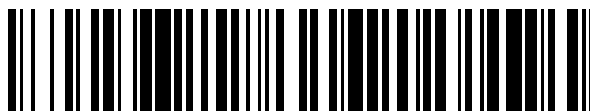


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 312**

51 Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015** **PCT/PT2015/000009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015** **WO15112036**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015** **E 15706552 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 3097082**

54 Título: **Procedimientos para la síntesis de compuestos de urea sustituidos**

30 Prioridad:

24.01.2014 GB 201401198

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

28.05.2020

73 Titular/es:

BIAL - PORTELA & CA., S.A. (100.0%)
Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT

72 Inventor/es:

RUSSO, DOMENICO;
WAHNON, JORGE BRUNO REIS;
MATON, WILLIAM y
ESZENYI, TIBOR

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 763 312 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

Procedimientos para la síntesis de compuestos de urea sustituidos

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la síntesis de compuestos de urea sustituidos y para intermedios útiles en la producción de dichos compuestos. En particular, aunque no exclusivamente, se refiere a procedimientos para la síntesis de ciertos principios activos farmacéuticos que tienen un núcleo de heteroaril N-carboxamida.

10 Las moléculas que contienen grupos funcionales urea son de interés en la química médica. Un procedimiento común para su preparación es convertir un primer componente de amina en un isocianato o carbamato activado, seguido de la reacción con un segundo componente de amina. Sin embargo, este enfoque no está disponible cuando ninguno de los componentes de amina es una amina primaria. En particular, las aminas secundarias no se pueden convertir en isocianatos y es conocido que los carbamatos secundarios experimentan una reactividad baja en la reacción de sustitución nucleófila requerida con el segundo componente de amina (ver Lee et al. (2004) Tetrahedron 60, 3439). De este modo, se han utilizado enfoques complejos o duros en estas circunstancias, por ejemplo, el enfoque con amida de aluminio descrito por Lee et al. (ver anteriormente).

20 En la Patente WO 2010/074588 se da a conocer un conjunto de moléculas que tienen actividad inhibidora de hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH) y que contienen grupos urea. Por ejemplo, un subgrupo de los compuestos dados a conocer en este documento contiene un motivo de imidazol-1-carboxamida. Estos compuestos se preparan, en general, utilizando un enfoque que comprende la carbamoilación de los derivados de 1*H*-imidazol con cloruros de carbamoilo. Para fines ilustrativos, se prepara 3-(1-(ciclohexil(metil)carbamoilo)-1*H*-imidazol-4-il)piridina-1-óxido mediante reacción del clorhidrato de 25 imidazolilpiridina con 2-metilpropan-2-olato de potasio en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (THF) y dimetilformamida (DMF), seguido de la adición de una cantidad catalítica de piridina y *N,N*-dimetilpiridina-4-amina, siendo esta etapa seguida por la adición de cloruro de ciclohexil(metil)carbámico. Esta mezcla se mantiene a temperatura elevada durante una noche, después de lo cual se puede extraer un intermedio no oxidado con un rendimiento bajo. Este intermedio se oxida, a continuación, para dar el compuesto final. En Koga et al. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1.471 se describe un enfoque similar para la formación de urea utilizando cloruro de ciclohexil(metil)carbámico. El disolvente utilizado para la formación de urea, en este caso, es DMF.

35 La principal limitación del procedimiento anterior dado a conocer en la Patente WO 2010/074588 es un rendimiento global muy bajo. Este problema se aborda en la Patente WO 2012/015324, en la que las ureas de la Patente WO 2010/074588 se sintetizan utilizando un enfoque alternativo basado en la reacción de un derivado de fenilcarbamato de un grupo heteroarilo que contiene N con una amina primaria o secundaria. Se da a conocer que el rendimiento utilizando el enfoque con fenilcarbamato está muy mejorado y la Patente WO 2012/015324 desalienta la utilización del enfoque con cloruro de carbamoilo.

40 Para la preparación de derivados de 1*H*-imidazol, los procedimientos anteriores han implicado la preparación de α -amino cetonas como las precursoras clave en la reacción de formación de anillo para producir la estructura de imidazol. La síntesis de las α -amino cetonas se puede conseguir, por ejemplo, utilizando rutas a través de α -halo cetonas (Sorrell et al., J. Org. Chem., 1994, 59, 1589; la Patente WO 2006/047167) y/o α -azido cetonas (Prakash et al., Molecules, 2006, 11, 523) o sulfonatos de oxima (Clemo et al. J. Chem. Soc., 1938, 753). Sin embargo, dichas 45 rutas son procedimientos complejos con múltiples etapas que utilizan reactivos particularmente peligrosos.

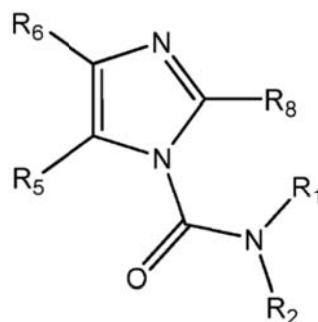
Cao et al. (J. Chem. Res., 2011, 35, 600) también dan a conocer un procedimiento para la producción de imidazoles sustituidos. Sin embargo, el procedimiento ha demostrado estar limitado en su utilidad a una gama restringida de motivos estructurales, en particular por las etapas de extracción del procedimiento.

50 Zheng et al., JACS, 2008, 130, 15.770-15.771 da a conocer la utilización de ciertos compuestos de glioxal en una reacción asimétrica de carbonil-eno.

55 Por lo tanto, existe la necesidad de dar a conocer un enfoque eficaz para la formación de ureas sustituidas y precursores de las mismas, en particular (pero no exclusivamente), las que contienen un núcleo de imidazol-1-carboxamida.

