(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 593 268**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012 PCT/EP2012/067814**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037812**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012 E 12761936 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2755964**

(54) Título: **Sales de ácido sulfónico de imidazoles sustituidos con heterociclilamida**

(30) Prioridad:

14.09.2011 DE 102011113749

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2016

(73) Titular/es:

AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH (100.0%)
Friedrich-Ebert-Strasse 475
42117 Wuppertal, DE

(72) Inventor/es:

SCHWAB, WILFRIED;
SCHIFFER, GUIDO;
VOEGTLI, KURT;
KYAS, ANDREAS y
OSSWALD, GERD

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

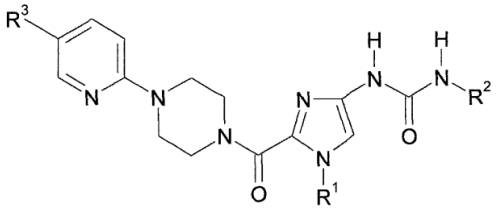
ES 2 593 268 T3

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

Sales de ácido sulfónico de imidazoles sustituidos con heterociclilamida.

La presente invención se refiere a sales de ácido metanosulfónico de compuestos de la fórmula



(I)

en la que

R^1 representa metilo, etilo, butilo o ciclopropilmetilo,

R^2 representa fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por trifluorometoxi y difluorometoxi y

R^3 representa hidrógeno, metilo, cloro, metoxi o trifluorometilo.

La invención se refiere también a un procedimiento para su preparación, a medicamentos correspondientes y a las sales de ácido metanosulfónico mencionadas y los medicamentos mencionados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para su utilización como agentes antivíricos, en particular contra citomegalovirus.

Los compuestos de la fórmula (I) se conocen, por ejemplo, por el documento WO 2006/089664 y se han desarrollado por la solicitante como sustancias experimentales con actividad antivírica prometedoras en particular para combatir infecciones por citomegalovirus humanos (CMVH). Durante su desarrollo se ha demostrado, no obstante, que las sustancias muestran una solubilidad insuficiente en disolventes acuosos y en disolventes muy polares. Los problemas con respecto a la solubilidad se intensificaron aún más debido a que los compuestos tampoco mostraron una solubilidad suficiente en las condiciones presentes en el estómago humano (HCl aproximadamente 0,1 M, pH ~ 1), en las que puede suponerse la formación in situ de una sal HCl.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es describir sales que muestren en comparación con la base libre de los compuestos de la fórmula (I) una solubilidad claramente mejorada. Además, estas sales deberían tener también en las condiciones de almacenamiento habituales una estabilidad a largo plazo. En particular los compuestos no deberían mostrar una higroscopia aumentada. También, en presencia de una solución de HCl diluida, las sales deberían transformarse solo lentamente en la sal HCl para asegurar también en condiciones como las presentes en el estómago humano una liberación lo más rápida y uniforme posible.

Sorprendentemente se ha demostrado que las sales de ácido sulfónico orgánico de los compuestos de la fórmula (I) en comparación con la base libre muestran, además de un espectro más amplio que otras sales de los compuestos de fórmula (I), una solubilidad superior. Además, estas sales muestran también para su utilización en medicamentos la estabilidad a largo plazo necesaria. Se ha demostrado también que las sales según la invención muestran también en condiciones que se corresponden con las del estómago humano una solubilidad alta y uniforme.

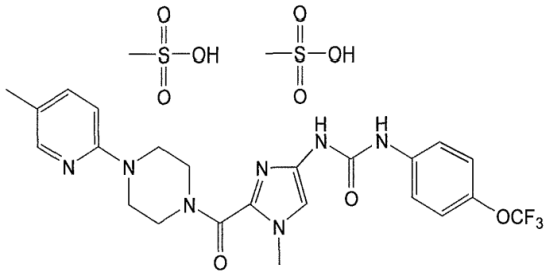
Un objeto de la invención son sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácido metanosulfónico.

Las sales de ácido sulfónico orgánico son en el marco de la divulgación aductos de una reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido sulfónico orgánico. Los compuestos de la fórmula (I) y los ácidos sulfónicos orgánicos pueden estar presentes, a este respecto, en cualquier proporción. A este respecto, se prefiere la proporción en números enteros (por ejemplo 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 3 : 1; 2 : 1). A este respecto, estas sales pueden prepararse mediante una reacción directa de los compuestos de la fórmula (I) con un ácido sulfónico orgánico o mediante la preparación de otras sales de ácido de los compuestos de la fórmula (I) seguida por un intercambio del contraión.

Se denominan solvatos en el marco de la divulgación a las formas del compuesto según la divulgación que forman un complejo mediante coordinación con moléculas del disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

Se prefieren en particular en el marco de la invención las sales dimesilato.

Se prefiere en el marco de la invención una sal con la fórmula siguiente:



Se prefiere en el marco de la invención, en particular, un dimesilato de N-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-carbonil}-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-trifluorometoxifenil]urea cristalino que muestra en el difractograma XRD de polvo picos característicos a 6,37, 11,77, 12,56, 17,17, 18,81, 20,34, 21,47, 23,04, 35,46 grados 2-theta.

Se prefiere en el marco de la invención además dimesilato de N-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-carbonil}-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-trifluorometoxifenil]urea cristalino que muestra un difractograma XRD de polvo tal como se representa en la figura 1.

Las sales según la invención se preparan en general mediante reacción de un compuesto de la fórmula (I) con ácido metanosulfónico en un disolvente.

También es posible preparar sales según la divulgación mediante reacción de una sal ácida de los compuestos de la fórmula (I), que no sea una sal de un ácido sulfónico orgánico, con una fuente de aniones sulfonato de un ácido sulfónico orgánico en un disolvente.

En el último caso la fuente de aniones sulfonato puede ser un ácido sulfónico orgánico o una sal de un ácido sulfónico orgánico.

Un objeto de la divulgación es además, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de sales de ácido sulfónico orgánico de los compuestos de fórmula (I), que presenta en un disolvente la reacción de compuestos de la fórmula (I) o sales de compuestos de la fórmula (I), que no sean sales de un ácido sulfónico orgánico, con un ácido sulfónico orgánico o una fuente de aniones sulfonato orgánicos.

El disolvente se selecciona preferentemente de modo que se proporcione un buen equilibrio entre la solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) o respectivamente las sales del compuesto de la fórmula (I), que no sean sales de ácido sulfónico, y el ácido sulfónico orgánico o respectivamente la fuente de aniones sulfonato. Preferentemente las sales según la divulgación deberían ser lo menos solubles posible en el disolvente utilizado. Dado el caso pueden precipitarse también las sales según la divulgación, no obstante, mediante la adición de un contradisolvente.

