compuesto donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia) anterior, en la fórmula (Ia), R⁴ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno, Z es un grupo representado por la fórmula (Ic) anterior, y en la fórmula (Ic), cada uno de R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- 4) un compuesto donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia) anterior, en la fórmula (Ia), R⁴ es un

átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno, Z es un grupo representado por la fórmula (Ic) anterior, en la fórmula (Ic), cada uno de R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

5 5) un compuesto donde R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia) anterior, en la fórmula (Ia), R⁴ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno, Z es un grupo representado por la fórmula (Ic) anterior, en la fórmula (Ic), cada uno de R⁵ y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y en la fórmula (Ic) Y¹ es un átomo de oxígeno o -NR⁷- (R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo).

10 Ejemplos de un compuesto particularmente preferido del derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) anterior incluyen (2R)-2-(mesitiloxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida, 2-(mesitilamino)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida y 2-[mesitil(metil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida.

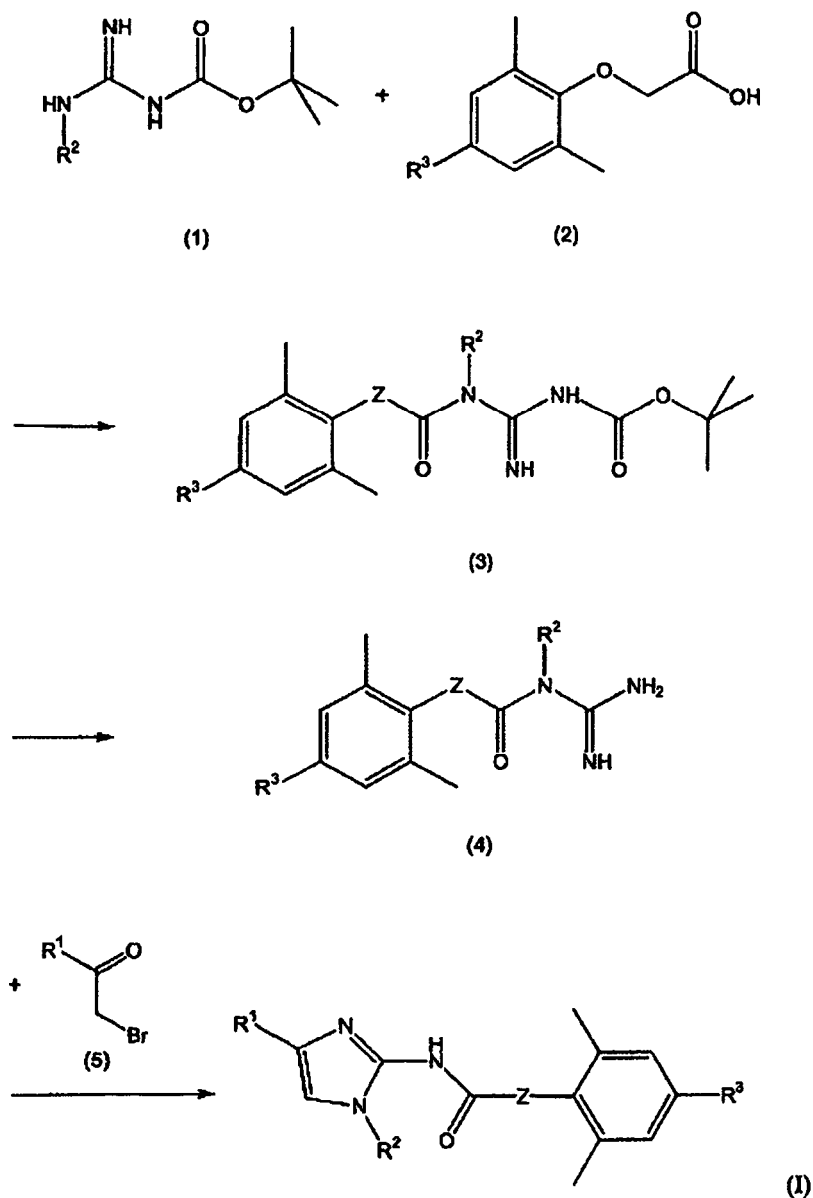
15 Los ejemplos de una sal del derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) anterior incluyen una sal de adición de ácidos y una sal de adición de bases formadas del derivado de acilaminoimidazol (I) y un ácido o una base. Ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen sales formadas del derivado de acilaminoimidazol (I) y (a) un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; sales formadas del derivado de acilaminoimidazol (I) y (b) un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico o ácido maleico; y sales formadas del derivado de acilaminoimidazol (I) y (c) un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenesulfónico o ácido naftalenosulfónico.

25 Ejemplos de la sal de adición de bases incluyen sales formadas del derivado de acilaminoimidazol como se ha mencionado anteriormente y (a') un metal alcalino, tal como sodio y potasio, sales formadas del derivado de acilaminoimidazol y (b') un metal alcalinotérreo, tal como calcio o magnesio, sales formadas del derivado de acilaminoimidazol y (c') un amonio; y sales formadas del derivado de acilaminoimidazol y (d') una base orgánica que contiene nitrógeno, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metil-D(-)-glucamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, ciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina o N,N'-dibenciletildiamina.

30 Además, el derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, como se ha mencionado anteriormente puede estar presente no sólo como una forma no solvatada, sino también como un hidrato o un solvato. Por consiguiente, en la presente invención, se incluyen todos los tipos de cristales e hidratos o solvatos de los mismos.

35 Además, si el derivado de acilaminoimidazol como se ha mencionado anteriormente tiene un enantiómero y un diastereómero, se incluyen cada uno de estos estereoisómeros.

El derivado de acilaminoimidazol como se ha mencionado anteriormente puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente método.



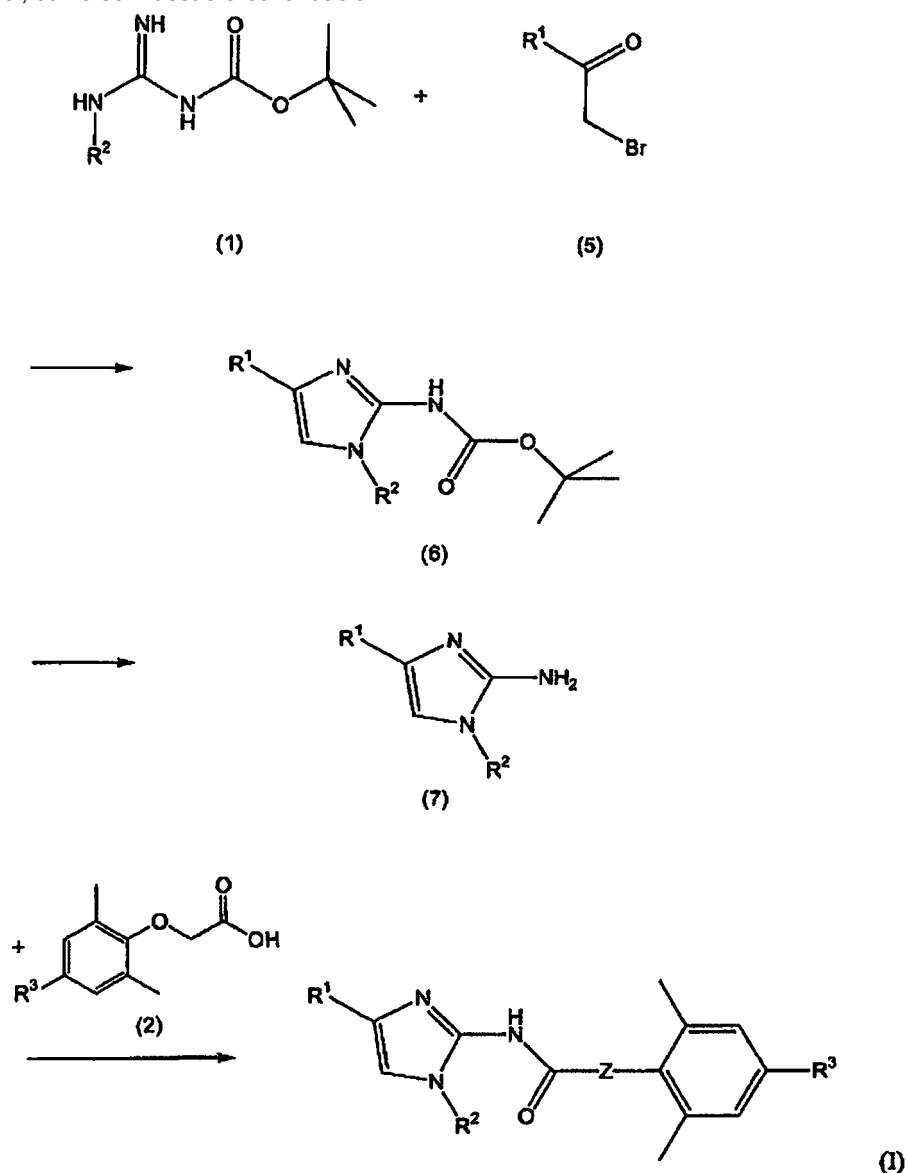
En la fórmula, R^1 , R^2 , R^3 y Z son igual que se ha definido anteriormente.

- 5 En primer lugar, un enlace amida se forma haciendo reaccionar un compuesto de carbamato de amino(imino)metilo (1) con un compuesto carboxi (2) para obtener un compuesto (3). Posteriormente, un grupo terminal del compuesto (3) se convierte en un grupo amino para obtener un compuesto amino (4), al que se le añade un compuesto halógeno (5) para formar un anillo imidazol. De este modo, puede obtenerse un compuesto de acilaminoimidazol (I) deseado.
- 10 Más específicamente, se hace reaccionar un compuesto de carbamato de amino(imino)metilo (1) con un compuesto carboxi (2) mediante el uso de un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La cantidad del compuesto (1) usada normalmente varía de 0,01 a 2,00 mol/l, preferiblemente de 0,20 a 0,50 mol/l. La cantidad del compuesto carboxi (2) usada normalmente varía de 0,01 a 2,20 mol/l, preferiblemente de 0,22 a 0,55 mol/l. Posteriormente, la reacción se realiza a una temperatura de normalmente 10 °C a 80 °C, preferiblemente de 10 °C a 40 °C en presencia de un compuesto básico y un reactivo para formar un enlace amida, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. El tiempo de reacción es normalmente de 2 a 48 horas, preferiblemente de 12 a 24 horas.
- 20 En la obtención de un compuesto amino (4) haciendo reaccionar el (3), se añaden anisol y ácido trifluoroacético u otros y después se agitan normalmente a una temperatura de 0 °C a 70 °C, preferiblemente de 20 °C a 70 °C, normalmente durante de 1 a 12 horas, preferiblemente de 2 a 5 horas. La extracción se realiza con un disolvente, tal como cloroformo o tetracloruro de carbono.

El compuesto amino obtenido (4) se disuelve en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, al que se le añade un compuesto de halógeno (5). En este momento, la cantidad en uso del compuesto amino (4) es normalmente de 0,1 a 2,0 mol/l, preferiblemente de 0,3 a 1,0 mol/l, y la cantidad en uso del compuesto halógeno (5) es normalmente de 0,03 a 0,70 mol/l, preferiblemente de 0,10 a 0,33 mol/l. Posteriormente,

5 la mezcla de reacción se agita normalmente a una temperatura de 10 °C a 40 °C, preferiblemente de 20 °C a 30 °C, y normalmente durante 24 a 200 horas, preferiblemente de 72 a 120 horas, y después se extrae con acetato de etilo o similar para obtener el compuesto acilaminoimidazol (I).

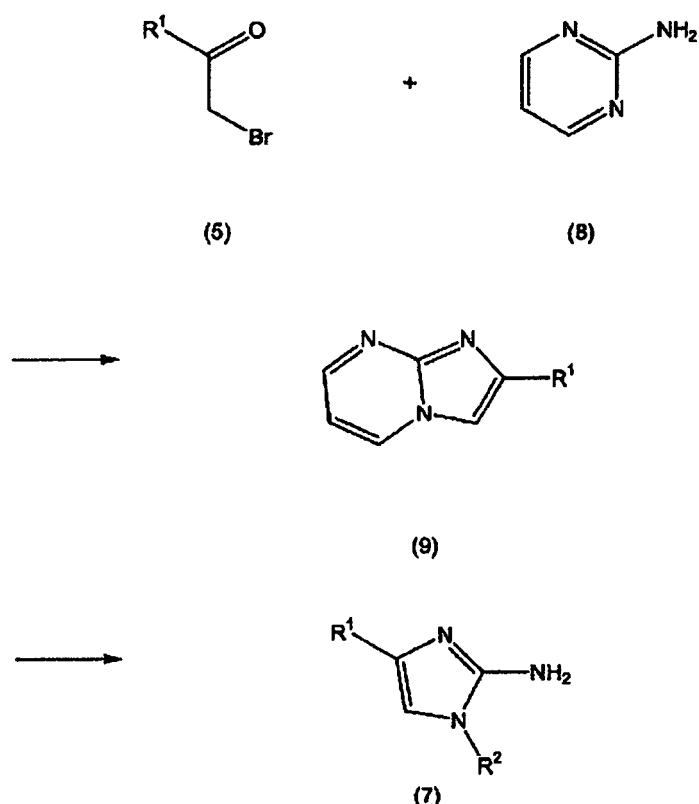
10 Además, el compuesto acilaminoimidazol (I) puede producirse mediante un método partiendo de la formación de un anillo de imidazol, como se muestra a continuación.



En la fórmula, R¹, R², R³ y Z son igual que se ha definido anteriormente.

15 En primer lugar, a un compuesto carbamato de amino(imino)metilo (1), se le añade un compuesto halógeno (5) para formar un anillo imidazol. De esta manera, se obtiene un compuesto (6). Posteriormente, un terminal del compuesto (6) se convierte en un grupo amino para obtener un compuesto amino (7), que se hace reaccionar con un compuesto carboxi (2) para formar un enlace amida. De esta manera, puede obtenerse un compuesto acilaminoimidazol (I) deseado. El disolvente, los reactivos usados en las reacciones individuales en el presente documento y la cantidad en uso de los mismos pueden ser iguales que las del método que se ha mencionado anteriormente.