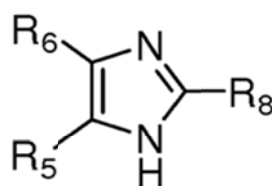
Según un primer aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula Ila, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,

60



Fórmula IIa

comprendiendo el procedimiento la reacción de un intermedio de imidazolilo de fórmula IIa',



Fórmula IIa'

5

con un haluro de carbamoilo de la fórmula: $R_1R_2NC(=O)Hal$, en la que Hal representa Cl, F, I o Br, en el que el intermedio de fórmula IIa' se prepara mediante oxidación del derivado de R5 y R6, $R_6-C(=O)CH_2R_5$, para formar un intermedio de glioxal $R_6-C(=O)(C=O)R_5$, que se somete a tratamiento con hidróxido de amonio y un

10

aldehído R_8CHO para proporcionar el intermedio de Fórmula IIa', en el que R1 y R2 pueden seleccionarse cada uno, de manera independiente, entre H, alquilo C_{1-20} , alcoxi C_{1-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo parcial o totalmente saturado, cicloalquilo C_{3-10} , aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicliil alquilo C_{1-6} , cicloalquil alquilo C_{1-6} , R1a, halógeno, OH, OR1a, OCOR1a, SH, SR1a, SCOR1a, NH_2 , NHR1a, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2R_1a$, NR_1aCOR_1b , $NHCOR_1a$, NR_1aR_1b , COR1a, CSR1a, CN, COOH, COOR1a, CONH₂, CONHOH, CONHR1a, CONHOR1a, SO_2R_1a , SO_3H , SO_2NH_2 , $CONR_1aR_1b$, $SO_2NR_1aR_1b$, en los que R1a y R1b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R1a y R1b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

15

en el que, cuando R1 o R2 es alquilo C_{1-20} , alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-10} , aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicliil alquilo C_{1-6} , cicloalquil alquilo C_{1-6} , o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre R1c, halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi, heterocicliiloxi, aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicliil alquilo C_{1-6} , aril alcoxi C_{1-6} , heteroaril alcoxi C_{1-6} , heterocicliil alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} , OH, OR1c, OCOR1c, SH, SR1c, SCOR1c, NH_2 , NO_2 , NHR1c, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2R_1c$, NR_1cCOR_1d , $NHC(NH)NH_2$, $NHCOR_1c$, NR_1cR_1d , COR1c, CSR1c, CN, COOH, COOR1c, CONH₂, CONHOH, CONHR1c, CONHOR1c, $C(NO_2)NH_2$, $CONR_1cR_1d$, SO_2R_1c , SO_3H , SO_2NH_2 , $SO_2NR_1cR_1d$, en los que R1c y R1d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R1c y R1d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

25

en el que, cuando el sustituyente de R1 o R2 es alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi, heterocicliiloxi, aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicliil alquilo C_{1-6} , aril alcoxi C_{1-6} , heteroaril alcoxi C_{1-6} , heterocicliil alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre R1e, halógeno, alquilo C_{1-10} , OH, OR1e, OCOR1e, SH, SR1e, SCOR1e, NH_2 , NO_2 , NHR1e, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2R_1e$, NR_1eCOR_1f , $NHC(NH)NH_2$, $NHCOR_1e$, NR_1eR_1f , COR1e, CSR1e, CN, COOH, COOR1e, CONH₂, CONHOH, CONHR1e, CONHOR1e, $C(NO_2)NH_2$, $CONR_1eR_1f$, SO_2R_1e , SO_3H , SO_2NH_2 , $SO_2NR_1eR_1f$, en los que R1e y R1f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R1e y R1f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

35

con la excepción de que R1 y R2 no sean ambos H;

40

o

R1 y R2, junto con el N al que están unidos, pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de oxígeno o uno o más grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo, heterociclilo parcial o totalmente saturado, cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-6} , aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicliil alquilo C_{1-6} , cicloalquil alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi,