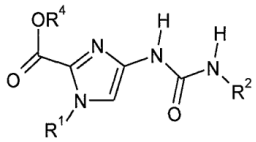
Los ejemplos de disolventes que se utilizan para la preparación de las sales según la invención incluyen los siguientes, a saber, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como benceno o tolueno; u otros disolventes tales como acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, heptano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

Dado el caso también se añade para precipitar las sales según la invención un contradisolvente. Los ejemplos de dichos contradisolventes incluyen los siguientes, a saber, agua y alcoholes tales como metanol, etanol y propanol.

Las sales según la invención obtenidas de este modo pueden, dado el caso, procesarse asimismo, por ejemplo recristalizarse o micronizarse, para adaptar sus propiedades físicas asimismo a los fines de aplicación.

Los imidazoles sustituidos con heterociclilamida utilizados para la preparación de las sales según la invención son conocidos y pueden prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el documento WO 2006/089664.

En particular la preparación de los imidazoles sustituidos con heterociclilamida utilizados se realiza mediante reacción de compuestos de la fórmula



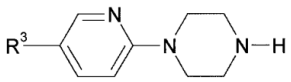
(II),

en la que

R^1 y R^2 se definen como anteriormente y

R^4 representa metilo o etilo,

en la primera etapa con una base y en la segunda etapa con compuestos de la fórmula



(III),

en la que

R^3 se define como anteriormente, en presencia de un reactivo de deshidratación.

La reacción de la primera etapa se realiza, en general, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 0 ºC hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

Son bases, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tales como hidróxido de sodio, de litio o de potasio, o carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, de sodio o de potasio. A este respecto, se prefiere el hidróxido de sodio.

Son disolventes inertes, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes con agua. Como disolvente se prefiere una mezcla de etanol y agua.

La reacción de la segunda etapa se realiza en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -70 ºC a 40 ºC a presión normal.

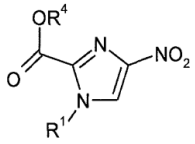
A este respecto, como agentes de deshidratación son adecuados, por ejemplo, carbodiimidas tales como, por ejemplo, *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos de carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o mezclas de los mismos, con bases.

Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos, tales como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como, por ejemplo, trialquilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina o DBU, DBN o piridina, prefiriéndose la *N*-metilmorfolina.

Preferentemente la condensación se lleva a cabo con anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P) en presencia de *N*-metilmorfolina (NMM).

Son disolventes inertes, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter; hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua, prefiriéndose la dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

en la que

R^1 y R^4 se definen como anteriormente y

en la primera etapa con un reductor y en la segunda etapa en presencia de un derivado de ácido carbónico con compuestos de la fórmula

$$H_2N\text{-}R^2 \qquad (V)$$

en la que

R^2 se define como anteriormente, o en la segunda etapa con compuestos de la fórmula

$$OCN\text{-}R^2 \qquad (VI),$$

en la que

R^2 se define como anteriormente.

La reacción de la primera etapa se realiza, en general, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperaturas de 0 ºC hasta la temperatura de reflujo del disolvente a de presión normal hasta 3 bar.

Son reductores, por ejemplo, paladio sobre carbón activo e hidrógeno, ácido fórmico/trietilamina/paladio sobre carbón activo, cinc, cinc/ácido clorhídrico, hierro, hierro/ácido clorhídrico, sulfato de hierro(II)/ácido clorhídrico, sulfuro de sodio, disulfuro de sodio, ditionito de sodio, polisulfuro de amonio, borohidruro de sodio/cloruro de níquel, dicloruro de estaño, tricloruro de titanio o níquel Raney y solución de hidrazina acuosa, prefiriéndose níquel Raney y solución de hidrazina acuosa, paladio sobre carbón activo e hidrógeno o ácido fórmico/trietilamina/paladio sobre carbón activo.

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua. Como disolventes se prefieren metanol, etanol, isopropanol o en el caso de níquel Raney y solución de hidrazina acuosa, tetrahidrofurano.

La reacción de la segunda etapa según la primera variante se realiza, en general, en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 40 ºC a presión normal.

Los derivados de ácido carbónico son, por ejemplo, *N,N*-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, éster fenílico del ácido clorofórmico o éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico, prefiriéndose el *N,N*-carbonildiimidazol.

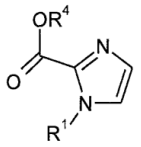
Son disolventes inertes, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter; hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, en el caso de disolventes miscibles con agua también mezclas de los mismos con agua, prefiriéndose el dimetilsúlfóxido.

La reacción de la segunda etapa según la segunda variante se realiza, en general, en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, halohidrocarburos tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter; hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-butanona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, prefiriéndose tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Son bases, por ejemplo, carbonatos alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, o *terc*-butanolato de potasio, u otras bases tales como hidruro de sodio, DBU, trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente trietilamina.

Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



(VII),

en la que

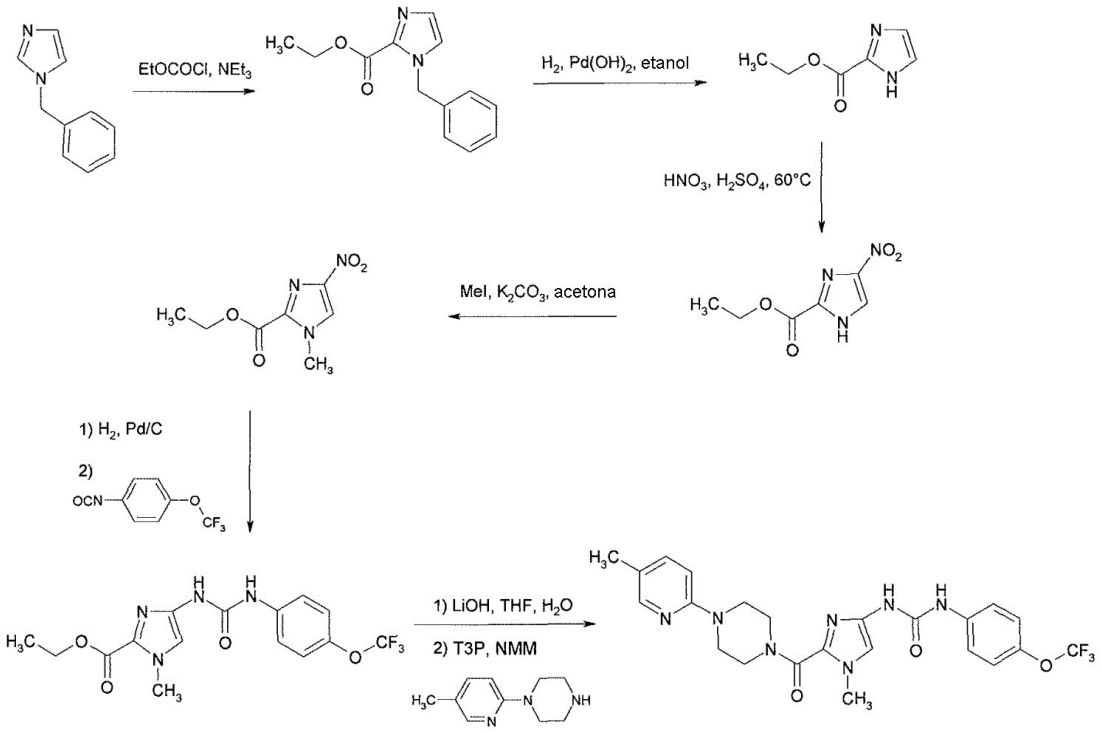
R^1 y R^4 se definen como anteriormente

con ácido nítrico fumante, ácido nítrico concentrado, ácido nitroso u otras proporciones de mezcla de ácido sulfúrico y ácido nítrico, dado el caso en anhídrido acético como disolvente, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 60 ºC a presión normal.

Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VII) son conocidos o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los eductos correspondientes.

La preparación de los imidazoles sustituidos con heterociclilamida utilizados en la preparación de las sales según la invención se explica con más detalle, a modo de ejemplo, en el esquema de síntesis siguiente. A este respecto, el esquema de síntesis debe entenderse puramente a modo de ejemplo y en ningún modo como limitante.

Esquema de síntesis:



Las sales según la invención muestran un efecto antivírico frente a representantes del grupo de los Herpes viridae (herpesvirus), sobre todo frente a citomegalovirus (CMV), en particular frente a los citomegalovirus humanos (CMVH). Por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, sobre todo de infecciones por virus, en particular por los virus mencionados en el presente documento, y las enfermedades infecciosas provocadas por los mismos. Por una infección vírica se entiende en el presente documento tanto una infección por un virus como también una enfermedad provocada por una infección por un virus.

Las sales según la invención pueden utilizarse, debido a sus propiedades, para fabricar medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, en particular de infección víricas.

Como ámbitos de aplicación pueden mencionarse, por ejemplo:

1) tratamiento y profilaxis de infecciones por CMVH en pacientes con SIDA (retinitis, neumonitis, infecciones gastrointestinales).

2) tratamiento y profilaxis de infecciones por citomegalovirus en pacientes con transplantes de médula ósea o de órganos que enferman de neumonitis por CMVH, encefalitis por CMVH, así como de infecciones gastrointestinales y sistémicas por CMVH, a menudo de forma potencialmente mortal.

3) tratamiento y profilaxis de infecciones por CMVH en recién nacidos y niños pequeños.

4) tratamiento de una infección por CMVH aguda en embarazadas.

5) tratamiento de la infección por CMVH en pacientes inmunodeprimidos con cáncer o sometidos a terapia contra el cáncer.

Tratamiento de pacientes con cáncer positivos a CMVH con el objetivo de reducir la progresión del tumor mediada por CMVH (véase J. Cinatl y col., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Preferentemente las sales según la invención se utilizan para la fabricación de medicamentos que son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de infecciones por un representante del grupo de los herpesvirus, en particular de un citomegalovirus, en particular del citomegalovirus humano.

Las sales según la invención pueden utilizarse debido a sus propiedades farmacológicas solas y si es necesario también en combinación con otros principios activos, en particular principios activos antivíricos tales como, por ejemplo, valganciclovir, ganciclovir, valaciclovir, aciclovir, foscarnet, cidofovir y derivados relacionados para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, en particular de infecciones por CMVH.

Otro objeto de la presente divulgación es la utilización de las sales según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, preferentemente de infecciones víricas, en particular de infecciones por el citomegalovirus humano (CMVH) o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

Otro objeto de la presente divulgación es la utilización de las sales según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención son las sales según la invención para su utilización en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente divulgación es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, utilizando una cantidad con efecto antivírico de las sales según la invención.

Las sales según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. A este fin, pueden administrarse de una forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica que suministran las sales según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o que se disuelven de forma retardada o son insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, miniesferas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales; comprimidos, películas/obleas o cápsulas para la administración por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos, leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Las sales según la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen, entre otras sustancias, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, poli(oleato de oxisorbitán)), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

Se prefiere en el marco de la invención un medicamento que presenta de 5 a 12,5 mg/ml de una sal según la invención, de 50 a 150 mg/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina, de 0,5 a 2,0 mg/ml de acetato de sodio, así como agua y dado el caso otros excipientes farmacéuticamente inocuos.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen por lo menos una sal según la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su utilización para los fines mencionados anteriormente.

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar, en el caso de administración intravenosa, cantidades con respecto al principio activo puro de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación es habitualmente de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparación y del punto temporal o respectivamente del intervalo temporal en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior indicado. En caso de administrar cantidades superiores puede ser recomendable repartir las mismas entre varias dosis individuales durante el día.

A continuación se explicará la invención con más detalle mediante ejemplos, así como con referencia a los dibujos adjuntos. Estas muestran:

Figura 1: un difractograma XRD de polvo de la sal del ejemplo 1.

Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

Ejemplos

Abreviaturas usadas:

Ej.	ejemplo
CCF	cromatografía en capa fina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d.t.	del valor teórico
EI	ionización por choque de electrones (en EM)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
RP-HPLC	HPLC de fase inversa
TA	temperatura ambiente
T_r	tiempo de retención (en HPLC)
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de HPLC y CL-EM

Procedimiento 1 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 ºC;

detección UV: 208 – 400 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

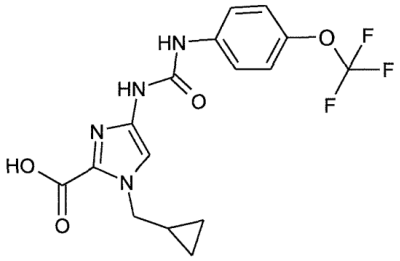
Procedimiento 4 (CL-EM): Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min, 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (HPLC analítica): Columna: Kromasil 100 RP-18,60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: agua + 0,5% de ácido perclórico (al 70%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 9 min 90% de B, 9,2 mm 2% de B, 10 min 2% de B; caudal: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30 ºC; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida

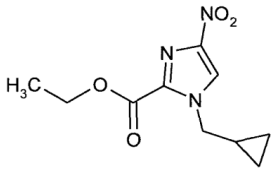
Ejemplo 1A

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



Etapa 1

Éster etílico del ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico



Se agitan 15 g (81 mmol) de éster etílico del ácido 4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico en atmósfera de argón conjuntamente con 13,13 g (97,2 mmol) de bromuro de ciclopropilmetilo y 22,4 g (162 mmol) de carbonato de potasio en 165 ml de DMF durante 1 h a 80 ºC. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan una vez con agua y tres veces con solución de cloruro de sodio saturada, se secan con sulfato de magnesio y se concentran al vacío. El residuo cristalino se utiliza directamente posteriormente para la siguiente reacción.

Rendimiento: 17,59 g (70 % d.t.).

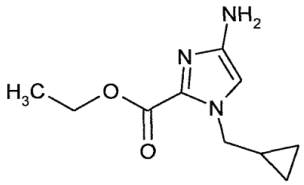
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 2,02 min.