20 Ha de apreciarse que, para obtener el compuesto amino (7) anterior, puede usarse el método que se muestra a continuación para formar un anillo imidazol.

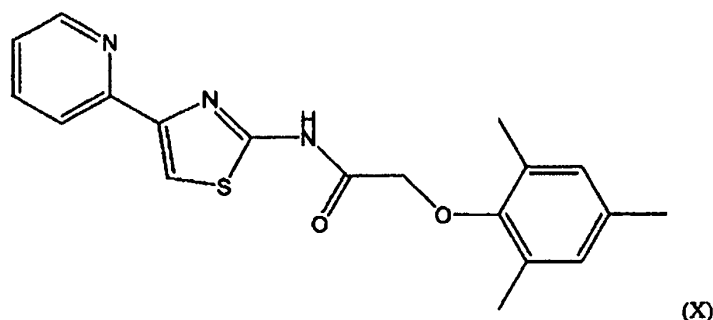


En la fórmula, R^1 , R^2 , R^3 y Z son igual que se ha definido anteriormente.

5 El compuesto halógeno (5), como se ha mencionado anteriormente, y 2-aminopirimidina (8) se disuelven en un disolvente, tal como etanol, y se calientan para obtener un compuesto imidazopyrimidina (9). Posteriormente, el compuesto imidazopyrimidina (9) y la hidrazina se calientan en un disolvente, tal como etanol, para obtener un compuesto amino (7). En este momento, la cantidad en uso del compuesto halógeno (5) es normalmente de 0,1 a 2,0 mol/l, preferiblemente de 0,5 a 1,0 mol/l. La cantidad en uso de 2-aminopirimidina (8) es normalmente de 0,1 a 2,0 mol/l, preferiblemente de 0,5 a 1,0 mol/l. La solución de reacción se agita normalmente a una temperatura de 10 30 °C a 80 °C, preferiblemente de 60 °C a 80 °C, y normalmente durante de 3 a 24 horas, preferiblemente de 10 a 15 horas para obtener el compuesto imidazopyrimidina (9). El compuesto imidazopyrimidina (9) obtenido en la cantidad en uso de normalmente 0,1 a 0,5 mol/l, preferiblemente de 0,2 a 0,3 mol/l y la hidrazina (la cantidad en uso de la misma es normalmente de 0,4 a 2,0 mol/l y preferiblemente de 0,8 a 1,2 mol/l) se calientan a reflujo durante 2 a 24 horas y preferiblemente de 10 a 15 horas, seguido de la retirada azeotrópica con etanol o similares.

15 El compuesto acilaminoimidazol (I) obtenido mediante el método anterior también puede usarse para obtener un compuesto acilaminoimidazol (I) deseado convirtiendo apropiadamente un sustituyente. Además, el compuesto acilaminoimidazol (I) puede producirse combinando de forma apropiada otros métodos.

20 Como el derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo obtenido eficazmente de este modo tiene actividad supresora satisfactoria de muerte celular mediada por estrés oxidativo que un compuesto activo convencional tal como un compuesto representado por la siguiente fórmula (X) y descrito en el documento de patente 3 tiene, puede ejercer suficientemente la actividad in vivo. Además, como el derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo también tiene permeabilidad extremadamente excelente a la barrera hemato-encefálica en comparación con el compuesto, puede conseguirse un agente farmacéutico, que puede mejorar de forma marcada la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica en comparación con agentes convencionales. El derivado de acilaminoimidazol (I) es una 25 compuesto mejorado en actividad supresora de muerte celular mediada por estrés oxidativo así como mejorado en solubilidad por conversión del grupo tiazol de la siguiente fórmula (X) en un grupo imidazol, y adicionalmente, mejorado significativamente en permeabilidad a la barrera hemato-encefálica por introducción de un sustituyente 30 predeterminado.



Por consiguiente, el derivado de acilaminoimidazol (I) o una sal del mismo es útil como agente farmacéutico, fármaco para animales y otros para prevenir o tratar enfermedades neurológicas, principalmente enfermedades neurodegenerativas debidas a muerte celular mediada por estrés oxidativo como fondo molecular, particularmente, enfermedades neurodegenerativas del cerebro.

Ejemplos de las enfermedades neurológicas incluyen no solamente esclerosis lateral amiotrófica (ALS) sino también enfermedades neurodegenerativas familiares y esporádicas de las neuronas motoras superiores/inferiores tales como paraplejía espástica (SPG), esclerosis lateral primaria (PLS), parálisis bulbar, paraplejía y atrofia muscular espinal (SMA). Además, se incluye la enfermedad neurológica principalmente causada por neurodegeneración que tiene muerte celular mediada por estrés oxidativo como fondo molecular y muerte de células nerviosas, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas de los sistemas nerviosos periférico y central tales como atrofia sistémica múltiple (MSA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y trastorno cognitivo senil.

En el caso de que el derivado de acilaminoimidazol de la presente invención o una sal del mismo se use como agente farmacéutico, como agente para prevenir o tratar enfermedad neurológica o supresor de muerte celular mediada por estrés oxidativo, puede formularse junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica para administración parenteral tal como inyección y administración transrectal, para administración oral tal como forma sólida o líquida, o similares.

Como forma de una composición para inyección, se menciona una solución acuosa, una solución no acuosa, una solución en suspensión o una emulsión aséptica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dicho medio, diluyente, disolvente o vehículo no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva y un éster orgánico inyectable tal como oleato de etilo. Además, la composición puede contener aditivos tales como un agente antiséptico, un agente humectante, un emulsionante y un dispersante. Dicha composición puede esterilizarse, por ejemplo, por filtración con un filtro de retención bacteriana o añadiendo un agente esterilizante en forma de una composición sólida aséptica, que sea capaz de disolventes en agua esterilizada o una pequeña cantidad de otro medio inyectable esterilizado, inmediatamente antes de su uso.

Como preparación sólida para administración oral, se mencionan cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, granos y otros. Una preparación sólida se prepara generalmente mezclando el derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo como se ha mencionado anteriormente con al menos un tipo de diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa y almidón. A la preparación, pueden añadirse sustancias adicionales diferentes del diluyente inerte, tal como un lubricante (por ejemplo, un agente de recubrimiento tal como estearato de magnesio) en un proceso general para producir la preparación. En los casos de cápsulas, comprimidos y píldoras, puede añadirse un tampón. Para comprimidos y píldoras, puede aplicarse una película entérica.

Ejemplos de una preparación líquida para administración oral incluyen un diluyente inerte habitualmente usado por los especialistas en la técnica, por ejemplo, emulsión farmacéuticamente aceptable que contiene agua, una solución, una solución en suspensión, un agente de jarabe y un agente de elixir. Además del diluyente inerte, pueden mezclarse aditivos tales como un agente humectante, un emulsionante, un espesante, un edulcorante, un agente de aderezo y un agente aromatizante con la composición. En el caso de una preparación para administración transrectal, se añade preferiblemente un excipiente tal como manteca de cacao y cera de supositorio además del derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo como se ha mencionado anteriormente.

En el caso de que la composición farmacéutica de la presente invención se use como agente para prevenir o tratar enfermedad neurológica o supresor de muerte celular mediada por estrés oxidativo, la cantidad de uso del derivado de acilaminoimidazol de la presente invención o una sal del mismo varía dependiendo de los síntomas, edad, pero corporal, estado de salud relativo, la presencia de otras medicaciones, vía de administración y otros. En el caso de agente oral, una cantidad eficaz del mismo generalmente para, por ejemplo, un paciente (animal de sangre caliente, particularmente un ser humano) como ingrediente activo por día por kg de peso corporal es preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, más preferiblemente de 1 a 300 mg. La cantidad de uso para un paciente adulto de peso corporal normal por día preferiblemente está dentro del intervalo de 10 a 800 mg. En el caso de un agente parenteral, la cantidad de uso por kg de peso corporal por día es preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, más preferiblemente de 10 a 800 mg. Ésta

se administra deseablemente una vez al día o varias veces dividiendo la dosificación de acuerdo con los síntomas.

Ejemplos

- 5 La presente invención se describirá en detalle en base a los Ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

[Ejemplo de Síntesis 1]

- 10 Síntesis de imino{[(mesitiloxi)acetil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron ácido mesitiloxiacético (89,3 g; 460 mmol), diisopropiletilamina (297,1 g; 2,3 mol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (76,8 g; 480 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (62,4 g; 460 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 l), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (183,1 g; 460 mmol), y la mezcla se agitó durante 25 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y después se secaron para dar 135,2 g del compuesto del título (rendimiento del 88%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,51 (9H, s), 2,21 (6H, s), 2,24 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,83 (2H, s)

- 20 [Ejemplo de Síntesis 2]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida

- 25 A imino{[(mesitiloxi)acetil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (152,0 g; 450 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 1 se le añadieron anisol (5,0 ml) y ácido trifluoroacético (150 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (3,0 l), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 82,6 g del compuesto del título (rendimiento del 78%).

- 30 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,16 (9H, s), 4,10 (2H, s), 6,79 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 3]

- 35 Síntesis de imino{[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron ácido (2,6-dimetilfenoxi)acético (5,41 g; 30 mmol), diisopropiletilamina (19,39 g; 150 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (5,73 g; 36 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (5,52 g; 36 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (13,66 g; 36 mmol), y la mezcla se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (400 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 9,03 g del compuesto del título (rendimiento del 94%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,51 (9H, s), 2,25 (6H, s), 4,35 (2H, s), 6,97-6,99 (1H, m), 7,02-7,03 (2H, m)

[Ejemplo de Síntesis 4]

- 50 Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-(2,6-dimetilfenoxi)acetamida

A imino{[(2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (9,03 g; 28 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 3, se le añadieron anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (300 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 4,45 g del compuesto del título (rendimiento del 72%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

- 60 2,20 (6H, s), 4,14 (2H, s), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 6,9 Hz)

[Ejemplo de Síntesis 5]

Síntesis de imino{[2-(mesitiloxi)propanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

- 65 Se disolvieron ácido 2-(mesitiloxi)propiónico (11,4 g; 50 mmol), diisopropiletilamina (32,3 g; 250 mmol),

amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (9,55 g; 60 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (9,19 g; 60 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (22,8 g; 60 mmol), y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (500 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 9,78 g del compuesto del título (rendimiento del 56%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (9H, s), 2,18 (6H, s), 2,24 (3H, s), 4,45 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, s), 8,88 (2H, a), 9,06 (1H, a)

[Ejemplo de Síntesis 6]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)propanamida

A imino{[2-(mesitiloxi)propanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (9,70 g; 28 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 5, se le añadieron anisol (0,2 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (300 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 7,10 g del compuesto del título (rendimiento del 100%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

1,33 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,15 (9H, s), 4,11 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,75 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 7]

Síntesis de imino{[(2R)-2-(mesitiloxi)propanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron ácido (2R)-2-(mesitiloxi)propiónico (11,6 g; 55 mmol), diisopropiletilamina (35,6 g; 275 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (8,8 g; 55 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (8,4 g; 55 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (20,9 g; 55 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (400 ml), y la mezcla se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se cristalizó en éter diisopropílico, se recogió por filtración y se secó para dar 14,1 g del compuesto del título (rendimiento del 73%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (9H, s), 2,18 (6H, s), 2,24 (3H, s), 4,45 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 8]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-(2R)-2-(mesitiloxi)propanamida

A imino{[(2R)-2-(mesitiloxi)propanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (13,98 g; 40 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 7, se le añadieron anisol (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (400 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 8,85 g del compuesto del título (rendimiento del 88%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

1,33 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,15 (9H, s), 4,11 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,75 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 9]

Síntesis de imino{[(2S)-2-(mesitiloxi)propanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron ácido (2S)-2-(mesitiloxi)propiónico (5,6 g; 27 mmol), diisopropiletilamina (17,3 g; 133 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (4,3 g; 27 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (4,1 g; 27 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (10,2 g; 27 mmol), y la mezcla se agitó durante 137 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (400 ml), y la mezcla se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, para dar 8,6 g del compuesto del título (rendimiento del 91%) en forma de un aceite.

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,43 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (9H, s), 2,18 (6H, s), 2,24 (3H, s), 4,46 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,82 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 10]

5 Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-(mesitilo)propanamida

A imino{[(2S)-2-(mesitilo)propanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (8,6 g; 25 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 9, se le añadieron anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (400 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 3,0 g del compuesto del título (rendimiento del 49%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

1,33 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (9H, s), 4,11 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,75 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 11]

Síntesis de imino{[2-(mesitilo)-2-metilpropanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

20 Se disolvieron ácido 2-(mesitilo)-2-metilpropiónico (4,45 g; 20 mmol), diisopropiletilamina (12,93 g; 100 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (3,82 g; 24 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (3,68 g; 24 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (9,10 g; 24 mmol), y la mezcla se agitó durante 41 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en éter diisopropílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 4,82 g del compuesto del título (rendimiento del 66%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

30 1,43 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,14 (6H, s), 2,23 (3H, s), 6,78 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 12]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-(mesitilo)-2-metilpropanamida

35 A imino{[2-(mesitilo)-2-metilpropanoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (4,72 g; 13 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 11, se le añadieron anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (13 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (300 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter diisopropílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 2,82 g del compuesto del título (rendimiento del 82%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,41 (6H, s), 2,16 (6H, s), 2,22 (3H, s), 6,76 (2H, s)

45 [Ejemplo de Síntesis 13]

Síntesis de imino{[(mesitilio)acetil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

50 Se disolvieron ácido mesitilio acético (6,90 g; 33 mmol), diisopropiletilamina (21,2 g; 164 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (6,37 g; 40 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (6,13 g; 40 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (15,2 g; 40 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida para dar 14,3 g del compuesto del título (rendimiento del 100%) en forma de un aceite.