45

- heterocicliloxi, R2a, halógeno, OH, OR2a, OCOR2a, SH, SR2a, SCOR2a, NH₂, NO₂, NHR2a, NHSO₂NH₂, NHSO₂R2a, NR2aCOR2b, NHC(NH)NH₂, NHCOR2a, NR2aR2b, COR2a, CSR2a, CN, COOH, COOR2a, CONH₂, CONHOH, CONHR2a, CONHOR2a, C(NOH)NH₂, CONR2aR2b, SO₂R2a, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR2aR2b, en los que R2a y R2b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R2a y R2b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,
- en el que, cuando el sustituyente del heteroarilo o heterociclilo formado por R1 y R2 juntos es arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicil alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, o un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos pueden estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₄, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, cicloalquiloxi C₃₋₈, aril alcoxi C₁₋₄, heteroaril alcoxi C₁₋₆, heterocicilil alcoxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₄, R2c, OR2c, OCOR2c, SH, SR2c, SCOR2c, NH₂, NO₂, NHR2c, NHSO₂NH₂, NHSO₂R2c, NR2cCOR2d, NHC(NH)NH₂, NHCOR2c, NR2cR2d, COR2c, CSR2c, CN, COOH, COOR2c, CONH₂, CONHOH, CONHR2c, CONHOR2c, C(NOH)NH₂, CONR2cR2d, SO₂R2c, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR2cR2d, en los que R2c y R2d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R2c y R2d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,
- en el que, cuando el sustituyente del sustituyente del heteroarilo o heterociclilo formado por R1 y R2 juntos es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, cicloalquiloxi C₃₋₈, aril alcoxi C₁₋₄, heteroaril alcoxi C₁₋₄, heterocicilil alcoxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₄, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi C₁₋₄, R2e, halógeno, OH, OR2e, OCOR2e, SH, SR2e, SCOR2e, NH₂, NO₂, NHR2e, NHSO₂NH₂, NHSO₂R2e, NR2eCOR2f, NHC(NH)NH₂, NR2eR2f, NHCOR2e, COR2e, CSR2e, CN, COOH, COOR2e, CONH₂, CONHOH, CONHR2e, CONHOR2e, C(NOH)NH₂, CONR2eR2f, SO₂R2e, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR2eR2f, en los que R2e y R2f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R2e y R2f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo;
- R5 junto con el C al que está unido, puede formar un grupo carbonilo con los dobles enlaces en la fórmula IIa reorganizados en consecuencia, o R5 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, R5a, halógeno, OH, OR5a, SH, SR5a, OCOR5a, SCOR5a, NH₂, NO₂, NHR5a, NHSO₂NH₂, NHSO₂R5a, NR5aCOR5b, NHCOR5a, NHC(NH)NH₂, NR5aR5b, COR5a, CSR5a, CN, COOH, COOR5a, CONH₂, CONHOH, CONHR5a, CONHOR5a, C(NOH)NH₂, CONR5aR5b, SO₂R5a, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR5aR5b, en los que R5a y R5b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R5a y R5b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,
- en el que, cuando R5 es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, R5c, alquilo C₁₋₆, OH, OR5c, OCOR5c, SH, SR5c, SCOR5c, NH₂, NO₂, NHR5c, NHSO₂NH₂, NHSO₂R5c, NR5cCOR5d, NHCOR5c, NHC(NH)NH₂, NR5cR5d, COR5c, CSR5c, CN, COOH, COOR5c, CONH₂, CONHOH, CONHR5c, CONHOR5c, C(NOH)NH₂, CONR5cR5d, SO₂R5c, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR5cR5d, en los que R5c y R5d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R5c y R5d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,
- en el que, cuando el sustituyente de R5 es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, cicloalquilo C₃₋₈ o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R5e, alquilo C₁₋₆, OH, OR5e, OCOR5e, SH, SR5e, SCOR5e, NH₂, NO₂, NHR5e, NHSO₂NH₂, NHSO₂R5e, NR5eCOR5f, NHCOR5e, NHC(NH)NH₂, NR5eR5f, COR5e, CSR5e, CN, COOH, COOR5e, CONH₂, CONHOH, CONHR5e, CONHOR5e, C(NOH)NH₂, CONR5eR5f, SO₂R5e, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR5eR5f, en los que R5e y R5f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R5e y R5f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo;
- R6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, R6a, halógeno, OH, OR6a, SH, SR6a, OCOR6a, SCOR6a, NH₂, NO₂, NHR6a, NHSO₂NH₂, NHSO₂R6a, NR6aCOR6b, NHCOR6a, NHC(NH)NH₂, NR6aR6b, COR6a, CSR6a, CN, COOH, COOR6a, CONH₂, CONHOH, CONHR6a, CONHOR6a, C(NOH)NH₂, CONR6aR6b, SO₂R6a, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR6aR6b, en los que R6a y R6b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R6a y R6b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo, en el que, cuando R6 es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de oxígeno, y cuando R6 es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, cicloalquilo C₃₋₈, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R6c, alquilo C₁₋₆, alquilino C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicilil alquilo C₁₋₆, aril alcoxi C₁₋₆, heteroaril alcoxi C₁₋₆, heterocicilil alcoxi C₁₋₆, OH, OR6c, OCOR6c, SH, SR6c, SCOR6c, NH₂, NO₂, NHR6c, NHSO₂NH₂, NHC(NH)NH₂, NHSO₂R6c, NR6cCOR6d, NHCOR6c, NR6cR6d, COR6c, CSR6c, CN, COOH, COOR6c, CONH₂, CONHR6c, CONHOR6c, CONHOH,

C(NOH)NH₂, CONR6cR6d, SO₂R6c, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR6cR6d, en los que R6c y R6d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R6c y R6d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo, en el que, cuando el sustituyente de R6 es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera

5 opcional, con uno o más átomos de oxígeno, o cuando el sustituyente de R6 es alquilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicliil alquilo C₁₋₆, aril alcoxi C₁₋₆, heteroaril alcoxi C₁₋₆, heterocicliil alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R6e, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, OH, OR6e, OCOR6e, SH, SR6e,

10 SCOR6e, NH₂, NO₂, NHR6e, NHSO₂NH₂, NHC(NH)NH₂, NHSO₂R6e, NR6eCOR6f, NHCOR6e, NR6eR6f, COR6e, CSR6e, CN, COOH, COOR6e, CONH₂, CONHOH, CONHR6e, CONHOR6e, C(NOH)NH₂, CONR6eR6f, SO₂R6e, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR6eR6f, en los que R6e y R6f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R6e y R6f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo; y

15 R8 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃₋₈, en el que cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, y acilo,

20 en el que cuando el sustituyente de R8 es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o acilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heteroarilo, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₁₋₆, y

25 en el que cuando el sustituyente de R8 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, o heterociclioxi, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, arilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno y haloalquilo C₁₋₆, y acilo.

En comparación con otros procedimientos para producir los intermedios de imidazol de fórmula IIa' y para producir las ureas de fórmula IIa, el procedimiento de la presente invención da a conocer un enfoque sorprendentemente

30 beneficioso para la producción de dichas ureas e imidazoles. La ruta es más directa que ciertos otros procedimientos y produce un rendimiento satisfactorio. Un procedimiento similar para la producción de imidazoles sustituidos se describe por Cao et al. (J. Chem. Res., 2011, 35, 600, ver anteriormente). Sin embargo, se descubrió que, para los compuestos que se prepararon según el procedimiento de la presente invención, el procedimiento de Cao no era eficaz.

35 En realizaciones particulares de este aspecto, el haluro de carbamoilo es un cloruro de carbamoilo. La preparación del cloruro de carbamoilo se puede conseguir, por ejemplo, utilizando un reactivo de fosgeno. En realizaciones, la oxidación del derivado de R5 y R6 puede utilizar un ácido inorgánico, tal como HX, en el que X es un átomo de halógeno. Por ejemplo, HCl o HBr. HBr puede ser preferente. Como disolvente y reactivo oxidante para esta etapa,

40 se puede utilizar DMSO.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los procedimientos de la presente invención son útiles para la preparación de compuestos que tienen actividad inhibidora de FAAH y que contienen grupos urea y, en particular, aquellos compuestos descritos en la Patente WO 2010/074588. Los compuestos de la Patente WO 2010/074588 se

45 pueden utilizar en una variedad de enfermedades o afecciones en las que está implicado el sistema endocannabinoide endógeno.