EM (ESI^+): m/z = 240 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,2 (s, 1H), 4,4 (c, 2H), 4,3 (d, 2H), 1,4 (m, 4H), 0,55 (c, 2H), 0,45 (c, 2H) ppm.

Etapa 2

Éster etílico del ácido 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Se disuelven 3,89 g (16,26 mmol) de éster etílico del ácido 1-(ciclopropilmetil)-4-nitro-1H-imidazol-2-carboxílico en 50 ml de THF y se añade una punta de espátula de níquel Raney. La mezcla de reacción se hidrogena en un aparato de hidrogenación a temperatura ambiente con hidrógeno. El catalizador se retira por filtración y el filtrado se concentra al vacío. El residuo de la concentración se utiliza directamente posteriormente para la siguiente reacción.

Rendimiento: 3,46 g (100% d.t.).

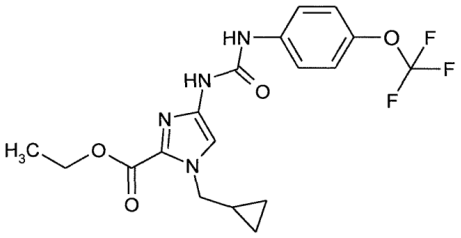
CL-EM (procedimiento 2): T_r = 1,21 min.

ES (ESI^+): m/z = 210 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,55 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,2 (c, 2H), 4,1 (d, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,2 (m, 1H), 0,5 (c, 2H), 0,3 (c, 2H) ppm.

Etapa 3

Éster etílico del ácido 4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2–carboxílico



A 7,49 g (35,8 mmol) de éster etílico del ácido 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico en 18 ml de THF en atmósfera de argón se añaden 6 g (35,8 mmol) de 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el producto que, a este respecto, cristaliza se agita en 40 ml de acetato de etilo y se filtra con succión.

Rendimiento: 11,1 g (82% d.t.).

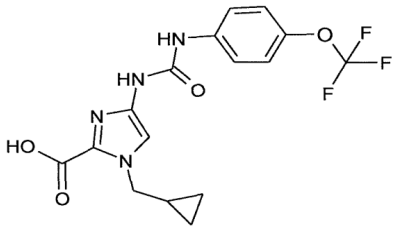
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 2,66 min.

EM (ESI^+): m/z = 376 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,45 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 4,3 (c, 2H), 4,25 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,3 (t, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (c, 2H), 0,35 (c, 2H) ppm.

Etapa 4

Ácido 4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2–carboxílico



Se suspenden 10,6 g (28,1 mmol) de éster etílico del ácido 4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-carboxílico en 158 ml de etanol. Con enfriamiento con hielo se añaden 16,4 ml de agua y 6 ml (112 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente y, a continuación, se concentra al vacío. El residuo se recoge en 100 ml de isopropanol y se añaden con enfriamiento con hielo 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los cristales se filtran con succión y se secan al vacío a 40℃.

Rendimiento: 9,85 g (100% d.t.).

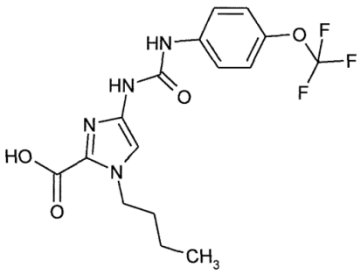
CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,74 min.

EM (ESI^+): m/z = 349 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,4 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (dd, 1H), 4,25 (d, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (c, 2H), 0,35 (c, 2H) ppm.

Ejemplo 2A

Ácido 1-butil-4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 1A.

Rendimiento: 2,05 g (96% d.t.).

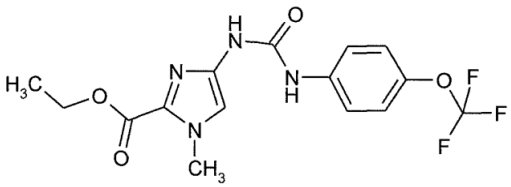
CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,96 min.

EM (ESI^+): m/z = 387 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 1,7 (quintete, 2H), 1,25 (sextete, 2H), 0,9 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido 1-metil-4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



A 1,22 g (3,61 mmol) de éster etílico del ácido 4-amino-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (síntesis análoga al ejemplo 1A etapa 3 o también según Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1607 y la literatura allí citada) en 50 ml de THF en atmósfera de argón se añaden 1,46 g (7,21 mmol) de 4-(trifluorometoxi)fenilisocianato y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía.

Rendimiento: 860 mg (62% d.t.).

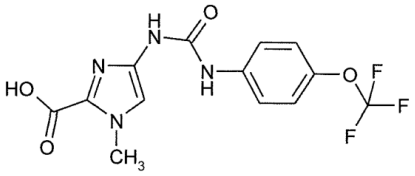
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,41 min.

EM (ESI^+): m/z = 373 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,98 (s ancho, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,28 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 4A

Ácido 1-metil-4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



Se suspenden 835 mg (2,13 mmol) de éster etílico del ácido 1-metil-4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico (ejemplo 3A) en 5 ml de etanol y 12 ml de tetrahidrofurano. Con enfriamiento con hielo se añaden 2 ml (25 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se ajusta con enfriamiento con hielo a acidez con ácido clorhídrico 1 N. La solución se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 346 mg (44 % d.t.).

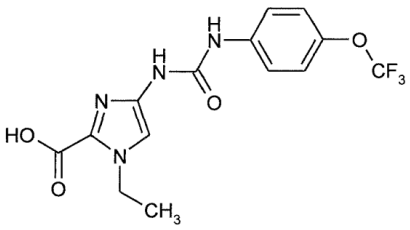
CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,62 min.

EM (ESI^+): m/z = 345 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,33 (s ancho, 1H), 8,98 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

Ejemplo 5A

Ácido 1-etil-4-[({[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 425 mg (91% d.t.).

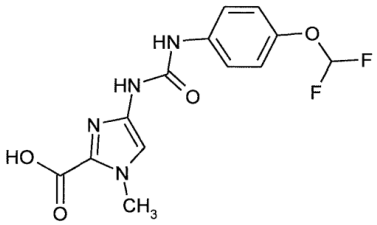
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,94 min.

EM (ESI^+): m/z = 359 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,3 (s ancho, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 6A

Ácido 4-[({[4-(difluorometoxi)fenil]amino}carbonil)amino]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 4A.

Rendimiento: 964 mg (81% d.t.).

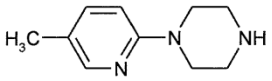
HPLC (procedimiento 5): T_r = 3,57 min.

EM (ESI$^+$): m/z = 327 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (s, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 3,9 (s, 3H).