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,48 (9H, s), 2,25 (3H, s), 2,49 (6H, s), 3,36 (2H, s), 6,92 (2H, s)

60 [Ejemplo de Síntesis 14]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-(mesitilio)acetamida

65 A imino{[(mesitilio)acetil]amino}metilcarbamato de de terc-butilo (14,3 g; equivalente a 33 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 13, se le añadieron anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución

acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo/éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 6,72 g del compuesto del título (rendimiento del 82%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

5 2,20 (3H, s), 2,42 (6H, s), 3,17 (2H, s), 6,92 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 15]

Síntesis de ([mesitil(metil)amino]acetil)amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo

10 Se disolvieron ácido [mesitil(metil)amino]acético (6,67 g; 32 mmol), diisopropiletilamina (20,68 g; 160 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (6,11 g; 38 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (5,88 g; 38 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (14,56 g; 38 mmol), y la mezcla se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. A la solución de
15 reacción se le añadió acetato de etilo (400 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 5,82 g del compuesto del título (rendimiento del 52%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

20 1,52 (9H, s), 2,24 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,77 (3H, s), 3,77 (2H, s), 6,84 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 16]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-2-[mesitil(metil)amino]acetamida

25 A ([mesitil(metil)amino]acetil)amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (5,82 g; 17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 15, se le añadieron anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al
30 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 2,91 g del compuesto del título (rendimiento del 70%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

35 2,23 (3H, s), 2,33 (6H, s), 2,82 (3H, s), 3,70 (2H, s), 6,82 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 17]

Síntesis de imino[(3-mesitilpropanoil)amino]metilcarbamato de terc-butilo

40 Se disolvieron ácido 3-mesitilpropiónico (4,40 g; 23 mmol), diisopropiletilamina (14,8 g; 115 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (4,40 g; 28 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (4,22 g; 28 mmol) en N,N-dimetilformamida (92 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (10,5 g; 28 mmol), y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la solución de
45 reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se cristalizó en éter dietílico/éter diisopropílico, se recogió por filtración y se secó para dar 7,10 g del compuesto del título (rendimiento del 93%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

50 1,47 (9H, s), 2,24 (3H, s), 2,28 (6H, s), 2,43-2,47 (2H, m), 2,93-2,97 (2H, m), 6,84 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 18]

Síntesis de N-[amino(imino)metil]-3-mesitilpropanamida

55 A imino[(3-mesitilpropanoil)amino]metilcarbamato de terc-butilo (7,10 g; 21 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 17, se añadieron anisol (2 ml) y ácido trifluoroacético (25 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (400 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión
60 reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 4,51 g del compuesto del título (rendimiento del 91%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,16 (3H, s), 2,16-2,19 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,73-2,77 (2H, m), 6,76 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 19]

Síntesis de imino{[(2E)-3-mesitil-2-propenoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo

5 Se disolvieron ácido (2E)-3-mesitilacrílico (8,0 g; 42 mmol), diisopropiletilamina (27,2 g; 210 mmol), amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (8,03 g; 50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (7,73 g; 50 mmol) en N,N-dimetilformamida (170 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (19,2 g; 50 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (500 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, para dar 13,9 g del compuesto del título (rendimiento del 100%) en forma de un aceite.

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,44 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,32 (6H, s), 6,14 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,88 (2H, s), 7,89 (1H, d, J = 16,0 Hz)

[Ejemplo de Síntesis 20]

Síntesis de (2E)-N-[amino(imino)metil]-3-mesitilacrilamida

20 A imino{[(2E)-3-mesitil-2-propenoil]amino}metilcarbamato de terc-butilo (13,9 g; equivalente a 42 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 19, se añadieron anisol (2 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (300 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 9,1 g del compuesto del título (rendimiento del 94%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,22 (3H, s), 2,24 (6H, s), 6,03 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,88 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 16,0 Hz)

[Ejemplo de Síntesis 21]

Síntesis de {[(mesitiloxi)acetil]imino}(metilamino)metilcarbamato de terc-butilo

35 Se disolvieron ácido (mesitiloxi)acético (7,77 g; 40 mmol), diisopropiletilamina (25,9 g; 200 mmol), imino(metilamino)metilcarbamato de terc-butilo (7,08 g; 41 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (7,35 g; 48 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (18,2 g; 48 mmol), y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (400 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida para dar 12,2 g del compuesto del título (rendimiento del 87%) en forma de un aceite.

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,49 (9H, s), 2,26 (6H, s), 2,28 (3H, s), 3,02 (3H, d, J = 5,0 Hz), 4,37 (2H, s), 6,85 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 22]

Síntesis de N-[imino(metilamino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida

50 A {[(mesitiloxi)acetil]imino}(metilamino)metilcarbamato de terc-butilo (12,2 g; 35 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 21, se le añadieron anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (35 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 7,65 g del compuesto del título (rendimiento del 88%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

2,23 (3H, s), 2,26 (6H, s), 2,84 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,81 (2H, s)

[Ejemplo de Síntesis 23]

Síntesis de 4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

60 Se disolvió amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (4,78 g; 30 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), al mismo se le añadieron 2-bromo-2'-nitroacetofenona (2,44 g; 10 mmol), y la mezcla se agitó durante 144 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua (100 ml), y el polvo precipitado se recogió por filtración. El polvo resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se dispersó en acetona/éter dietílico, se recogió por filtración y se

secó para dar 1,09 g del compuesto del título (rendimiento del 36%).

¹H RMN (CDCl₃) δ:

1,62 (9H, s), 5,61 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,37-7,40 (1H, m), 7,53 (1H, dt, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,1 Hz, 8,0 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz)

5

[Ejemplo de Síntesis 24]

Síntesis de diclorhidrato de 2-amino-4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol

10 Se disolvió 4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (2,75 g; 9,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 23 en 4 mol/l de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (40 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y los cristales resultantes se dispersaron en acetona, se recogieron por filtración y se secaron para dar 2,0 g del compuesto del título (rendimiento del 80%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

15 7,13 (1H, s), 7,66 (2H, s), 7,68-7,73 (2H, m), 7,83 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 7,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 0,9 Hz, 8,2 Hz)

[Ejemplo de Síntesis 25]

Síntesis de 4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

20 Se disolvió amino(imino)metilcarbamato de terc-butilo (33,4 g; 210 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml), al mismo se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (17,4 g; 87 mmol), y la mezcla se agitó durante 143 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (2,0 l), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se cristalizó en éter dietílico y los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron para dar 6,2 g del compuesto del título (rendimiento del 27%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

25 1,48 (9H, s), 7,15 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,34 (1H, s), 7,70-7,76 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 4,1 Hz), 10,38 (1H, a), 11,60 (1H, a)

30

[Ejemplo de Síntesis 26]

Síntesis de triclorhidrato de 2-amino-4-(piridina-2-il)-1H-imidazol

35 A 4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,90 g; 7,3 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 25, se añadió una solución al 10% de ácido clorhídrico/metanol (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se destiló a presión reducida y los cristales resultantes se dispersaron en etanol, se recogieron por filtración y se secaron para dar 1,55 g del compuesto del título (rendimiento del 79%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

40 7,39-7,41 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,91-7,98 (2H, m), 8,60-8,61 (1H, m)

[Ejemplo de Síntesis 27]

Síntesis de bromhidrato de 2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

45

Se disolvió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (66,1 g; 330 mmol) en etanol (330 ml), al mismo se le añadió 2-aminopirimidina (31,5 g; 330 mmol), y la mezcla se agitó durante 17 horas a 70 °C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetona y después se secaron para dar 70,7 g del compuesto del título (rendimiento del 77%).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

50 7,43 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 6,7 Hz), 7,63-7,66 (1H, m), 8,21 (1H, dt, J = 1,6 Hz, 7,9 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,76-8,78 (1H, m), 8,83 (1H, s), 8,86 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 4,2 Hz), 9,23 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 6,9 Hz)

Masa: M+1 = 197,05

55 [Ejemplo de Síntesis 28]

Síntesis de 2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

60 Se suspendió bromhidrato de 2-piridin-2-ilimidazo[1,2-a]pirimidina (73,9 g; 267 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 27 en cloroformo (800 ml) y metanol (200 ml). Se añadió agua (200 ml) para preparar una solución homogénea. A la misma se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para hacerla alcalina, y la solución se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destilaron a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en acetona, se recogieron por filtración y se secaron para dar 48,0 g del compuesto del título (rendimiento del 92%).

65

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

7,10 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 6,8 Hz), 7,37 (1H, ddd, J = 1,3 Hz, 4,8 Hz, 7,5 Hz), 7,92 (1H, dt, J = 1,9 Hz, 7,8 Hz), 8,15 (1H, dt, J = 1,1 Hz, 7,8 Hz), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,2 Hz), 8,63-8,64 (1H, m), 9,01 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 6,7 Hz)

5 Masa: M+1 = 197,07

[Ejemplo de Síntesis 29]

Síntesis de triclorhidrato de 2-amino-4-(piridin-2-il)-1H-imidazol

10

Se suspendió 2-piridin-2-ilimidazo[1,2-a]pirimidina (50,0 g; 255 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 28 en etanol (900 ml), a la misma se le añadió hidrazina monohidrato (50,0 g; 1,0 mol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con agua (300 ml) (tres veces), y etanol (300 ml). El residuo se disolvió en 2 mol/l de una solución acuosa de ácido clorhídrico y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se destiló a presión reducida, y los cristales resultantes se dispersaron en etanol, se recogieron por filtración y se secaron para dar 63,5 g del compuesto del título (rendimiento del 92%).

15

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

7,39 (1H, ddd, J = 1,4 Hz, 5,1 Hz, 7,2 Hz), 7,58 (2H, s a), 7,74 (1H, s), 7,91 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz), 7,95 (1H, ddd, J = 1,7 Hz, 7,4 Hz, 8,0 Hz), 8,61 (1H, ddd, J = 1,0 Hz, 1,7 Hz, 4,9 Hz), 12,48 (1H, a)

20

Masa: M+1 = 161,02

[Ejemplo Comparativo 1]

25 Preparación de 2-(mesitiloxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto Ie)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida (4,23 g; 18 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 en N,N-dimetilformamida (40 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (1,20 g; 6,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 46 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 2 al 4%/cloroformo), y los cristales se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 270 mg del compuesto del título (rendimiento del 13%) representado por la fórmula (Ie) anterior.

30

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,19 (3H, s), 2,23 (6H, s), 4,45 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,17-7,19(1H, m), 7,42 (1H, s), 7,74-7,79 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 4,6 Hz), 11,35 (1H, a), 11,93 (1H, a) Masa: M+1 = 337,34

35

[Ejemplo 1]

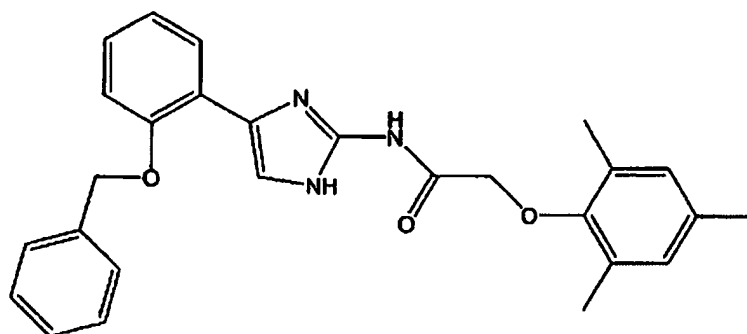
40

Preparación de 2-(mesitiloxi)-N-[4-(2-benciloxifenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 1)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida (7,06 g, 30 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 en N,N-dimetilformamida (100 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-2'-(benciloxi)acetofenona (3,05 g; 10 mmol), y la mezcla se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%/cloroformo), y la sustancia oleosa resultante se cristalizó en éter dietílico para dar 650 mg del compuesto del título (rendimiento del 15%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 1).

45

50



(Ej. 1)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

55 2,19 (3H, s), 2,22 (6H, s), 4,42 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,83 (2H, s), 6,95-6,99 (1H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,27 (1H, s),

7,35-7,38 (1H, m), 7,41-7,44 (2H, m), 7,51-7,52 (2H, m), 7,99 (1H, s), 11,20 (1H, s), 11,73 (1H, s) Masa: M+1 = 442,36

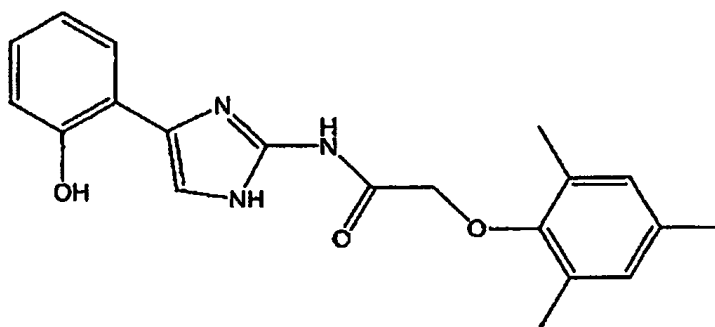
[Ejemplo 2]

5

Preparación de N-[4-(2-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(mesitiloxi)acetamida (Compuesto 2)

10

A 2-(mesitiloxi)-N-[4-(2-benciloxifenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 1) (530 mg; 1,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, se le añadió una solución al 25% de ácido bromhídrico/ácido acético (8,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (100 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 180 mg del compuesto del título (rendimiento del 43%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 2).