El término "alquilo C_{x-y}", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. De manera preferente, el grupo hidrocarburo es lineal. Los grupos alquilo C₁₋₂₀ y alquilo C₁₋₁₀ son, de manera preferente, alquilo C₁₋₆. El término "alquilo C_{x-y}" también se utiliza para referirse a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono y en el que un grupo metilo

50 terminal está adicionalmente sustituido, es decir, a fin de formar un grupo alquileno C_{x-y}.

El término "haloalquilo C_{x-y}", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆, tal como se ha definido en el presente documento, en el que, como mínimo, un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen fluoroetilo, trifluorometilo y trifluoroetilo.

60

El término "alquinilo C_{x-y}", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono y, como mínimo, un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, alquinilo C₁₋₆ se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquinilo C₁₋₆ se incluyen etinilo, metilbutinilo (por ejemplo, 3-metil-1-butinilo), 1,3-butadiinilo y 1,3,5-hexatriinilo.

65

El término “arilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico C_{6-12} , en el que, como mínimo, un anillo es aromático. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen fenilo, naftalenilo y tetrahidronaftalenilo.

El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en el presente documento se refiere, por ejemplo, a un anillo aromático monocíclico de 5-6 elementos o a un anillo aromático bicíclico de 8-10 elementos condensado, cuyo anillo monocíclico o bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Entre los ejemplos de dichos anillos aromáticos monocíclicos se incluyen tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, triazinilo, tetrazinilo y similares. Entre los ejemplos de dichos anillos aromáticos bicíclicos se incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo e imidazopiridilo.

El término “heteroarilo sustituido con uno o más átomos de oxígeno” se refiere a un anillo heteroarilo que tiene uno o más átomos de oxígeno unidos al anillo. Esto no significa que el anillo heteroarilo contiene uno o más átomos de oxígeno como átomos de anillo, aunque, en algunas realizaciones, éste puede ser el caso. De manera preferente, el uno o más átomos de oxígeno están unidos a un heteroátomo de nitrógeno en el anillo heteroarilo. Un heteroarilo sustituido con un átomo de oxígeno puede contener un N-óxido. Un ejemplo de un heteroarilo sustituido con uno o más átomos de oxígeno es 1-oxidopiridilo, en el que se oxida el nitrógeno piridilo.

El término “heterociclilo” se refiere, por ejemplo, a un anillo monocíclico de 3-8 elementos (de manera preferente, 4-8 y, de manera más preferente, de 4-7) o a un anillo bicíclico condensado de 8-12 elementos que puede estar saturado o parcialmente insaturado, cuyo anillo monocíclico o bicíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, silicio o azufre. Entre los ejemplos de dichos anillos monocíclicos se incluyen oxaziridinilo, oxiranilo, dioxiranilo, aziridinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, tiazolidínilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, dioxanilo, oxatíolanilo, oxatíenilo, ditíenilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, diazepanilo y azepanilo. Entre los ejemplos de dichos anillos bicíclicos se incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzopiranilo, quinuclidínilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 4-(benzo[d][1,3] dioxol-5-ilmetil)piperazin 1-ilo, y, tetrahidroisoquinolinilo.

El término “heterociclilo sustituido con uno o más átomos de oxígeno” se refiere a un anillo heterociclilo que tiene uno o más átomos de oxígeno unidos al anillo. Esto no significa que el anillo heterociclilo contiene uno o más átomos de oxígeno como átomos de anillo, aunque, en algunas realizaciones, éste puede ser el caso. De manera preferente, el uno o más átomos de oxígeno están unidos a un heteroátomo, tal como nitrógeno o azufre, en el anillo heterociclilo. Un ejemplo de un heterociclilo sustituido con uno o más átomos de oxígeno es 1,1-dioxido-1,3-tiazolidínilo.

Los términos “anillo bicíclico” y “condensado” en el contexto de un anillo bicíclico se refieren, en relación con este aspecto, a dos anillos que están unidos entre sí a través de un enlace entre dos átomos (por ejemplo, naftaleno), a través de una secuencia de átomos que forman un puente (por ejemplo, quinuclidina) o juntos en un solo átomo para formar un compuesto espiro (por ejemplo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro [4.5] decano y *N*,3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro [5.5] undecan-9-ilo).

El término “cicloalquilo C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado de x a y átomos de carbono, que pueden ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-10} se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-10} se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo.

El término “aril alquilo C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a un alquilo C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, aril alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo arilo unido a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos aril alquilo C_{1-6} se incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo y fenilhexilo.

Los términos “heteroaril alquilo C_{x-y} ”, “heterociclil alquilo C_{x-y} ” y “cicloalquil alquilo C_{x-y} ”, tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo C_{x-y} , tal como se han definido anteriormente, unido a un alquilo C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente.

El término “alcoxi C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo C_{x-y} , en el que alquilo C_{x-y} es tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

El término “aril alcoxi C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a un alcoxi C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, aril alcoxi C_{1-6} se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

- 5 El término “heteroaril alcoxi C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a un alcoxi C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, heteroaril alcoxi C_{1-6} se refiere a un grupo heteroarilo unido a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 El término “heterociclil alcoxi C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo, tal como se ha definido anteriormente, unido a un alcoxi C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, heterociclil alcoxi C_{1-6} se refiere a un grupo heterociclilo unido a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- 15 El término “cicloalquil C_{x-y} alquilo C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente, unido a un alcoxi C_{x-y} , tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, cicloalquil C_{1-6} alcoxi C_{1-6} se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono unido a un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- 20 El término “ariloxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo -O-arilo. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen fenoxi. Los términos “heteroariloxi” y “heterocicliloxi”, tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo -O-heteroarilo y a un grupo -O-heterociclilo, respectivamente. El término “cicloalquiloxi C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un -O-cicloalquilo C_{x-y} .
- 25 El término “halógeno”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, a menos que se especifique lo contrario.