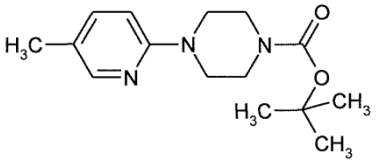
Ejemplo 7A

1-(5-Metilpiridin-2-il)piperazina



Etapa 1

1-(*terc*-Butiloxicarbonil)-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazina



En una atmósfera de argón se disuelven 2,50 g (19,6 mmol) de 2-metil-5-cloropiridina y 4,38 g (23,5 mmol) de *N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperazina en 50 ml de tolueno absoluto. A continuación se añaden 2,26 g (23,5 mmol) de *terc*-butilato de sodio, 0,37 g (0,59 mmol) de BINAP y 0,36 g (0,39 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y se calienta durante 12 h a 70 ºC. Después de enfriar a la mezcla de reacción se añade dietiléter, se lava tres veces con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 9:1).

Como alternativa puede llevarse a cabo la reacción de acoplamiento también utilizando acetato de paladio(II) como catalizador.

Rendimiento: 5,27 g (97% d.t.).

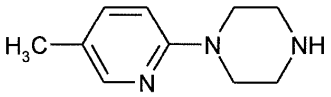
CL-EM (procedimiento 3): T_r = 1,26 min.

EM (ESI$^+$): m/z = 278 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,02 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2

1-(5-Metilpiridin-2-il)piperazina



Se disuelven 3,47 g (12,5 mmol) de 1-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazina en 10 ml de dioxano y se añaden 31 ml (125 mmol) de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 molar). Se deja en agitación durante 2 h a TA. A continuación se concentra, el residuo se alcaliniza con hidróxido de sodio 1 M y se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran y se secan al vacío.

Como alternativa puede aislarse el compuesto del ejemplo 7A también en forma de la sal clorhidrato.

Rendimiento: 2,18 g (98% d.t.).

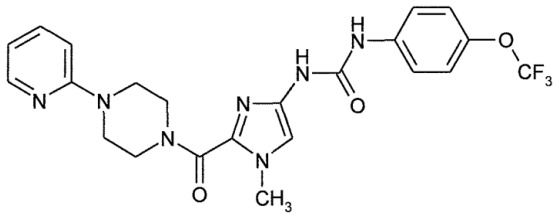
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 0,38 min.

EM (ESI$^+$): m/z = 177 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,02 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 8A

N-{1-Metil-2-[(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-4-il}-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



Se disuelven 1,50 g (4,36 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 30 ml de DMF y se añaden 1,82 g (5,66 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) y 266 mg (2,18 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Después de la adición de 925 mg (5,66 mmol) de 1-(piridin-2-il)-piperazina se deja en agitación durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se purifica mediante RP-HPLC.

Rendimiento: 1,79 g (83% d.t.).

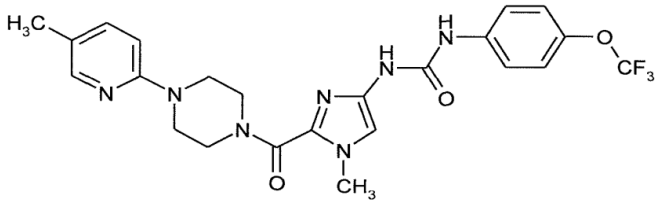
CL-EM (procedimiento 1): T_r = 1,83 min.

EM (ESI$^+$): m/z = 490 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,89 (s ancho, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,02 (s ancho, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s ancho, 2H), 3,58 (s ancho, 4H).

Ejemplo 9A

N-(1-Metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



A una solución de 9,0 g (26,14 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 110 ml de éster etílico del ácido acético se añaden 5,6 g (26,14 mmol) del compuesto del ejemplo 7A y 13,22 g (130,7 mmol) de *N*-metilmorfolina y la mezcla de reacción se enfría a 0 ºC. A la solución de reacción se añaden en un periodo de 90 min 16,63 g (52,26 mmol) de anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P) y la suspensión resultante se agita durante otros 10 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se calienta a continuación en un periodo de 60 min a 20 ºC y se agita durante la noche a esta temperatura. El T3P sin reaccionar se inactiva mediante la adición de 45 ml de agua y la mezcla de reacción se agita durante otros 10 min. A continuación las fases se separan y la fase orgánica se lava varias veces con agua (3 x 45 ml), el pH se ajusta a 5. Las fases acuosas reunidas se lavan una vez más con éster etílico del ácido acético y las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con 45 ml de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto obtenido se recristaliza a partir de etanol, obteniéndose el producto final como un sólido débilmente amarillo.

Rendimiento: 8,42g (64% d.t.).

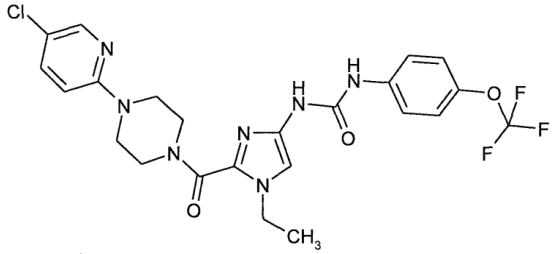
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,01 min.

EM (ESI$^+$): m/z = 504 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,92 (s ancho, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,00 (s ancho, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (s ancho, 2H), 3,51 (s ancho, 4H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 10A

N-(2-{[4-(5-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}-1-etil-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 9A a partir del ejemplo 5A.

Rendimiento: 55 mg (68% d.t.).

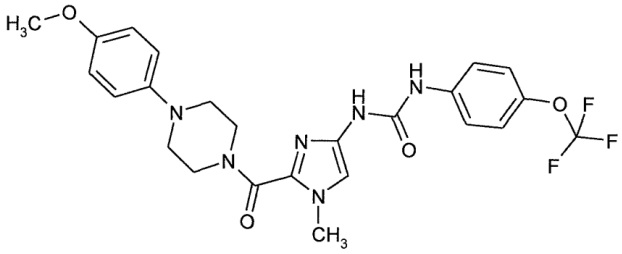
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 2,76 min.

EM (ESI^+): m/z = 538 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,97 (s ancho, 1H), 8,92 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,16 (c, 2H), 3,97 (s ancho, 2H), 3,72 (s ancho, 3H), 3,59 (s ancho, 4H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo 11A

N-(2-{[(4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}1-metil-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 9A a partir del ejemplo 4A.

Rendimiento: 35 mg (58% d.t.).

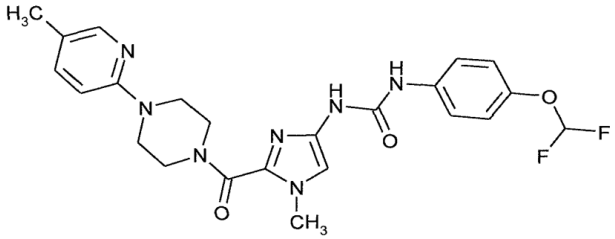
CL-EM (procedimiento 3): T_r = 2,24 min.