(Ej. 2)

15

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,20 (3H, s), 2,23 (6H, s), 4,46 (2H, s), 6,78-6,83 (2H, m), 6,85 (2H, s), 7,03-7,06 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz)

20 Masa: M+1 = 352,24

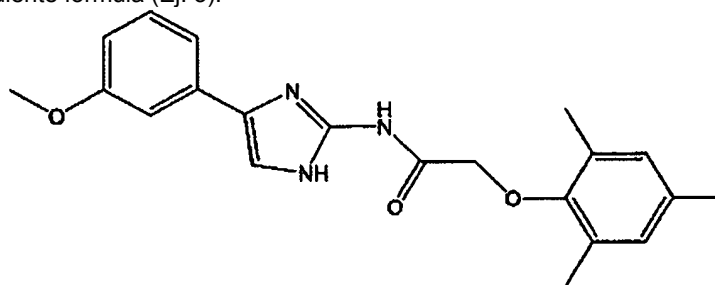
[Ejemplo 3]

25

Preparación de 2-(mesitiloxi)-N-[4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 3)

30

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida (3,53 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 en N,N-dimetilformamida (25 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-3'-metoxiacetofenona (1,20 g; 5,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 70 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 140 mg del compuesto del título (rendimiento del 8%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 3).



(Ej. 3)

35 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,19 (3H, s), 2,23 (6H, s), 3,77 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,73-6,75 (1H, m), 6,84 (2H, s), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30-7,31 (2H, m), 7,35 (1H, s), 11,27 (1H, a), 11,85 (1H, a)

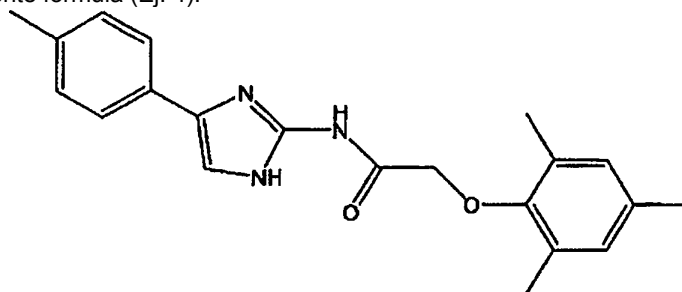
Masa: M+1 = 366,41

40 [Ejemplo 4]

Preparación de 2-(mesitiloxi)-N-[4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 4)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida (3,53 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 en

N,N-dimetilformamida (25 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-4'-metilacetofenona (1,07 g; 5,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 96 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 100 mg del compuesto del título (rendimiento del 6%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 4).



(Ej. 4)

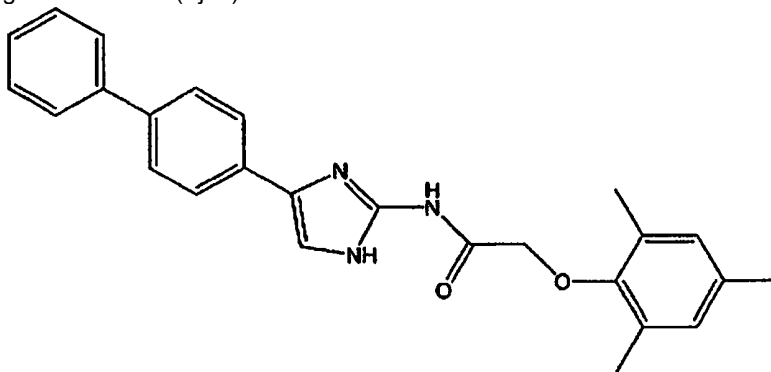
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

2,19 (3H, s), 2,23 (6H, s), 2,28 (3H, s), 4,42 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,14 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,21 (1H, a), 11,78 (1H, a)
Masa: $M+1 = 350,44$

[Ejemplo 5]

Preparación de 2-(mesitiloxy)-N-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 5)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxy)acetamida (3,53 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 en N,N-dimetilformamida (25 ml), a la misma se le añadió 1-(1,1'-bifenil-4-il)-2-bromoetanol (1,38 g; 5,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 52 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 340 mg del compuesto del título (rendimiento del 17%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 5).



(Ej. 5)

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

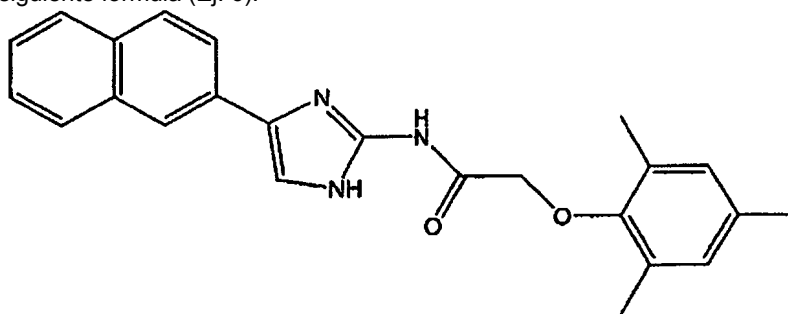
2,20 (3H, s), 2,24 (6H, s), 4,44 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,35 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,46 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,64-7,69 (4H, m), 7,82 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,27 (1H, a), 11,89 (1H, a)
Masa: $M+1 = 412,38$

[Ejemplo 6]

Preparación de 2-(mesitiloxy)-N-[4-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 6)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxy)acetamida (3,53 g; 15 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 2 en N,N-dimetilformamida (25 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-(2-naftil)etanol (1,25 g; 5,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 320 mg del compuesto del título (rendimiento del 17%)

expresado por la siguiente fórmula (Ej. 6).



(Ej. 6)

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ :

5 2,20 (3H, s), 2,24 (6H, s), 4,46 (2H, s), 6,85 (2H, s), 7,43-7,49 (3H, m), 7,85-7,92 (4H, m), 8,22 (1H, s), 11,29 (1H, a),
11,92 (1H, a)

Masa: $M+1 = 386,37$

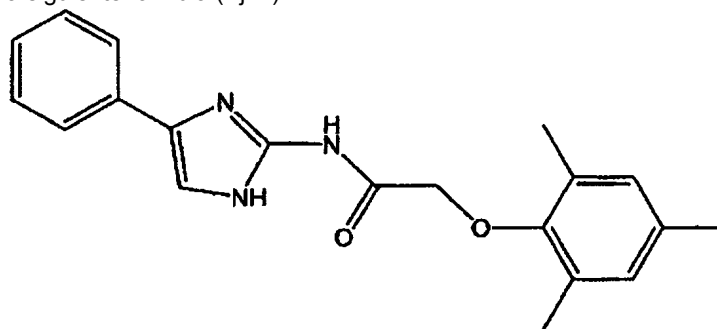
[Ejemplo 7]

10

Preparación de 2-(mesitiloxi)-N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)acetamida (Compuesto 7)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida (3,53 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 2 en N,N-dimetilformamida (25 ml), a la misma se le añadió 2-bromoacetofenona (1,0 g; 5,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 67 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%/cloroformo), y los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo/éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 280 mg del compuesto del título (rendimiento del 17%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 7).

15
20



(Ej. 7)

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 2,19 (3H, s), 2,23 (6H, s), 4,43 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,17 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,32-7,35 (3H, m), 7,72 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 11,23 (1H, a), 11,83 (1H, a)

25

Masa: $M+1 = 336,33$

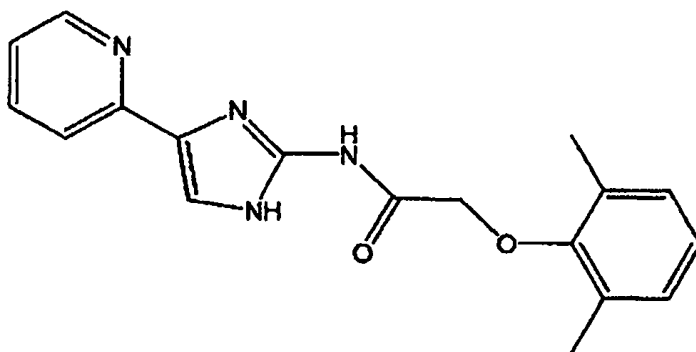
[Ejemplo 8]

Preparación de 2-(2,6-dimetilfenoxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 8)

30

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(2,6-dimetilfenoxi)acetamida (3,32 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 4 en N,N-dimetilformamida (30 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (1,34 g; 5 mmol), y la mezcla se agitó durante 115 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo), y se cristalizó en acetato de etilo para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento del 12%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 8).

35



(Ej. 8)

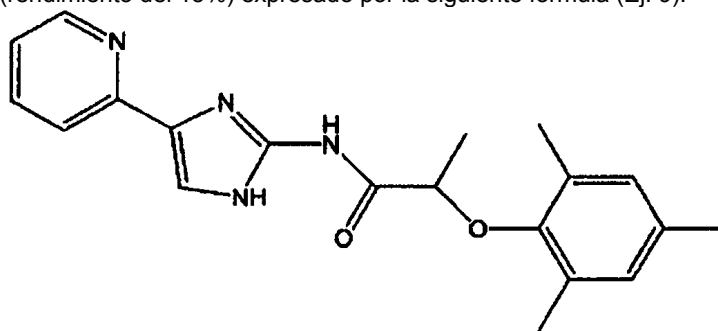
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

- 5 2,26 (6H, s), 4,48 (2H, s), 6,94 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,72-7,77 (2H, m), 8,48 (1H, d, $J = 4,1$ Hz)
Masa: $M+1 = 323,26$

[Ejemplo 9]

10 Preparación de 2-(mesitiloxy)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 9)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxy)propanamida (3,74 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 6 en N,N-dimetilformamida (50 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (1,0 g; 5 mmol), y la mezcla se agitó durante 120 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (dos veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo), y se cristalizó en acetato de etilo para dar 260 mg del compuesto del título (rendimiento del 15%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 9).



(Ej. 9)

20 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

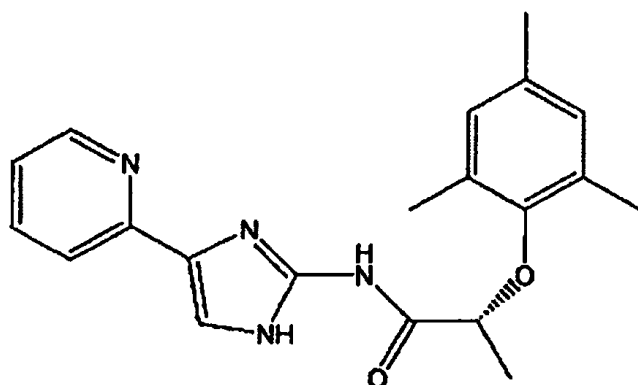
- 1,47 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,20 (6H, s), 4,59 (1H, c, $J = 6,9$ Hz), 6,81 (2H, s), 7,17 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,71-7,77 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,36 (1H, a), 11,91 (1H, a)
Masa: $M+1 = 351,31$

25 [Ejemplo 10]

Preparación de (2R)-2-(mesitiloxy)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 10)

- 30 Se disolvió N-[amino(imino)metil]-(2R)-2-(mesitiloxy)propanamida (8,73 g; 35 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 8 en N,N-dimetilformamida (30 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (3,36 g; 14,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 160 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 2%/cloroformo), y se cristalizó en éter dietílico para dar 640 mg del compuesto del título (rendimiento del 13%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 10).

35



(Ej. 10)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,17 (3H, s), 2,20 (6H, s), 4,59 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,81 (2H, s), 7,17 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,71-7,77 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,33 (1H, a), 11,91 (1H, a)

5 Masa: M+1 = 351,37

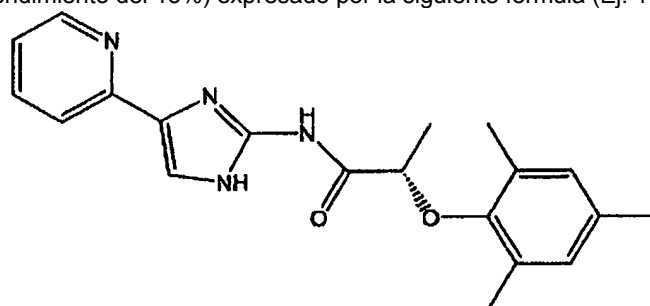
[Ejemplo 11]

Preparación de (2S)-2-(mesitiloxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 11)

10

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-(2S)-2-(mesitiloxi)propanamida (3,0 g; 12 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 10 en N,N-dimetilformamida (16 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (1,3 g; 4,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 142 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 2%/cloroformo), y se cristalizó en éter dietílico para dar 220 mg del compuesto del título (rendimiento del 13%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 11).

15



(Ej. 11)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

20 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,17 (3H, s), 2,20 (6H, s), 4,59 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,81 (2H, s), 7,17 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,70-7,77 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,34 (1H, a), 11,91 (1H, a)

Masa: M+1 = 351,35

[Ejemplo 12]

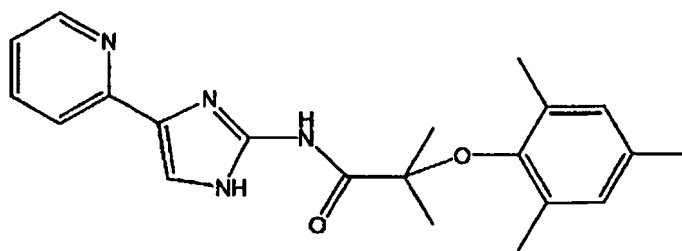
25

Preparación de 2-(mesitiloxi)-2-metil-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 12)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitiloxi)-2-metilpropanamida (2,80 g; 10,6 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 12 en N,N-dimetilformamida (15 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (700 mg; 3,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 120 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo). La sustancia oleosa resultante se cristalizó en éter dietílico para dar 240 mg del compuesto del título (rendimiento del 19%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 12).

30

35



(Ej. 12)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

1,43 (6H, s), 2,14 (6H, s), 2,18 (3H, s), 6,82 (2H, s), 7,16-7,19 (1H, m), 7,42 (1H, s a), 7,76-7,78 (2H, m), 8,49 (1H, s)

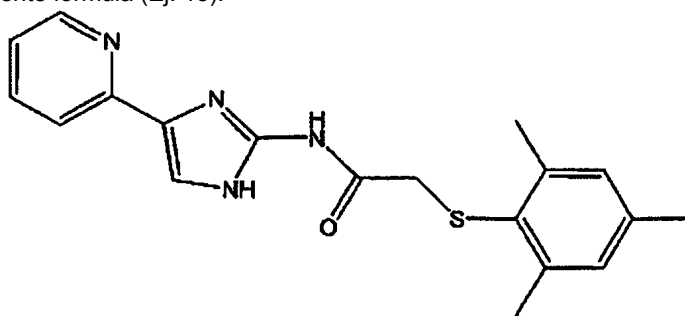
Masa: M+1= 365,22

5

[Ejemplo 13]

Preparación de 2-(mesitilio)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 13)

- 10 Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-(mesitilio)acetamida (3,02 g; 12 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 14 en N,N-dimetilformamida (15 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (800 mg; 4,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 115 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (250 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de carbonato sódico (tres veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por
- 15 columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo). Los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 200 mg del compuesto del título (rendimiento del 14%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 13).