El término “alquilamino C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo amina secundaria (-NH(R)) del que el grupo R se selecciona entre un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilamino C_{x-y} se incluyen metilamino, etilamino y propilamino.

- 30 El término “dialquilamino C_{x-y} ”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo amina terciaria (-NR(R*)) del que los grupos R y R* se seleccionan cada uno, de manera independiente, entre un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos dialquilamino C_{x-y} se incluyen dimetilamino, metiletilamino y dietilamino.

- 40 El término “alquilo C_{1-6} sustituido” se utiliza en el presente documento con referencia a la identidad de los diversos grupos identificados como R (por ejemplo, en la frase “en la que R1e y R1f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo”) significa que el grupo R en particular (por ejemplo, R1a, R2c, R5e, etc.) puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre R', halógeno, OH, OR', SH, SR', OCOR', SCOR', NH₂, NO₂, NHR', NHSO₂NH₂, NHSO₂R', NR'COR', NHC(NH)NH₂, NHCOR', NR'R", COR', CSR', CN, COOH, COOR', CONH₂, CONHOH, CONHR', CONR'R", CONHOR', C(NOH)NH₂, SO₂R', SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR'R", en los que R' y R" se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R' y R", junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo.

El término “acilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado entre:

- 50 (1) formilo (es decir -CHO);
 (2) alquil C_{1-6} carboniloxi;
 (3) alquil C_{1-6} carbonilo;
 (4) aril C_{6-10} carbonilo;
 (5) carboxilo (es decir, -CO₂H);
 55 (6) alquil C_{1-6} carbamoilo;
 (7) carbamoilo (es decir, -CONH₂); y
 (8) alcoxi C_{1-6} carbonilo.

- 60 El término “alquil C_{x-y} carboniloxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, en el que alquilo C_{x-y} es, tal como se ha definido en el presente documento, y, como mínimo, un grupo metileno (es decir -CH₂-) esta sustituido con un grupo éster (por ejemplo, -CO₂-). Entre los ejemplos de grupos alquil C_{1-6} carboniloxi se incluyen etanoato, propanoato, butanoato, pentanoato y hexanoato.

- 65 El término “alquil C_{x-y} carbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, en el que alquilo C_{x-y} es, tal como se ha definido en el presente documento, y, como mínimo, un grupo metileno (es decir -CH₂-) está sustituido con un grupo carbonilo (es decir, >C=O). Entre los ejemplos de grupos alquil

C₁₋₆ carbonilo se incluyen metilcarbonilo, etil-1-carbonilo, etil-2-carbonilo, propil-1-carbonilo, propil-2-carbonilo, propil-3-carbonilo, isopropilcarbonilo, butil-1-carbonilo, butil-2-carbonilo, butil-3-carbonilo, butil-4-carbonilo, isobutilcarbonilo, butil terciario carbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

- 5 El término “aril C_{x-y} carboniloxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, en el que arilo C_{x-y} es tal como se ha definido en el presente documento, unido covalentemente, como mínimo, a un grupo carbonilo (es decir, >C=O). Entre los ejemplos de grupos aril C₆₋₁₀ carbonilo se incluyen benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.
- 10 El término “alquil C_{x-y} carbamoílo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, en el que alquilo C_{x-y} es tal como se ha definido en el presente documento, y, como mínimo, un grupo metileno (es decir -CH₂-) está sustituido con un grupo amida (por ejemplo, -C(O)NR-, en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo heterociclilo de 5 o 6 elementos, un grupo heteroarilo de 5 o 6 elementos, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 elementos, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo arilo C₆₋₁₄, de manera preferente, un átomo de hidrógeno). Entre los ejemplos de grupos alquil C₁₋₆ carbamoílo se incluyen etil carbamoílo, propil carbamoílo, butil carbamoílo, terc-butil carbamoílo, pentil carbamoílo y hexil carbamoílo.

El término “alcoxi C_{x-y} carbonilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, en el que alquilo C_{x-y} es tal como se ha definido en el presente documento, y, como mínimo un grupo metileno (es decir -CH₂-) está sustituido con un grupo éster (por ejemplo, -OC(O)-). Entre los ejemplos de grupos alquil C₁₋₆ carbonilo se incluyen etil oxicarbonilo, propil oxicarbonilo, butil oxicarbonilo, pentil oxicarbonilo y hexil oxicarbonilo.

En una realización preferente, el grupo acilo se selecciona entre:

- 25 (1) formilo (es decir -CHO);
 (2) alquil C₁₋₆ carboniloxi sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, y arilo;
 (3) alquil C₁₋₆ carbonilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, y arilo;
 30 (4) aril C₆₋₁₀ carbonilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;
 (5) carboxilo (es decir, CO₂H);
 (6) alquil C₁₋₆ carbamoílo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo y arilo;
 35 (7) carbamoílo; y
 (8) alcoxi C₁₋₆ carbonilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo y arilo.

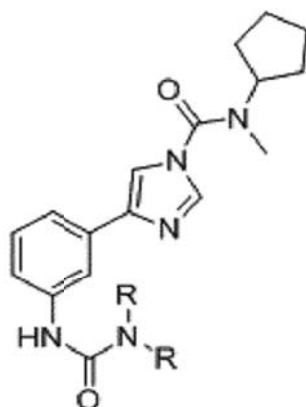
- 40 En una realización preferente de la presente invención, R1 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄. De manera más preferente, R1 se selecciona entre H, metilo y etilo.

En otra realización preferente, R2 se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicil alquilo C₁₋₆ y cicloalquil C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. De manera preferente, R2 se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃₋₁₀, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido.