EM (ESI^+): m/z = 519 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,89 (s ancho, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6, 92 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,05 (s ancho, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 3,08 (s ancho, 4H).

Ejemplo 12A

N-[4-(Difluorometoxi)fenil]-*N'*-(l-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-4-il)urea



La preparación se realiza de forma análoga al ejemplo 9A a partir del ejemplo 6A.

Rendimiento: 17 mg (29% d.t.).

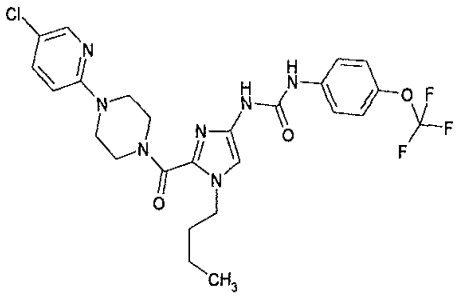
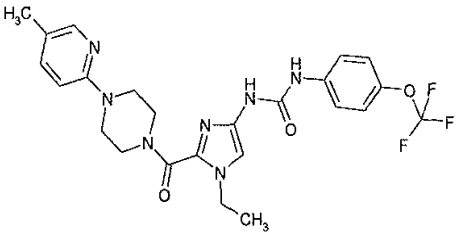
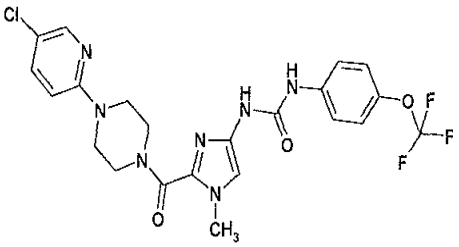
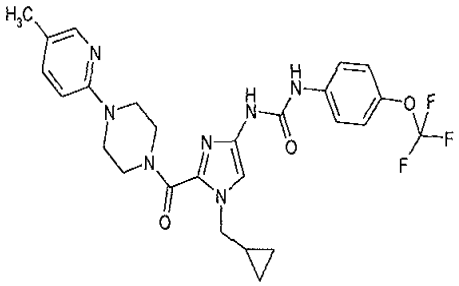
CL-EM (procedimiento 4): T_r = 1,70 min.

EM (ESI^+): m/z = 486 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,84 (s ancho, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,1 (s ancho, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s ancho, 2H), 3,50 (s ancho, 4H), 2,16 (s, 3H).

Los ejemplos de la tabla 1 se prepararon de forma análoga al ejemplo 8A.

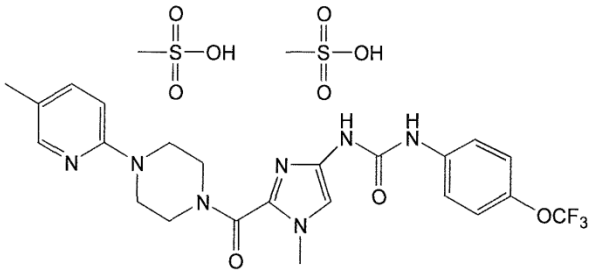
Tabla 1

Ejemplo Nº	Estructura	Masa molar	EM (ESI) $[M+H]^+$	CL-EM T_r (min) (procedimiento)	Compuesto de partida	Rendimiento (% d.t.)
13A		565,981	566	2,94 (4)	Ejemplo 2A	72
14A		517,509	518	1,94 (4)	Ejemplo 5A	22
15A		523,901	524	2,67 (4)	Ejemplo 4A	50
16A		543,547	544	2,11 (4)	Ejemplo 1A	59

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

Dimesilato de *N*-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-trifluorometoxifenil]urea



Todas las operaciones se llevan a cabo en atmósfera de gas de protección de nitrógeno. En un recipiente de reacción se mezclan 3202 g del compuesto del ejemplo 9A (6,36 mol, 1 eq.) con una mezcla de 15 l de THF y 1 l de agua. La suspensión resultante se calienta lentamente a 60 ºC y a continuación se agita durante 30 min a esta temperatura. A la solución amarillenta formada se añaden en un periodo de 30 min 1252 g de ácido metanosulfónico (13,03 mol, 2,05 eq.) y a continuación se siembra con dimesilato de *N*-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-trifluorometoxifenil]urea. A la suspensión producida de dimesilato de *N*-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-4-il)-*N'*-[4-trifluorometoxifenil]urea cristalino se añaden en un periodo de 2 horas otros 30 l de THF. La suspensión se enfría lentamente a 20 ºC y a continuación se agita durante otras 12 h a esta temperatura. Los cristales formados se reúnen mediante filtración al vacío y el reactor se enjuaga con THF y a continuación con n-heptano, utilizándose estas fases orgánicas a continuación para lavar los cristales. Para finalizar, los cristales se secan al vacío y con una corriente de nitrógeno sobre el filtro. Se obtienen 4262 g (rendimiento: 96,4%, pureza > 99%) de la sal de dimesilato deseada.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,07 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 4,18 (s ancho, 2H), 3,92-3,69 (m, 9H), 2,43-2,39 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Utilizando un espectrómetro XRD de polvo MiniFlex de Rigaku se registró el difractograma de rayos X representado en la figura 1.

Los compuestos del ejemplo 8A, así como 10A a 15A, pueden transformarse de forma análoga en las sales dimesilato.

Estudios de solubilidad

Se pesan 20 mg del compuesto del ejemplo 1, así como, con fines comparativos, las sales citrato, maleato, sulfato y tartrato del compuesto del ejemplo 9A, así como sales cloruro del compuesto del ejemplo 9A, que se prepararon con 1, 2 y 4 eq. de ácido clorhídrico, así como la base libre, en frascos de HPLC que estaban equipados con un agitador magnético. Se añade en cada caso 1 ml de H_2O y los frascos de HPLC se cierran. Las suspensiones producidas se agitan durante la noche a 25 ºC. Para calcular la cantidad de sustancia disuelta las suspensiones se filtran a través de un microfiltro de pipeta y los filtrados obtenidos se diluyen 1:4 y se analizan mediante HPLC. Los análisis de HPLC se realizan en una columna Dionex Luna RP18 (100A) con las siguientes medidas: 5µm 50x4,6 mm utilizando una mezcla isocrática de acetonitrilo y H_2O + 0,1 % de TFA con una proporción 3:7.

Como resultado de las mediciones de solubilidad se determinaron los valores representados en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Compuesto	Solubilidad [mg/ml]
Ejemplo 9A, base libre	0,004
Citrato del ejemplo 9A	0,42
Maleato del ejemplo 9A	0,12
Sulfato del ejemplo 9A	0,18
Tartrato del ejemplo 9A	0,72
Cloruro del ejemplo 9A 1 eq.	0,19
Cloruro del ejemplo 9A 2 eq.	0,07
Cloruro del ejemplo 9A 4 eq.	0,11
Ejemplo 1	> 9,70

Estos valores muestran claramente la mayor solubilidad de la sal del ejemplo 1 en medio acuoso frente a otras sales del compuesto del ejemplo 9A.