(Ej. 13)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

- 20 2,21 (3H, s), 2,44 (6H, s), 3,47 (2H, s), 6,96 (2H, s), 7,15-7,18 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,70-7,77 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,41 (1H, s a), 11,75 (1H, s a)

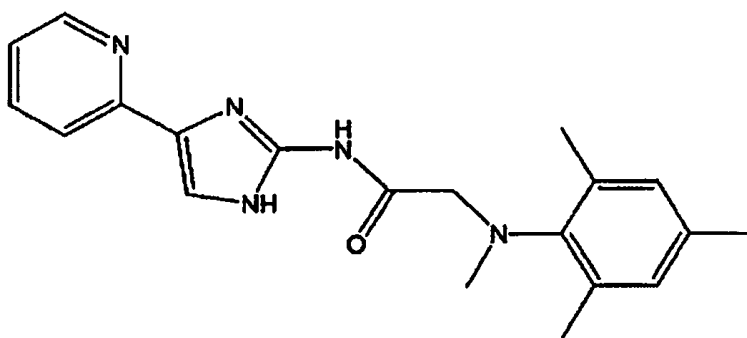
Masa: M+1= 353,28

25

[Ejemplo 14]

Preparación de 2-[mesitil(metil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 14)

- Se disolvió N-[amino(imino)metil]-2-[mesitil(metil)amino]acetamida (2,61 g; 10,5 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 16 en N,N-dimetilformamida (15 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (700 mg; 3,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 42 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo). La sustancia oleosa resultante se
- 30 cristalizó en éter dietílico para dar 140 mg del compuesto del título (rendimiento del 11%) expresado por la siguiente
- 35 fórmula (Ej. 14).



(Ej. 14)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,17 (3H, s), 2,28 (6H, s), 2,80 (3H, s), 3,80 (2H, s), 6,80 (2H, s), 7,15-7,17 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,73-7,76 (2H, m),

5 8,48 (1H, s), 11,05 (1H, s a), 11,88 (1H, s a)

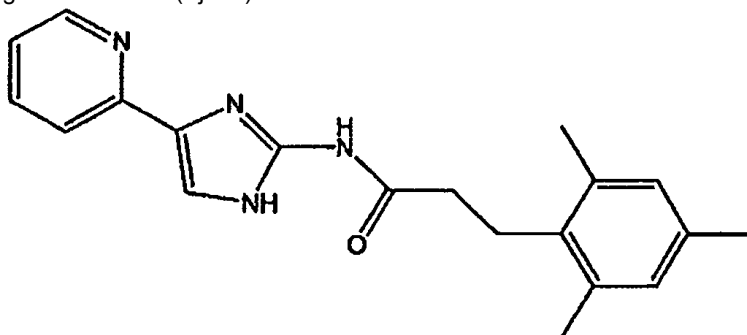
Masa: M+1= 350,34

[Ejemplo 15]

10 Preparación de 3-mesitil-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 15)

Se disolvió N-[amino(imino)metil]-3-mesitilpropanamida (5,50 g; 24 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 18 en N,N-dimetilformamida (80 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona (2,0 g; 10 mmol), y la mezcla se agitó durante 98 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 5%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 340 mg del compuesto del título (rendimiento del 10%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 15).

15



(Ej. 15)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,18 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,45-2,48 (2H, m), 2,86-2,89 (2H, m), 6,81 (2H, s), 7,15-7,17 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,72-7,76 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,33 (1H, a), 11,78 (1H, a)

Masa: M+1 = 335,48

20

25

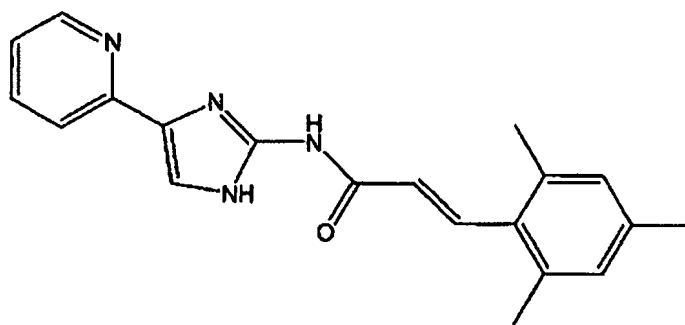
[Ejemplo 16]

Preparación de (2E)-3-mesitil-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acrilamida (Compuesto 16)

Se disolvió (2E)-N-[amino(imino)metil]-3-mesitilacrilamida (3,47 g; 15 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 20 en N,N-dimetilformamida (50 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (1,0 g; 5 mmol), y la mezcla se agitó durante 144 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%/cloroformo), y se cristalizó en acetato de etilo para dar 330 mg del compuesto del título (rendimiento del 20%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 16).

30

35



(Ej. 16)

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

2,25 (3H, s), 2,32 (6H, s), 6,52 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,95 (2H, s), 7,18 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,76-7,79 (3H, m), 8,50 (1H, s), 11,57 (1H, a), 11,91 (1H, a)

5 Masa: M+1 = 333,31

[Ejemplo 17]

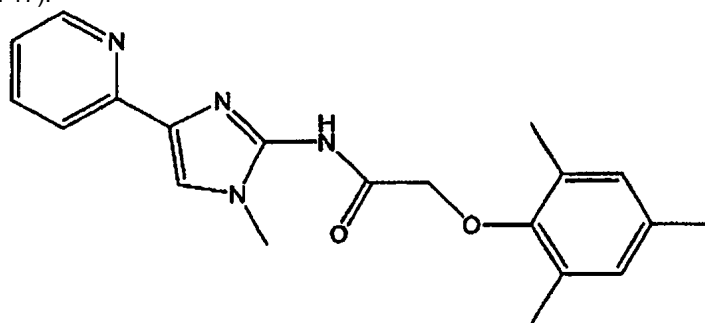
Preparación de clorhidrato de 2-(mesitiloxi)-N-[1-metil-4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 17)

10

Se disolvió N-[imino(metilamino)metil]-2-(mesitiloxi)acetamida (7,65 g; 30 mmol) obtenida en el Ejemplo de Síntesis 22 en N,N-dimetilformamida (60 ml), a la misma se le añadió 2-bromo-1-piridin-2-iletanona (2,0 g; 10 mmol), y la mezcla se agitó durante 70 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se realizó de nuevo una extracción con 2 mol/l de una solución acuosa de ácido clorhídrico (100 ml) y después la capa acuosa se ajustó a pH 9 con una solución acuosa al 10% de carbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo). A la sustancia oleosa resultante se le añadió una solución al 10% de ácido clorhídrico/metanol (10 ml), se disolvió y después la mezcla se destiló a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se cristalizó en acetona para dar 450 mg del compuesto del título (rendimiento del 13%), que es una sal del Compuesto 17, expresado por la siguiente fórmula (Ej. 17).

15

20



(Ej. 17)

25 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

2,21 (3H, s), 2,27 (6H, s), 3,67 (3H, s), 4,52 (2H, s), 6,87 (2H, s), 7,72 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,41-8,45 (1H, m), 8,47 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5,0 Hz), 10,83 (1H, s a)

Masa: M+1 = 351,26

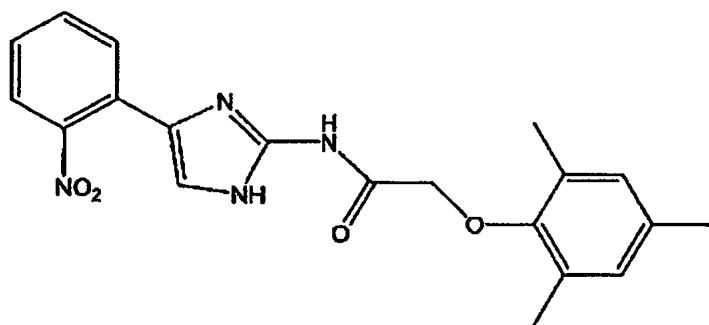
30 [Ejemplo 18]

Preparación de 2-(mesitiloxi)-N-[4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 18)

35

Se disolvieron ácido (mesitiloxi)acético (1,61 g; 8,3 mmol), diisopropiletilamina (5,37 g; 42 mmol), diclorhidrato de 2-amino-4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol (2,0 g; 8,3 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 24, y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,53 g; 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (3,78 g; 10 mmol), y la mezcla se agitó durante 39 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico y salmuera y después una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 2%/cloroformo). Los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 950 mg del compuesto del título (rendimiento del 30%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 18).

40



(Ej. 18)

¹H RMN (CDCl₃) δ:

2,23 (6H, s), 2,26 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,85 (2H, s), 7,10 (1H, s), 7,38 (1H, dt, J = 1,4 Hz, 7,8 Hz), 7,56 (1H, dt, J = 0,9 Hz, 7,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,62 (1H, a), 10,88 (1H, a)

5 Masa: M+1 = 381,34

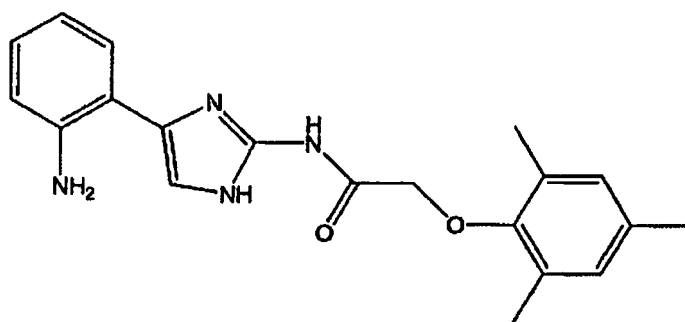
[Ejemplo 19]

Preparación de N-[4-(2-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(mesitiloxi)acetamida (Compuesto 19)

10

Se suspendió polvo de hierro (1,0 g) en una solución acuosa al 50% de etanol (100 ml), a la misma se le añadieron 12 mol/l de ácido clorhídrico (1,0 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 70 °C. A la mezcla se le añadió 2-(mesitiloxi)-N-[4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 18) (875 mg, 2,3 mmol) obtenida en el Ejemplo 18, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 70 °C. La mezcla se dejó enfriar, después los materiales insolubles se retiraron por filtración, y después el filtrado se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%/cloroformo), y los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 520 mg del compuesto del título (rendimiento del 65%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 19).

15



(Ej. 19)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,19 (3H, s), 2,23 (6H, s), 4,44 (2H, s), 6,12 (2H, s), 6,50 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 11,17 (1H, a), 11,88 (1H, a)

Masa: M+1 = 351,36

25

[Ejemplo 20]

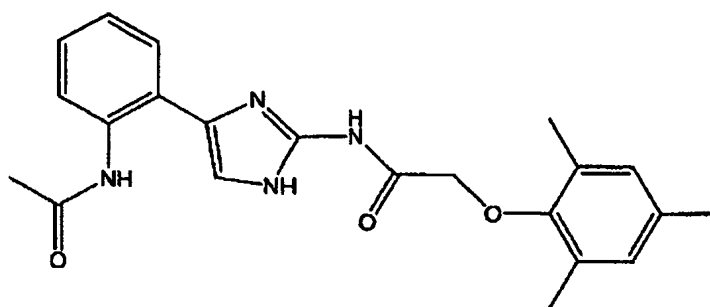
Preparación de N-[4-[2-(acetilamino)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2-(mesitiloxi)acetamida (Compuesto 20)

30

A una solución mixta de ácido acético (10 ml) y anhídrido acético (5 ml) se le añadió N-[4-(2-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(mesitiloxi)acetamida (Compuesto 19) (350 mg, 1,0 mmol) obtenida en el Ejemplo 19, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en cloroformo (50 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10% de carbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución al 10% de amoníaco/metanol (10 ml), y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (50 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en éter dietílico, se recogieron por filtración y se secaron para dar 250 mg del compuesto del título (rendimiento del 91%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 20).

35

40



(Ej. 20)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,17 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,25 (6H, s), 4,50 (2H, s), 6,85 (2H, s), 7,03 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,14-7,18 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,05 (1H, s)

5 Masa: M+1 = 393,29

[Ejemplo 21]

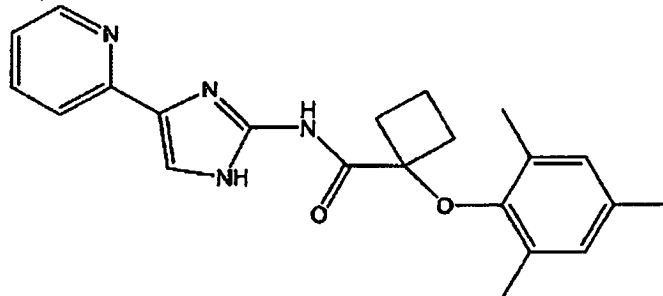
Preparación de 1-mesitiloxi-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]ciclobutanocarboxamida (Compuesto 21)

10

Se disolvieron ácido 1-(mesitiloxi)ciclobutanocarboxílico (1,34 g; 5,7 mmol), diisopropiletilamina (5,94 g; 46 mol), triclorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-il-1H-imidazol (1,55 g; 5,7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 26 o el Ejemplo de Síntesis 29, y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,05 g; 6,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml), se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (2,61 g; 6,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 450 mg del compuesto del título (rendimiento del 21%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 21).