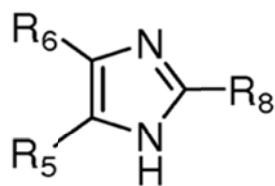
En un aspecto particularmente preferente, R2 se selecciona entre heterociclilo totalmente saturado y cicloalquilo C₅₋₈, cada uno de los cuales es monocíclico y puede estar sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R2 puede ser un ciclopentilo no sustituido o un ciclohexilo no sustituido, o un heterociclilo totalmente saturado, en el que el anillo heterociclilo contiene un único heteroátomo, tal como nitrógeno u oxígeno. Cuando R2 es heterociclilo, de manera preferente, es un heterociclilo de seis elementos y el heteroátomo en dicho grupo heterociclilo está en la posición 4 con relación a la posición de unión del grupo heterociclilo R2 al nitrógeno de la urea. En este caso, el heteroátomo es, de manera preferente, un heteroátomo de nitrógeno que está sustituido con un grupo seleccionado entre CN, CONH₂, C(NO₂)NH₂, SO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂-arilo, CO-heteroarilo, CO-alquilo C₁₋₄, COO-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, aril alquilo C₁₋₃, heteroaril alquilo C₁₋₃, heterocicil alquilo C₁₋₃, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido, de manera opcional, con OH, CN, COOH, el SO₂-arilo puede estar sustituido, de manera opcional, con un alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄, el CO-heteroarilo puede estar sustituido, de manera opcional, con un heteroarilo o halógeno, el heteroaril alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido, de manera opcional, con COO-alquilo C₁₋₃ y el heteroarilo puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más halógenos. De manera más preferente, el heteroátomo de nitrógeno está sustituido con fenil alquilo C₁₋₃.

En una realización más preferente, R6 se selecciona entre arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Cuando R6 es un arilo sustituido, dicho arilo está sustituido, de manera preferente, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R6a, OH, OR6a, NH₂, NO₂, NHC(NH)NH₂, NHR6a, NR6aR6b, C(NO₂)NH₂, COR6a, COOH, COOR6a, CONH₂, CONHOH, SO₂R6a,

- SO₂NR_{6a}R_{6b}, en los que R_{6a} y R_{6b} se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, en el que, cuando el sustituyente de R₆ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre OR_{6c}, OH, y CONH₂, en los que R_{6c} y R_{6d} se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, y en el que, cuando el sustituyente de R₆ es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de oxígeno.
- De manera más preferente, R₆ es un arilo sustituido que está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, CONH₂, C(NO₂)NH₂, CONHOH, SO₂-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y arilo, en el que el heterociclilo puede estar sustituido, de manera opcional, con un átomo de oxígeno y el arilo puede estar sustituido, de manera opcional, con CONH₂.
- En una realización alternativa preferente, R₆ es un heterociclilo que está sustituido con un átomo de oxígeno.
- En otra realización alternativa preferente, R₆ es un heteroarilo monocíclico que está sustituido con un átomo de oxígeno.
- En otra realización preferente de la presente invención, R₅ es hidrógeno.
- En una realización más preferente de la presente invención, R₈ es hidrógeno o un grupo seleccionado entre:
- alquilo C₁₋₆ sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆ sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₁₋₆;
- arilo sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, acilo y arilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y acilo;
- heteroarilo sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, acilo y alquilo C₁₋₆ sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre heterociclilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido, de manera opcional, adicionalmente, con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆ y heteroaril haloalquilo C₁₋₆;
- heterociclilo sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y acilo; y
- cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y acilo.
- De manera más preferente, R₈ es hidrógeno, es decir, el aldehído R₈CHO utilizado es formaldehído.
- En un segundo aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



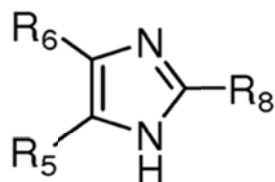
- en la que cada R se selecciona, de manera independiente, entre H, alquilo C₁₋₁₈, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₈, o una sal farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento la reacción de un intermedio de imidazolilo de fórmula IIa',



Fórmula IIa'

con un haluro de carbamoilo de la fórmula: $R_1R_2NC(=O)Hal$, en la que Hal representa Cl, F, I o Br, en la que el intermedio de fórmula IIa' se prepara mediante oxidación del derivado de R5 y R6, $R_6-C(=O)CH_2R_5$ para formar un intermedio de glioxal $R_6-C(=O)(C=O)R_5$, que se somete a tratamiento con hidróxido de amonio y un aldehído R_8CHO para proporcionar el intermedio de fórmula IIa', en la que R6 es NH_2CONH -fenilo, o un nitrofenilo, aminofenilo o un precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que puede someterse a la conversión en un grupo NH_2CONH -fenilo después de la formación de urea, y R5 es H, R8 es H, R1 es metilo y R2 es ciclopentilo.

Según un tercer aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para preparar un intermedio de imidazolilo de fórmula IIa':



Fórmula IIa'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la oxidación del derivado de R5 y R6, $R_6-C(=O)CH_2R_5$, para formar un intermedio de glioxal $R_6-C(=O)(C=O)R_5$, que se somete a tratamiento con hidróxido de amonio y un aldehído R_8CHO para proporcionar el intermedio de fórmula IIa', en la que R5, R6 y R8 son tal como se han definido anteriormente en relación con el primer aspecto, o R5 es H y R6 es NH_2CONH -fenilo, o un nitrofenilo, aminofenilo o precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que puede someterse a la conversión en el grupo NH_2CONH -fenilo, y en la que, cuando el intermedio de fórmula IIa' es 4-(3-piridil)imidazol, el intermedio de fórmula IIa' no se extrae de la mezcla de reacción utilizando diclorometano.