Solubilidad en condiciones simuladas del estómago humano

Para determinar la solubilidad en condiciones simuladas del estómago humano se agitan durante 5 horas suspensiones de la sal del ejemplo 1, así como de las sales citrato y tartrato del ejemplo 9A y de la base libre correspondiente, en solución acuosa de cloruro de sodio (0,2 % en peso), que se había ajustado a un pH de 1,2 con ácido clorhídrico. Las muestras se tratan después tal como se ha descrito anteriormente y la cantidad de base libre en solución se determina mediante HPLC. Los valores correspondientes de solubilidad en condiciones simuladas del estómago humano se representan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Cantidad de base libre disuelta [mg/ml]
Citrato del ejemplo 9A	0,068
Tartrato del ejemplo 9A	0,047
Ejemplo 9A, base libre	0,065
Ejemplo 1	0,103

Esta tabla muestra claramente la solubilidad claramente mejorada de las sales según la invención en condiciones simuladas del estómago humano. Debe indicarse a este respecto, que después de dejar en reposo la solución durante un periodo de tiempo prolongado se pudo observar la nueva aparición de una suspensión. Es razonable presumir que esta está provocada por la formación de sales cloruro del ejemplo 9A poco solubles. Esta formación observada de sales cloruro insolubles no se considera, sin embargo, grave, dado que estas, sobre todo al utilizar el ejemplo 1, aparecen con retraso y, por lo tanto, se produce en primer lugar una solución sobresaturada metaestable. Esto es otro indicio de las ventajas que se pueden lograr con la utilización de las sales según la invención para la preparación de medicamentos.

Higroscopia

Mediante el almacenamiento de la sal del ejemplo 1 en forma pura a aproximadamente el 46% de humedad relativa del aire y a 24 ºC se midió la higroscopia de las sales según la invención. La sal del ejemplo 1 mostró, a este respecto, después de un periodo de almacenamiento de aproximadamente 2 días, un aumento de peso inferior al 0,11%, lo que representa para su utilización en medicamentos una higroscopia aceptable.

B. Valoración de la actividad fisiológica

La actividad in vitro de los compuestos según la invención sobre la replicación del CMVH (citomegalovirus humano) puede mostrarse en el ensayo antivírico siguiente:

Ensayo de reducción de fluorescencia del CMVH.

Los compuestos de ensayo se utilizan como soluciones 50 milimolares (mM) en dimetilsulfóxido (DMSO). Como compuestos de referencia pueden utilizarse Ganciclovir®, Foscarnet® Cidofovir® o también el compuesto del ejemplo 9A. Un día antes de la preparación del ensayo se siembran 1,5 x 10^4 fibroblastos de prepucio humanos (células NHDF)/pocillo en 200 µl de medio de cultivo celular en los pocillos B2-G11 de placas de 96 pocillos (negras con fondo transparente). Los pocillos dispuestos en el borde de cada placa de 96 pocillos se rellenan únicamente con 200 µl de medio para evitar un efecto de borde. El día del ensayo se succiona el medio de cultivo celular de los pocillos B2 - G11 de cada placa de 96 pocillos y se reemplaza por 100 µl de suspensión vírica (multiplicidad de infección (MOI): 0,1-0,2). El virus utilizado es un CMVH recombinante que ha integrado un casete de expresión para la proteína de fluorescencia verde (GFP) en el genoma del virus (HCMV AD 169 RV-HG (E. M. Borst, K. Wagner, A. Binz, B. Sodeik y M. Messerle, 2008, J. Virol. 82:2065-2078.). Después de un tiempo de incubación de 2 h a 37 ºC y el 5 % de CO_2 el inoculado de virus se succiona y todos los pocillos con excepción de los pocillos de la columna 3 se rellenan con 200 µl de medio de cultivo celular. La columna 2 no se trata asimismo y sirve como control de virus. Los pocillos de la columna 3 se rellenan en cada caso en determinación doble con 300 µl de la sustancia de ensayo (diluida en medio de cultivo celular). La concentración de la sustancia antivírica correspondiente de la columna 3 es ~ 27 veces la concentración de los valores de CE_{50} esperados correspondientes. La sustancia de ensayo de la columna 3 se diluye en 8 etapas 1:3 a través de la placa de 96 pocillos transfiriendo en cada caso 100 µl de una columna a la columna de la derecha correspondiente y allí se mezcla con los 200 µl de medio de cultivo celular presentes. De este modo se analizan tres sustancias antivíricas en determinación doble. Las placas se incuban durante 7 días a 37 ºC / 5% de CO_2. A continuación se lavan todos los pocillos de una placa 3x con PBS (solución salina tamponada con fosfatos) y se rellenan con 50 µl de PBS. A continuación se determina la intensidad GFP de cada pocillo de una placa de 96 pocillos por medio de un lector de fluorescencia (FluoBox; Bayer Technology Services GmbH; ajustes de filtro: GFP, Ex 480 nm, Em 520 nm). A partir de los valores de medición obtenidos puede

determinarse la CE_{50} de una sustancia anti-CMVH:

CE_{50} (GFP-RA) = concentración de sustancia en µM que en comparación con el control de virus sin tratar reduce la fluorescencia GFP en células infectadas en un 50 %.

Los datos de actividad in vitro representativos para los compuestos según la invención se proporcionan en la tabla 4:

Tabla 4

Cepa de virus	Ejemplo 9A CE_{50} [µM]	Ejemplo 1 CE_{50} [µM]	Ganciclovir CE_{50} [µM]
AD169 RV-HG	0,0015	0,0018	3,2

Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas de la forma siguiente:

Comprimidos:

Composición:

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

Fabricación:

La mezcla de principio activo, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se usa una fuerza de presión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión de uso oral.

Fabricación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el principio activo se añade a la suspensión. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar el hinchamiento del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración intravenosa:

Composición:

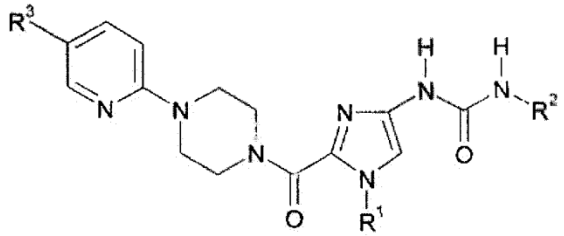
5,53 g del compuesto del ejemplo 1, 1000 g de agua para inyección, que contiene el 10% (p/v) de hidroxipropil-3-ciclodextrina (Aldrich), y 985 mg de acetato de sodio.

Fabricación:

El compuesto según la invención se disuelve con agitación en el agua y el valor del pH de la solución se ajusta con el acetato de sodio a un valor del pH de aproximadamente 3,94. La solución se filtra de forma estéril (diámetro de poro: 0,22 µm) y se envasa en condiciones asépticas en frasquitos para infusión termoesterilizados. Éstos se cierran con tapones para infusión y tapas rebordeadas.