15

20



(Ej. 21)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

1,51-1,58 (1H, m), 1,67-1,72 (1H, m), 2,16 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,22-2,27 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 6,89 (2H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,76-7,78 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,86 (1H, a), 12,05 (1H, a)

25 Masa: M+1 = 377,36

[Ejemplo 22]

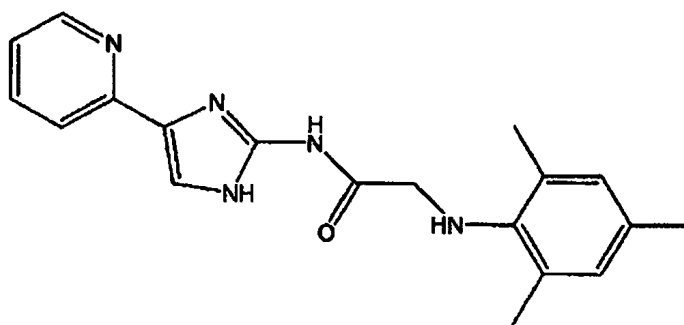
Preparación de 2-(mesitilamino)-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)acetamida (Compuesto 22)

30

Se disolvieron clorhidrato del ácido (mesitilamino)acético (1,50 g; 6,5 mmol), diisopropiletilamina (8,06 g; 62 mol), triclorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-il-1H-imidazol (2,10 g; 7,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 26 o el Ejemplo de Síntesis 29, y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (1,19 g; 7,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml), se añadió 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (2,95 g; 7,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 41 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 2 al 4%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 510 mg del compuesto del título (rendimiento del 23%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 22).

35

40



(Ej. 22)

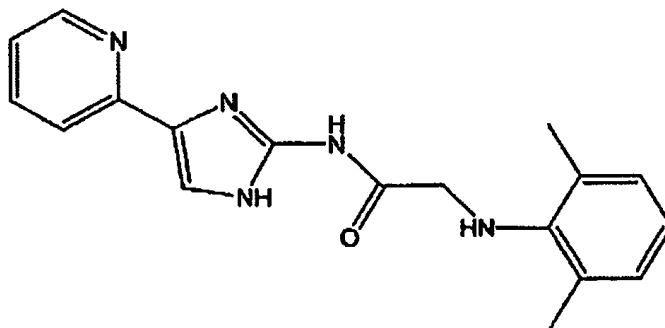
^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,14 (3H, s), 2,24 (6H, s), 3,81 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,31 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,74 (2H, s), 7,17 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,34 (1H, s), 7,71-7,77 (2H, m), 8,48 (1H, s), 11,28 (1H, a), 11,82 (1H, a)

5 Masa: M+1 = 336,31

[Ejemplo 23]

10 Preparación de 2-[(2,6-dimetilfenil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 23)

15 Se disolvieron clorhidrato del ácido [(2,6-dimetilfenil)amino]acético (880 mg; 4,0 mmol), diisopropiletilamina (4,22 g; 32 mol) y triclorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-il-1H-imidazol (1,10 g; 4,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 26 o el Ejemplo de Síntesis 29 en N,N-dimetilformamida (30 ml). A los mismos se les añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (750 mg; 4,8 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,86 g; 4,8 mmol), y después la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 2 al 5%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 370 mg del compuesto del título (rendimiento del 29%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 23).



(Ej. 23)

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ :

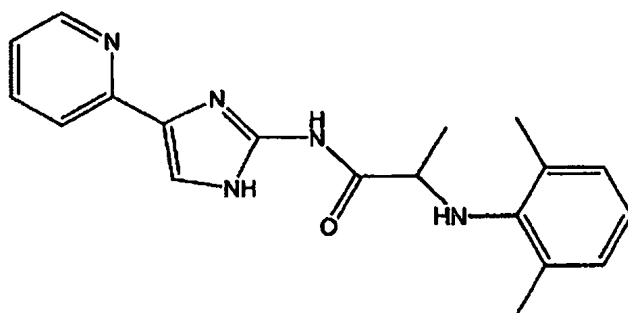
25 2,28 (6H, s), 3,89 (2H, s), 4,46 (1H, s), 6,71 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,17 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,71-7,77 (2H, m), 8,47 (1H, s), 11,30 (1H, a), 11,84 (1H, a)

Masa: M+1 = 322,34

[Ejemplo 24]

30 Preparación de 2-[(2,6-dimetilfenil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 24)

35 Se disolvieron clorhidrato del ácido 2-[(2,6-dimetilfenil)amino]propiónico (920 mg; 4,0 mmol), diisopropiletilamina (5,17 g; 40 mol), triclorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-il-1H-imidazol (1,38 g; 5,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de Síntesis 26 o el Ejemplo de Síntesis 29, y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (770 mg; 5,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), a los mismos se les añadió hexafluorofosfato de 2-(1H)-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,90 g; 5,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 89 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (250 ml), y la mezcla se lavó (tres veces) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y después una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se destiló a presión reducida. El residuo se separó por columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 4%/cloroformo), los cristales resultantes se dispersaron en acetato de etilo, se recogieron por filtración y se secaron para dar 70 mg del compuesto del título (rendimiento del 4%) expresado por la siguiente fórmula (Ej. 24).



(Ej. 24)

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

5 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,28 (6H, s), 4,03-4,09 (1H, m), 4,22 (1H, d, J = 10,9 Hz), 6,72 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,92 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,15-7,17 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,68-7,76 (2H, m), 8,47 (1H, s), 11,34 (1H, a), 11,81 (1H, a)
Masa: M+1 = 336,41

[Ejemplo 25]

10 Preparación de diclorhidrato de (2R)-2-(mesitiloxy)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 10)

Se disolvió (2R)-2-(mesitiloxy)-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)propanamida (Compuesto 10) (4,1 g, 11,7 mmol) obtenida en el Ejemplo 10 en una solución al 10% de ácido clorhídrico/metanol (70 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en acetona, se recogieron por filtración y se

15 secaron para dar 4,4 g del compuesto del título (rendimiento del 89%) que es una sal del Compuesto 10.
¹H RMN (d₆-DMSO) δ:
1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,18 (3H, s), 2,22 (6H, s), 4,71 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,83 (2H, s), 7,66-7,69 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,34-8,37 (1H, m), 8,63-8,65 (1H, m), 11,65 (1H, s)
Masa: M+1 = 351,22

20

[Ejemplo 26]

Preparación de triclorhidrato de 2-[mesitil(metil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 14)

25 Se disolvió 2-[mesitil(metil)amino]-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)acetamida (Compuesto 14) (4,1 g, 12,0 mmol) obtenida en el Ejemplo 14 en una solución al 10% de ácido clorhídrico/metanol (50 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se cristalizó en acetona, se recogió por filtración y se secó para dar 5,0 g del compuesto del título (rendimiento del 91%) que es una sal del Compuesto 14.

30 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ:
2,18 (3H, s), 2,30 (6H, s), 2,82 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,82 (2H, s), 7,65-7,68 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, s), 8,32-8,35 (1H, m), 8,63-8,65 (1H, m), 11,35 (1H, s)
Masa: M+1 = 350,26

35 [Ejemplo 27]

Preparación de diclorhidrato de 2-(mesitiloxy)-2-metil-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 12)

40 Se disolvió 2-(mesitiloxy)-2-metil-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)propanamida (Compuesto 12) (4,7 g, 12,9 mmol) obtenida en el Ejemplo 12 en una solución al 10% de ácido clorhídrico/metanol (70 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. La sustancia oleosa resultante se cristalizó en acetona, se recogió por filtración y se secó para dar 5,3 g del compuesto del título (rendimiento del 94%) que es una sal del Compuesto 12.

45 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ:
1,46 (6H, s), 2,16 (6H, s), 2,20 (3H, s), 6,85 (2H, s), 7,59-7,62 (1H, m), 8,19-8,26 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 5,4 Hz), 11,72 (1H, s)
Masa: M+1 = 365,18

[Ejemplo 28]

50 Preparación de triclorhidrato de 2-(mesitilamino)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 22)

Se disolvió 2-(mesitilamino)-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)acetamida (Compuesto 22) (2,40 g, 7,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 en ácido clorhídrico al 10%/metanol (30 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en acetona, se recogieron por filtración y se secaron para dar 3,0 g del compuesto del título (rendimiento del 94%) que es una sal del Compuesto 22.

55 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

2,18 (3H, s), 2,32 (6H, s), 4,03 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,67 (1H, ddd, J = 1,2 Hz, 5,7 Hz, 7,5 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 8,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,7 Hz)
Masa: M+1 = 336,24

5 [Ejemplo 29]

Preparación de diclorhidrato de (2S)-2-(mesitiloxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida (Compuesto 11)

10 Se disolvió (2S)-2-(mesitiloxi)-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)propanamida (Compuesto 11) (3,50 g, 10,0 mmol) obtenida en el Ejemplo 11 en ácido clorhídrico al 10%/metanol (60 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en acetona, se recogieron por filtración y se secaron para dar 3,96 g del compuesto del título (rendimiento del 94%) que es una sal del Compuesto 11.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

15 1,47 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,19 (3H, s), 2,22 (6H, s), 4,71 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,84 (2H, s), 7,67 (1H, ddd, J = 1,2 Hz, 5,6 Hz, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 8,3 Hz), 8,31 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 8,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,6 Hz), 11,62 (1H, s a)

Masa: M+1 = 351,21

20 [Ejemplo 30]

Preparación de diclorhidrato de 2-(2,6-dimetilfenoxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida (Compuesto 8)

25 Se disolvió 2-(2,6-dimetilfenoxi)-N-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)acetamida (Compuesto 8) (5,40 g, 16,8 mmol) obtenida en el Ejemplo 8 en una solución al 10% de ácido clorhídrico/metanol (30 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Los cristales resultantes se dispersaron en acetona, se recogieron por filtración y se secaron para dar 6,05 g del compuesto del título (rendimiento del 91%) que es una sal del Compuesto 8.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ:

30 2,29 (6H, s), 4,59 (2H, s), 6,98 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,66-7,69 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, s), 8,33-8,37 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 4,6 Hz), 11,62 (1H, s)

Masa: M+1 = 323,24

[Ensayo de evaluación]

35 Los derivados de acilaminoimidazol (I) (compuesto 10, compuesto 11, compuesto 12, compuesto 14 y compuesto 22) de la presente invención obtenidos en los Ejemplos 10, 11, 12, 14 y 22 se examinaron para la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica, la actividad supresora de muerte celular mediada por estrés oxidativo, la solubilidad y el ensayo de administración usando un animal modelo. Los resultados se muestran en los siguientes Ejemplos de ensayo 1 a 4. Como compuestos comparativos, se usaron un compuesto (X) (2-(mesitiloxi)-N-(4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)acetamida) representado por la fórmula (X) descrito en la publicación internacional N° WO 2008/050600 y un compuesto (Ie) obtenido en el Ejemplo comparativo 1.

<<Ejemplo experimental 1>>: Evaluación de la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica

45 Para la evaluación de la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica, se analizó la farmacocinética (la concentración en cerebro) en ratones. En el ensayo, se usaron ratones C57BL/6N machos (de 8 semanas de edad). Cada compuesto se suspendió en carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na) al 0,5%. La cantidad de dosificación fue 100 mg/kg por peso corporal de cada ratón. Cada compuesto se administró una vez por vía oral en condiciones de ayunas. En los momentos puntuales de 30 minutos y una hora después de la administración, se recogió sangre del corazón de cada ratón. Posteriormente, se realizó perfusión usando solución salina fisiológica que contenía heparina al 10% y después de ello se retiró el cerebro. El suero se obtuvo por centrifugación de la muestra de sangre y se liofilizó el cerebro con nitrógeno líquido, ambos cuales se almacenaron a -80°C hasta su uso.

55 A continuación, como pre-tratamiento para el análisis de HPLC, se realizó tratamiento de desproteinización. Se añadió acetonitrilo a la muestra de cerebro y se realizó tratamiento de homogenización para triturar el cerebro. La muestra resultante se centrifugó (10.000 x g, 10 min, 4°C) y se recogió el sobrenadante, se dejó reposar a -80°C durante 10 minutos, se descongeló y después se centrifugó de nuevo (10.000 x g, 10 min, 4°C). El sobrenadante obtenido se secó al vacío. La muestra secada al vacío se disolvió en un tampón fosfato 10 mM (pH 7,0) que contenía acetonitrilo al 30-50%, se dejó reposar a -80°C durante 10 minutos, se descongeló de nuevo y se centrifugó (10.000 x g, 10 min, 4°C) y se recogió el sobrenadante. Además, se realizó tratamiento de filtración mediante un filtro de 0,45 μm y centrifugación (10.000 x g, 4 min, 4°C) y posteriormente se realizó tratamiento de filtración mediante un filtro de 0,22 μm y centrifugación (10.000 x g, 4 min, 4°C). El sobrenadante entonces se recogió y se sometió a análisis de HPLC. Se preparó una curva patrón usando el cerebro del ratón del mismo tipo al que no se había administrado ninguno de los compuestos.

65 Las condiciones de análisis por HPLC se describirán a continuación.
Aparato: SHIMAZU LC-10

Columna: CAPCELL PAK C18, 4,6 mm I.D. x 150 mm (SHISEIDO)
 Eluato: tampón fosfato 10 mM/acetoneitrilo (30-50%)
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detección: UV 320/260 nm (SPD-10Ai)
 Solución de dilución: tampón fosfato 10 mM/acetoneitrilo (30-50%)
 Cantidad de muestra: 100 μ l

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

10

[Tabla 1]

	Cantidad de permeación a la barrera remato-encefálica
Compuesto comparativo: Compuesto (X)	62/26
Compuesto comparativo: Compuesto (Ie)	27/8
Compuesto 10	256/225
Compuesto 11	478/372
Compuesto 12	258/133
Compuesto 14	519/370
Compuesto 22	108/16
Unidad: (ng/100 μ g, 0,5 h/1 h)	

15

A partir de los resultados anteriores, se descubre que el compuesto (Ie) obtenido solamente por conversión de un grupo tiazol del compuesto (X) en un grupo imidazol reduce significativamente la permeabilidad a la barrera hemato-encefálica. En comparación con esto, el compuesto 10, el compuesto 11, el compuesto 12, el compuesto 14 y el compuesto 22, que se obtienen por conversión del grupo tiazol del compuesto (X) en un grupo imidazol e introducción de un sustituyente predeterminado, están extremadamente mejorados en permeabilidad a la barrera hemato-encefálica.