El procedimiento del tercer aspecto es útil para la obtención de los intermedios de fórmula IIa'. Un procedimiento para obtener un producto intermedio de este tipo ha sido descrito por Cao et al. (ver anteriormente). Sin embargo, se ha encontrado que, para la extracción de otros de dichos intermedios a partir de la mezcla de reacción, el DCM no es un disolvente eficaz. De este modo, en ciertas realizaciones del primer y segundo aspectos, se ha encontrado que un disolvente que comprende butanol, de manera preferente, 1-butanol, es un disolvente de extracción útil. En otras realizaciones, los medios acuosos en la mezcla de reacción se pueden evaporar, y el material restante se puede disolver en un disolvente adecuado para el procesamiento posterior.

Las realizaciones particulares relevantes descritas anteriormente en relación con el primer aspecto también se pueden aplicar, según proceda, con el tercer aspecto. De este modo, en el caso de la preparación del compuesto de fórmula A, R6 es NH_2CONH -fenilo, o el nitrofenilo, aminofenilo o precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que se somete a la conversión en el grupo NH_2CONH -fenilo después de la formación de urea, y R5 es H, R1 es metilo y R2 es ciclopentilo.

En particular, R5 es, de manera preferente, hidrógeno, y/o R6 se selecciona, de manera preferente, entre arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos para R6 anteriormente en relación con el primer aspecto o con NH_2CONH -. Adicionalmente o como alternativa, R8 es, de manera preferente, hidrógeno.

En una realización del tercer aspecto, el intermedio resultante de fórmula IIa' se hace reaccionar con un haluro de carbamoilo $R_1R_2NC(=O)Hal$ para formar una urea de fórmula IIa o de fórmula A, tal como se describen en el primer y segundo aspectos.

Según un cuarto aspecto de la presente invención, se da a conocer un compuesto que tiene la fórmula $R_6(C=O)(C=O)R_5$, en la que R5 es H y R6 es *meta*- NH_2CONH -fenilo o *meta*-aminofenilo.

Según un quinto aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de un compuesto de urea sustituida de fórmula A, tal como se ha descrito anteriormente en el segundo aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento la reacción de un intermedio de fórmula IIa', tal como se ha definido anteriormente en el segundo aspecto, con un haluro de carbamoilo de la fórmula: $R_1R_2NC(=O)Hal$, en un disolvente que consiste esencialmente en piridina, en el que R_6 es NH_2CONH -fenilo, o un nitrofenilo, aminofenilo o precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que se somete a la conversión en el grupo NH_2CONH -fenilo después de la formación de urea, y R_5 es H, R_8 es H, R_1 es metilo y R_2 es ciclopentilo, y en el que Hal representa Cl, F, I o Br.

Mediante la utilización de piridina como disolvente para la reacción de formación de urea en la producción del compuesto de fórmula A, se puede conseguir una mejora en el rendimiento (potencialmente mayor que el 90 %). El disolvente utilizado para la reacción del intermedio de fórmula IIa' con el haluro de carbamoilo consiste esencialmente en piridina. En el contexto de la presente invención, "consiste esencialmente en piridina" significa que el disolvente utilizado para la reacción comprende, como mínimo, el 10 % v/v de piridina junto con otros disolventes, de manera preferente, miscibles. Dichos otros disolventes pueden comprender, por ejemplo, diclorometano o dimetilformamida. En ciertas realizaciones, el disolvente comprende, como mínimo, el 20 %, como mínimo, el 25 %, como mínimo, el 30 %, como mínimo, el 40 %, como mínimo, el 50 %, como mínimo, el 60 %, como mínimo, el 70 %, como mínimo, el 75 %, como mínimo, el 80 % o como mínimo, el 90 % v/v de piridina. Permitir que el disolvente de reacción contenga otros disolventes significa que una o ambas de las especies que reaccionan pueden introducirse en un disolvente distinto a piridina, a condición de que el disolvente utilizado para la reacción contenga suficiente piridina para producir una mejora en el rendimiento, tal como se demuestra mediante el procedimiento descrito en el presente documento. Cuanto mayor sea el contenido de piridina en el disolvente, sin embargo, mayor será la mejora en el rendimiento. La pureza de la urea producida también puede mejorar mediante el disolvente de piridina.

En una realización del quinto aspecto, la mezcla de productos después de la formación de urea se puede tratar adicionalmente con agua. De esta manera, puede simplificarse el procedimiento de aislamiento del producto, ya que se ha encontrado que la adición de agua promueve la precipitación del producto a partir de la mezcla de productos en bruto. Además, esto significa que se pueden evitar la eliminación de grandes volúmenes de piridina y el intercambio posterior de disolventes (por ejemplo, con heptanos).

En otra realización del quinto aspecto, la mezcla de productos después de la formación de urea se puede tratar adicionalmente con un alcano C_{5-10} o mezclas del mismo, de manera preferente, un alcano C_{5-8} o mezclas del mismo. Por ejemplo, se pueden utilizar el alcano C_{5-10} o mezclas del mismo como disolvente en un procedimiento de extracción para purificar y aislar el compuesto de fórmula A. En particular, se ha encontrado, de manera sorprendente, que un antidisolvente que comprende heptano es especialmente ventajoso en dicho tratamiento y conduce a un rendimiento mejorado del producto deseado.