REIVINDICACIONES

1. Sal de un compuesto de la fórmula



(I)

en la que

R^1 representa metilo, etilo, butilo o ciclopropilmetilo,

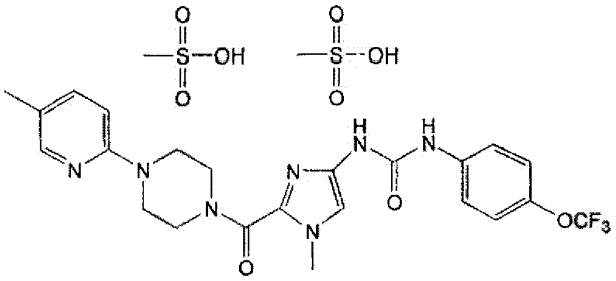
R^2 representa fenilo, estando el fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por trifluorometoxi y difluorometoxi, y

R^3 representa hidrógeno, metilo, cloro, metoxi o trifluorometilo,

con ácido metanosulfónico.

2. Sal según la reivindicación 1, caracterizada por que es una sal de dimesilato.

3. Sal según la fórmula 2 con la fórmula siguiente:



4. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por dimesilato de N-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-carbonil}-1H-imidazol-4-il)-N'-[4-trifluorometoxifenil]urea cristalino, caracterizada asimismo por que el difractograma XRD de polvo muestra unos picos característicos a 6,37, 11,77, 12,56, 17,17, 18,81, 20,34, 21,47, 23,04, 35,46 grados 2-theta, cuando se registran con un espectrómetro XRD de polvo MiniFlex de Rigaku.

5. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por dimesilato de N-(1-metil-2-{[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-carbonil}-1H-imidazol-4-il)-N'-[4-trifluorometoxifenil]urea cristalino, caracterizada asimismo por un difractograma XRD de polvo tal como se representa en la figura 1, cuando se registra con un espectrómetro XRD de polvo MiniFlex de Rigaku.

6. Procedimiento para la preparación de una sal de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que presenta la reacción de un compuesto de la fórmula (I) con ácido metanosulfónico.

7. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 5 para su utilización en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de infecciones víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

8. Medicamento que contiene una sal según una de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con por lo menos un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

9. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado por que presenta entre 5 y 12,5 mg/ml de una sal según una de las reivindicaciones 1 a 5, entre 50 y 150 mg/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina, entre 0,5 y 2,0 mg/ml de acetato de sodio, así como agua y, dado el caso, otros excipientes farmacéuticamente inocuos.

10. Medicamento según la reivindicación 8 o 9 para su utilización en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones víricas, preferentemente de infecciones por CMVH o por otro representante del grupo de los herpesvirus.

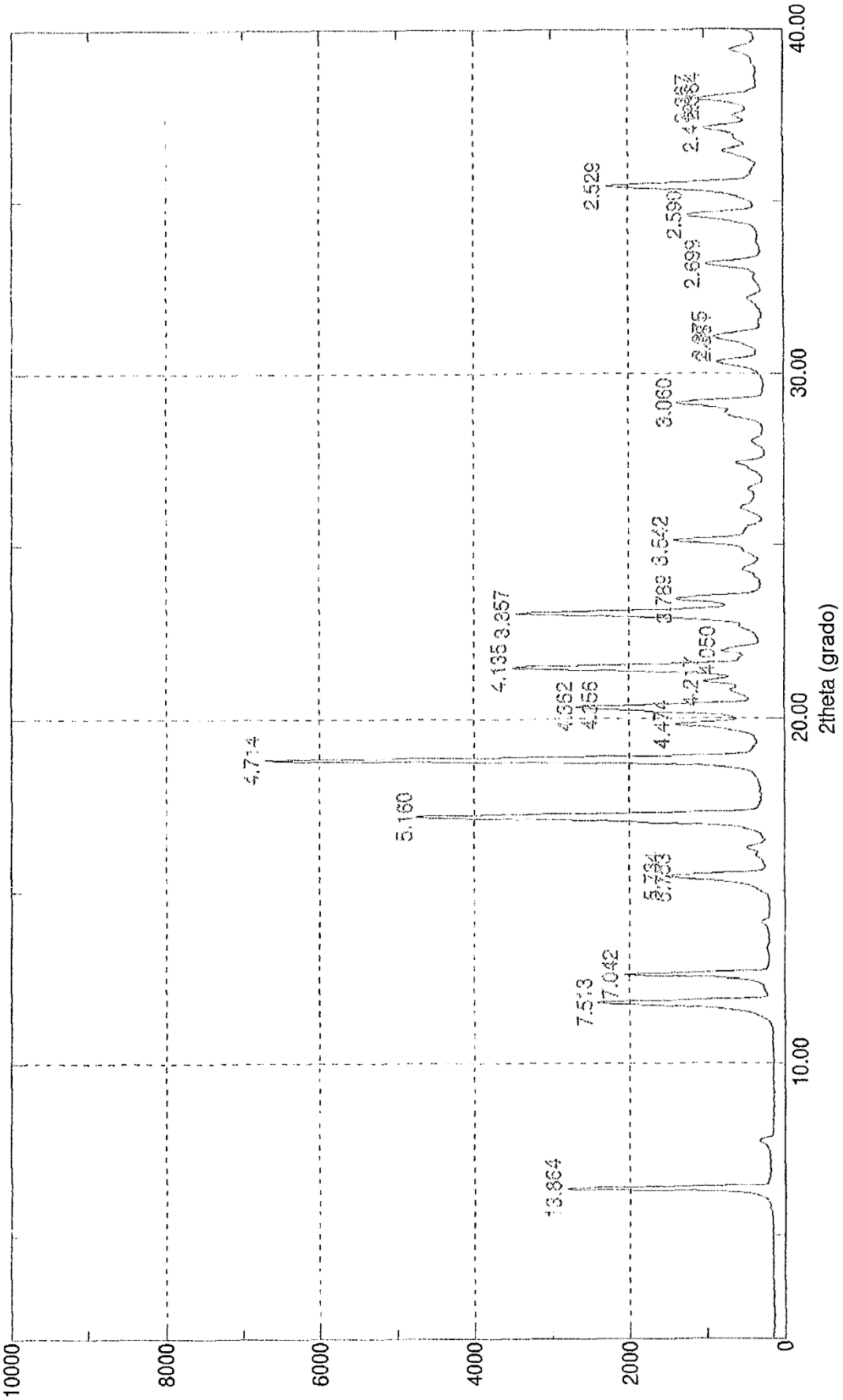

10000
8000
6000
4000
2000
0
10.00
20.00
30.00
40.00
2theta (grado)
13.864
7.513
7.042
5.734
5.160
4.714
4.474
4.362
4.355
4.135
3.357
3.789
3.542
3.060
2.529
2.590
2.699

Fig. 1