20

<<Ejemplo experimental 2>>: Análisis de muerte celular mediada por estrés oxidativo en células nerviosas diferenciadas

25

Se realizó un ensayo usando los mismos compuestos que en el Ejemplo de ensayo 1. Se cultivaron células de neuroblastoma humano SH-SY5Y (ATCC, cepa CRL2266) en medio DMEM (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.) que contenía FBS al 10%, 100 μ g/ml de estreptomina y 100 U/ml de penicilina G. Las células SH-SY5Y se suspendieron en un medio DMEM/FBS al 10%, se sembraron en una densidad celular de $0,75 \times 10^4$ células/pocillo en una microplaca de 96 pocillos y se cultivaron en presencia de CO₂ al 5% a 37°C durante 24 horas. Después de ello, se intercambió el medio con medio DMEM/FBS al 10% (DMEM/FBS/RA) que contenía ácido todo-trans-retinoico 10 μ M (RA). En el quinto día, cada compuesto se añadió para obtener 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 μ M (concentración final) y se realizó el cultivo. Obsérvese que, en este experimento, se usó una muestra en

30

que se añadió DMSO solo como control negativo. Después de 24 horas, se añadió un agente de estrés oxidativo, menadiona, para obtener una concentración final de 0, 30, 40, 60 y 80 μ M y se continuó el cultivo en presencia de CO₂ al 5% a 37°C (tratamiento de estrés oxidativo). Se usaron células tratadas con un medio de Triton X-100 al 0,1%/DMEM/FBS/RA en lugar de menadiona como blanco en este ensayo. Después de un tratamiento de estrés oxidativo durante 4 horas, el medio se reemplazó con un medio que contenía AlamarBlue al y se realizó el cultivo en presencia de CO₂ al 5% a 37°C. Doce horas después, se midió la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 530 nm/longitud de onda de detección de 580 nm mediante el uso del lector de placa multi-pocillo CYTOFLUOR (marca registrada) Serie 4000 para cuantificar la actividad supresora de muerte celular mediada por estrés oxidativo (AOSCD). De acuerdo con un método convencional, se

40

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

	DE ₅₀ (μ M)
Compuesto comparativo: Compuesto (X)	20
Compuesto comparativo: Compuesto (Ie)	6
Compuesto 10	8
Compuesto 11	4
Compuesto 12	4
Compuesto 14	4
Compuesto 22	21

45

A partir de los resultados anteriores, se descubre que el compuesto 10, compuesto 11, compuesto 12, compuesto 14 y compuesto 22 muestran cada uno un efecto supresor contra muerte celular mediada por estrés oxidativo, que es

igual a o más fuerte que los de los compuestos comparativos.

<<Ejemplo experimental 3>>: Evaluación de solubilidad

5 Usando los mismos compuestos que en el Ejemplo experimental 1, se midió la solubilidad en el primer fluido (pH 1,2) de la farmacopea japonesa. El primer fluido de la farmacopea japonesa se preparó disolviendo cloruro sódico en ácido clorhídrico (7,0 ml) y agua y ajustando la cantidad total hasta 1000 ml. El primer fluido de la farmacopea japonesa (0,6 ml) se vertió en un tubo y se añadió un compuesto hasta que se observó un precipitado. Después, el tubo se agitó a 25°C durante 24 horas (200 rotaciones/minuto) para obtener una solución de compuesto. La solución de compuesto se añadió a una placa de 96 pocillos en la que se había montado un filtro de 0,22 µm (fabricado por Millipore) y se filtró por centrifugación (2700 rotaciones/minuto, 10 minutos). Después de ello, la concentración del compuesto en el filtrado se obtuvo a partir del área de pico obtenido por análisis de HPLC. La solución para una curva de calibración se preparó disolviendo un compuesto en DMSO.

15 Las condiciones de análisis por HPLC se describirán a continuación.

Aparato: SHIMAZU LC-10

Columna: TSKgel ODS-80Tm, 4,6 x 150 mm (fabricada por Tohsu Corporation)

Temperatura de columna: 40°C

Cantidad de inyección: 10 µl

20 Detección: UV 280 nm

Fase móvil: 1-decanosulfonato sódico 20 mM, ácido fosfórico 40 mM, trimetilamina al 0,2%/acetonitrilo

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

25 [Tabla 3]

	Solubilidad (mg/ml)
Compuesto comparativo: Compuesto (X)	0,03
Compuesto comparativo: Compuesto (le)	0,61
Compuesto 10	7,88
Compuesto 11	7,98
Compuesto 12	3,76
Compuesto 14	3,07
Compuesto 22	1,81

A partir de los resultados anteriores, se descubre que el compuesto 10, compuesto 11, compuesto 12, compuesto 14 y compuesto 22 están enormemente mejorados en solubilidad en comparación con los compuestos comparativos.

30 <<Ejemplo experimental 4>>: Ensayo de eficacia de fármacos in vivo

En este ensayo, se usaron ratones transgénicos ALS-SOD1^{H46R} que portan y expresan el gen SOD1 patológico ALS1 (SOD1^{H46R}). Los ratones se alojaron a 23°C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Usando cada uno de los compuestos (compuesto 10, compuesto 12 y compuesto 14) obtenidos en los Ejemplos 10, 12 y 14, se inició la administración de un compuesto en el momento puntual (aparición) cuando se observó un signo neurológico (grado 3 descrito posteriormente) en un ensayo de viga de equilibrio (ensayo de caminar por una viga) de ratones transgénicos ALS-SOD1^{H46R}. Cada compuesto se disolvió en agua esterilizada, y posteriormente se preparó una solución de administración con solución salina fisiológica. La dosis de cada compuesto fue 0,01 mg, 0,1 mg y 1 mg/5 ml/kg por peso corporal de cada individuo y los compuestos se administraron por vía oral una vez al día hasta que murió un individuo (grupos de compuesto administrado). Los ratones a los que se les administró solución salina fisiológica sola (5 ml/kg) se usaron como grupo de control. Como método de evaluación para la expresión de un signo neurológico, se usó un ensayo de viga de equilibrio (una barra de acero inoxidable de 50 cm de longitud y 0,9 cm de anchura).

45 Como criterios de evaluación, se definieron 5 grados como se muestra en la siguiente Tabla 4. Cada uno de los ratones se sometió al ensayo y se determinó el grado 3 como aparición de la enfermedad. La función motora de los ratones en los grupos de compuesto administrado y el grupo de control se evaluó en base a un ensayo de poste vertical y análisis de huella.

50 [Tabla 4]

Grado 5	Caminar sobre la barra sin deslizar la pata trasera
Grado 4	Caminar sobre la barra aunque deslizado algunas veces la pata trasera
Grado 3	Caminar algo sobre la barra aunque deslizando frecuentemente la pata trasera
Grado 2	Caminar unos pocos pasos desde el inicio y caer
Grado 1	Incapaz de permanecer sobre la barra

El ensayo de poste vertical (se usó una barra de acero inoxidable de 50 cm de longitud y de 0,9 cm de anchura) se inició cuando los ratones de ensayo llegaron a tener 17 semanas de edad y se realizó una vez a la semana. Se dio a cada ratón cinco intentos (obsérvese que un valor máximo fue 45 cm, y cuando un ratón alcanzaba la distancia de ascensión vertical de 45 cm, el intento se terminaba en ese punto). El valor máximo de los 5 intentos se definió como el valor de función motora.

Los ratones de los grupos administrados y el grupo de control se sometieron a análisis de huella a las 18 semanas y 22 semanas de edad. Se aplicó tinta azul y tinta roja respectivamente en las patas delanteras y traseras del ratón de ensayo y se permitió que el ratón caminara sobre papel. A partir de la huella, se observó irregularidad al caminar. Los datos se analizaron mediante el uso de GraphPad Prism 5 y SPSS 17.0.

Los resultados de evaluación sobre la capacidad de retención de la función motora mediante el ensayo de poste vertical en ratones transgénicos ALS-SOD1^{H46R} se muestran en la Figura 1. En esta evaluación, no se observó diferencia en la función motora entre el grupo de compuesto 10 administrado (0,1 mg/kg) (n = 6), el grupo de compuesto 12 administrado (0,01 mg/kg) (n = 6), el grupo de compuesto 14 administrado (0,01 mg/kg) (n = 6) y el grupo de control (n = 5) a las 17 semanas de edad. En contraste, se confirmó que la función motora se retenía relativamente en grupos de ratones a los que se había administrado el compuesto 10, el compuesto 12, y el compuesto 14 a las 21 semanas de edad, en comparación con las 17 semanas de edad; sin embargo, la función motora se redujo significativamente en el grupo de control a las 21 semanas de edad.

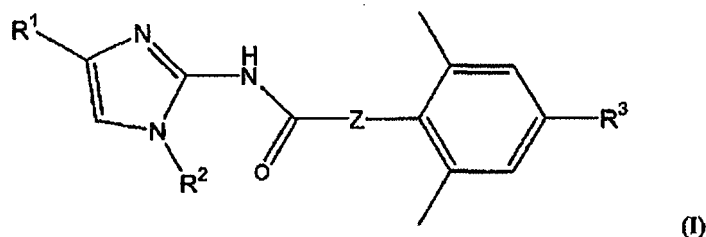
Los resultados de evaluación sobre la capacidad de retención de la función motora mediante análisis de huella en ratones transgénicos ALS-SOD1^{H46R} se muestran en la Figura 2. En esta evaluación, no hubo diferencia de deambulación entre el ratón de compuesto 10 administrado (0,1 mg/kg), el ratón de compuesto 12 administrado (0,01 mg/kg), el ratón de compuesto 14 administrado (0,01 mg/kg) y el ratón de control (administración de solución salina fisiológica) a las 18 semanas de edad. En contraste, se confirmó que no se observaba cambio significativo de deambulación entre el ratón de compuesto 10 administrado, el ratón de compuesto 12 administrado y el ratón de compuesto 14 administrado a las 22 semanas de edad, en comparación con las 18 semanas de edad; sin embargo, se observó deambulación anormal como arrastre de las patas traseras en el ratón de control a las 22 semanas de edad.

A partir de estos resultados, se demostró que se mejoraba la calidad de vida (CDV) mediante la administración de compuesto 10, compuesto 12 y compuesto 14.

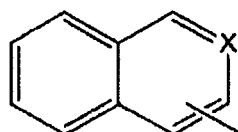
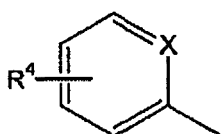
El periodo de supervivencia después de la aparición de la enfermedad en grupos de ratones a los que se ha administrado cada compuesto (fecha de aparición: 126,4 ± 3,0 días) se muestra en la Figura 3 a Figura 5. El grupo con administración de control mostró 33,4 ± 3,2 días (n = 5); el grupo de compuesto 10 administrado mostró 43,7 ± 7,5 días (n = 6) (0,01 mg/kg), 47,7 ± 6,9 días (n = 6) (0,1 mg/kg) y 41,8 ± 10,5 días (n = 6) (1 mg/kg); el grupo de compuesto 12 administrado mostró 36,2 ± 4,0 días (n = 6) (0,01 mg/kg), 38,8 ± 4,3 días (n = 6) (0,1 mg/kg) y 41,0 ± 7,9 días (n = 6) (1 mg/kg); y el grupo de compuesto 14 administrado mostró 44,5 ± 3,4 días (n = 6) (0,01 mg/kg), 42,2 ± 4,5 días (n = 6) (0,1 mg/kg) y 42,5 ± 2,9 días (n = 6) (1 mg/kg). Como se ha descrito anteriormente, se observó un beneficio significativo de supervivencia en grupos a los que se había administrado compuesto 10, compuesto 12 y compuesto 14.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula general (I), o una sal del mismo:



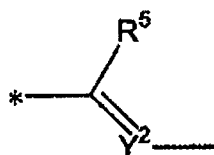
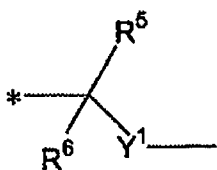
5 donde R¹ representa un grupo representado por la siguiente fórmula (Ia) o (Ib):



donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alquilo o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo o un grupo aralquiloxi; y X representa -CH- o un átomo de nitrógeno,

10 cada uno de R² y R³ independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

Z representa un grupo representado por la siguiente fórmula (Ic) o (Id):



15 donde cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en las que R⁵ y R⁶ pueden estar unidos juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros; Y¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -CH₂- o -NR⁷-, en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

Y² representa un átomo de nitrógeno o -CH-, y * representa un sitio de unión a un grupo carbonilo;

20 con la condición de que se excluya un compuesto donde R¹ sea un grupo representado por la fórmula (Ia), R² sea un átomo de hidrógeno, R³ sea un grupo metilo y Z sea un grupo representado por la fórmula (Ic); en la fórmula (Ia), R⁴ sea un átomo de hidrógeno y X sea un átomo de nitrógeno; y, en la fórmula (Ic), Y¹ sea un átomo de oxígeno y R⁵ y R⁶ sean átomos de hidrógeno.

25 2. El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula (I) R¹ es un grupo representado por la fórmula (Ia); y, en la fórmula (Ia), R⁴ es un átomo de hidrógeno y X es un átomo de nitrógeno.

30 3. El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) es (2R)-2-(mesitiloxi)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]propanamida.

4. El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) es 2-(mesitilamino)-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida.

35 5. El derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de acilaminoimidazol representado por la fórmula (I) es 2-[mesitil(metil)amino]-N-[4-(piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]acetamida.

40 6. Un producto farmacéutico que comprende el derivado de acilaminoimidazol, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como un principio activo.

7. El derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades neurológicas.
- 5 8. Un supresor de muerte celular mediada por estrés oxidativo que como ingrediente activo comprende el derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 10 9. El derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la enfermedad neurológica es una enfermedad neurodegenerativa que tiene degeneración celular debida a estrés oxidativo como fondo molecular o una enfermedad neurológica principalmente causada por la muerte de células nerviosas.
- 15 10. El derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la enfermedad neurológica es esclerosis lateral amiotrófica (ALS); enfermedades neurodegenerativas familiares y esporádicas de las neuronas motoras superiores/inferiores que comprenden paraplejía espástica (SPG), esclerosis lateral primaria (PLS), parálisis bulbar, paraplejía y atrofia muscular espinal (SMA); o enfermedades neurodegenerativas de los sistemas nerviosos periférico y central que comprenden atrofia sistémica múltiple (MSA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y trastorno cognitivo senil.
- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de acilaminoimidazol o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Fig. 1

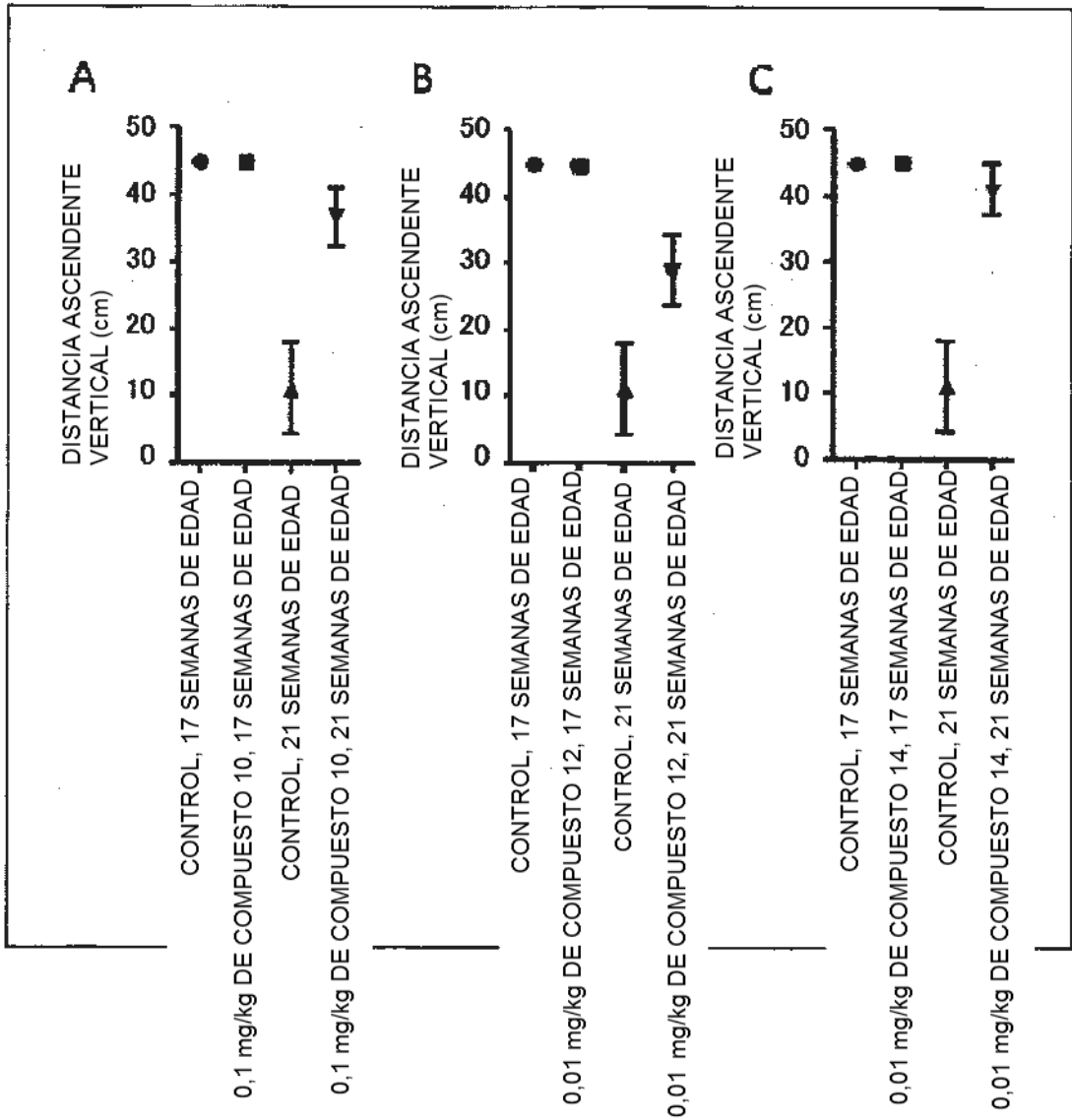


Fig. 2

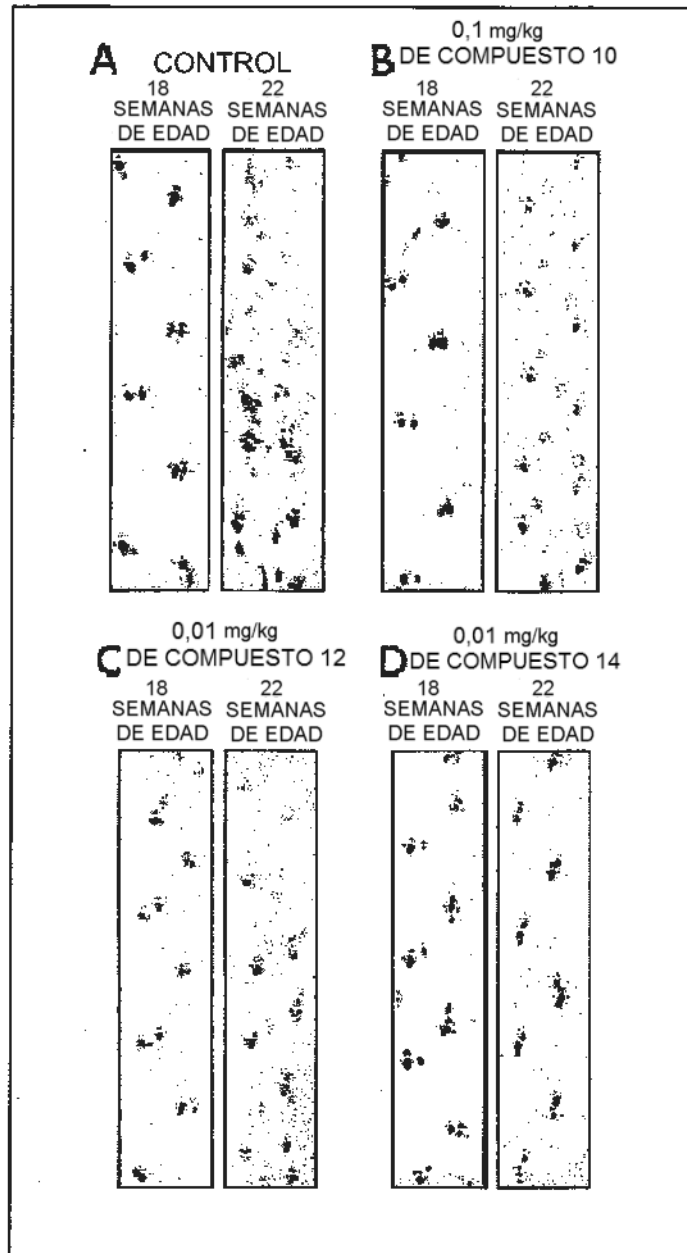


Fig. 3

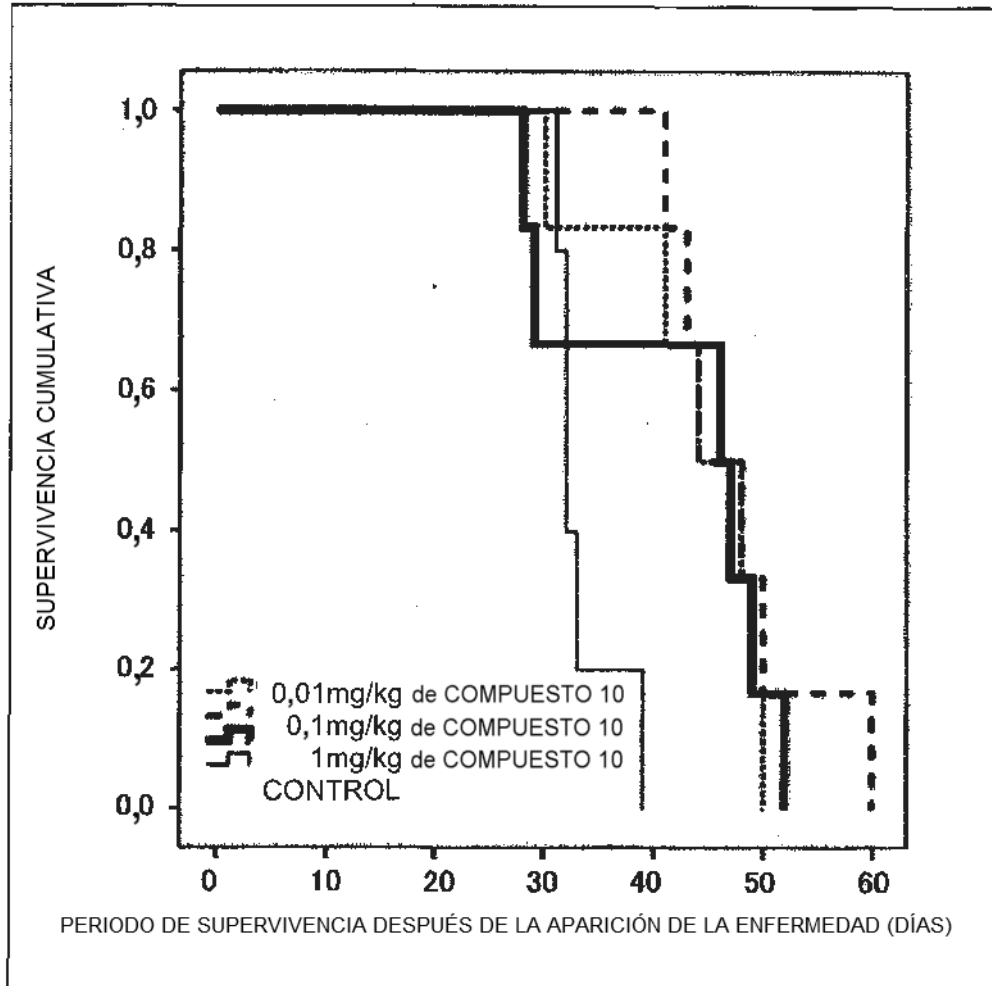


Fig. 4

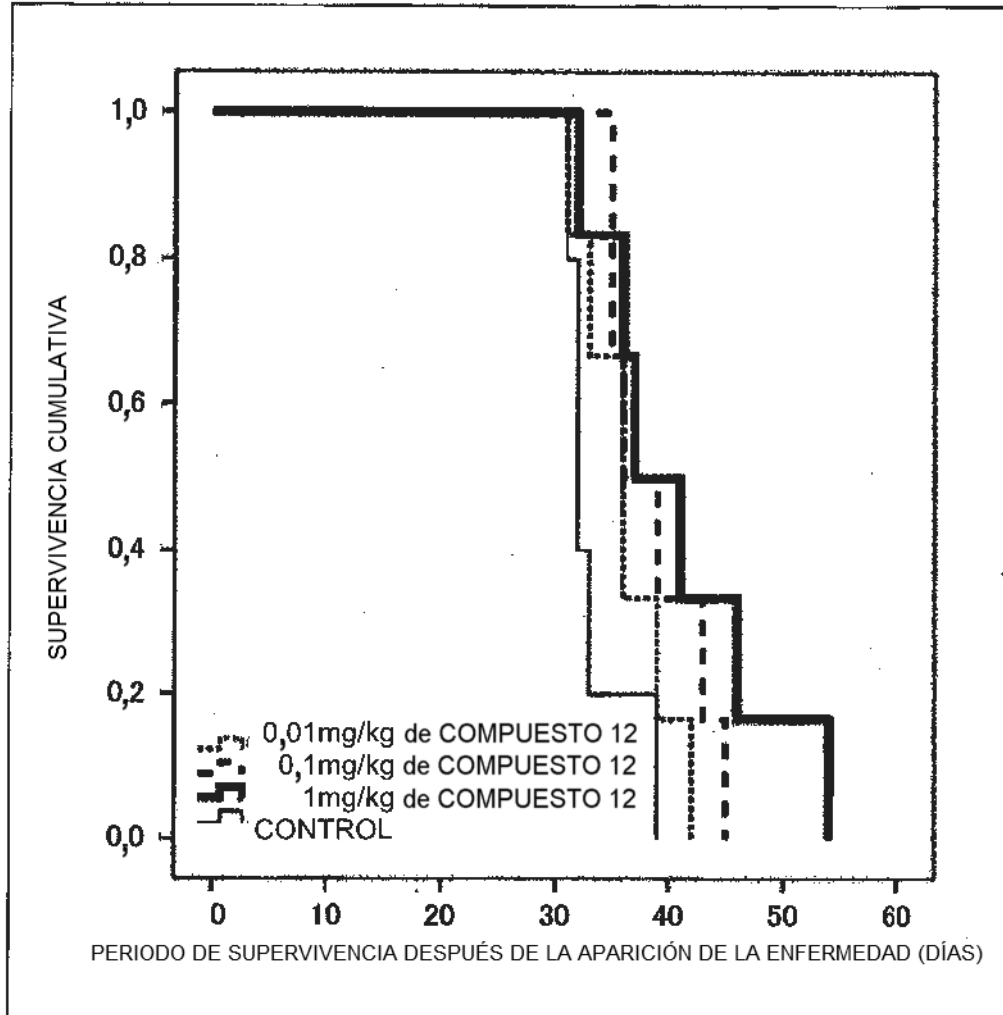


Fig. 5