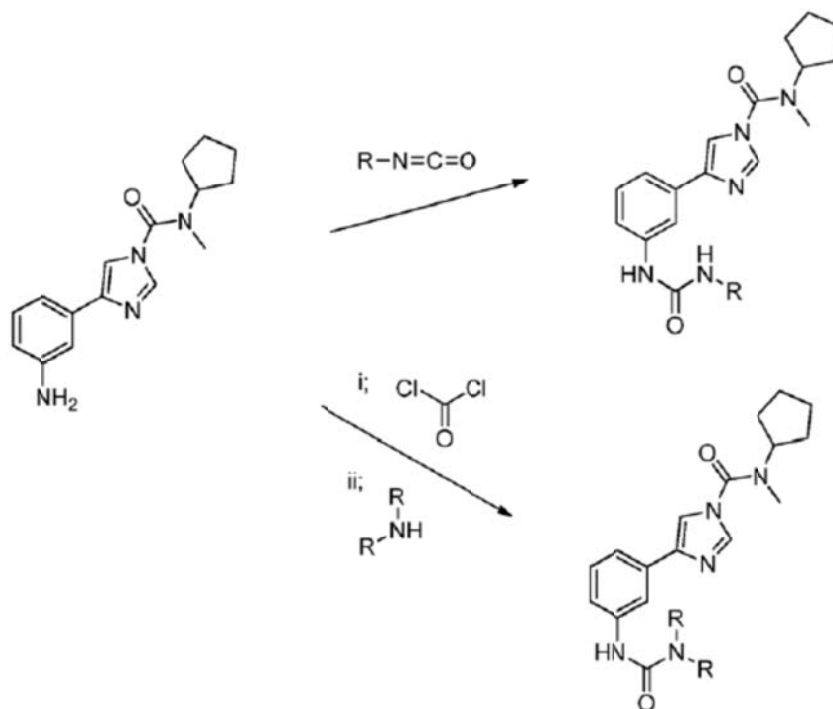
En este contexto, el término "alcano C_{5-10} " se refiere a alcanos lineales o ramificados que tienen de 5 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "heptano" incluye n-heptano y cualquiera de los isómeros estructurales del mismo, tales como isoheptano (2-metilhexano), 3-metilhexano, 2,2-dimetilpentano, 3-etilpentano, 2,2,3-trimetilbutano, etc.

En realizaciones del quinto aspecto, el producto de urea se somete a la conversión de R_6 , en caso necesario, en el grupo NH_2CONH -fenilo del compuesto de fórmula A.

Entre las "sales farmacéuticamente aceptables" de compuestos preparados mediante la presente invención se incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos. Las sales con ácidos pueden utilizarse, en particular, en algunos casos. Entre las sales de ejemplo se incluyen la sal de clorhidrato, la sal de acetato, la sal de trifluoroacetato, la sal de metanosulfonato, la sal de 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato, la sal de (2R, 3R)-2,3-dihidroxisuccinato, la sal de fosfato, la sal de sulfato, la sal de benzoato, la sal de 2-hidroxi-benzoato, la sal de S-(+)-mandelato, la sal de S-(-)-malato, la sal de S-(-)-piroglutamato, la sal de piruvato, la sal de p-toluenosulfonato, la sal de 1-R-(-)-alcanforsulfonato, la sal de fumarato y la sal de oxalato. El compuesto preparado mediante la presente invención puede estar en forma de solvato (por ejemplo, hidrato) o no solvato (por ejemplo, no hidrato). Cuando están en forma de solvato, los disolventes adicionales pueden ser alcoholes, tales como 2-propanol.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la presente invención son derivados en los que uno o más grupos carboxilo (es decir, $-C(O)OH$) de dichos compuestos se modifican mediante reacción con un resto alcohólico $U-OH$ con el fin de obtener grupos $-C(O)OU$, en los que U puede ser alquilo C_{1-18} (por ejemplo, alquilo C_{1-6}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} o combinaciones de los mismos.

La presente invención se puede utilizar para preparar derivados farmacéuticamente aceptables. "Derivados farmacéuticamente aceptables" del compuesto de la fórmula A preparados mediante la presente invención son derivados en los que uno o más grupos del compuesto se modifican mediante reacción con otra molécula. Por ejemplo, los derivados del compuesto de fórmula A incluyen la modificación del grupo NH_2 , tal como se muestra en el siguiente esquema.



Por ejemplo, entre los derivados se incluyen productos de reacción del grupo NH_2 de 4-(3-aminofenil)-N-ciclopentil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida con isocianato $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ (ver R. G. Arnold, J.A. Nelson, J. J. Verbanc: Recent Advances in Isocyanate Chemistry Chemical Reviews, 57(1), 47-76, 1957 y las referencias en el mismo) para formar el derivado $\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{NHR}$ o con $\text{Cl}-(\text{C}=\text{O})-\text{Cl}$ y NHR_2 (ver H. Babad, A. G. Zeiler: Chemistry of Phosgene Chemical Reviews, 73(1), 75-91, 1973 y las referencias en el mismo) para formar $\text{NH}-(\text{CO})-\text{NR}_2$, en la que R puede ser alquilo C_{1-18} (por ejemplo, alquilo C_{1-6}), arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} o combinaciones de los mismos. Los derivados farmacéuticamente aceptables se pueden producir de cualquier forma adecuada y los procedimientos para su producción serían evidentes para un experto en la materia basándose en los principios bien conocidos en química orgánica y medicinal (por ejemplo, se dan a conocer procedimientos adecuados en Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, quinta edición, Longman, 1989).

Los procedimientos generales para la preparación de sales, ésteres y derivados son bien conocidos por el experto en la materia. La aceptabilidad farmacéutica de sales, ésteres y derivados dependerá de una variedad de factores, que incluyen las características de procesamiento de la formulación y el comportamiento *in vivo*, y que el experto fácilmente será capaz de evaluar dichos factores teniendo en cuenta la presente divulgación.

Cuando los compuestos preparados mediante la presente invención pueden existir como formas tautómeras alternativas (por ejemplo ceto/enol, amida/ácido imídico), la presente invención se refiere a los tautómeros individuales de forma aislada, y a las mezclas de los tautómeros en todas las proporciones.

Las realizaciones particulares relevantes descritas anteriormente en relación con el primer a cuarto aspectos también se pueden aplicar, según proceda, al quinto aspecto.

También se describe en el presente documento un procedimiento para la síntesis de clorhidrato de N-metilciclopentilamina, comprendiendo el procedimiento la reacción de ciclopentilamina con un cloroformiato, llevado a cabo en 2-metiltetrahidrofurano como disolvente, a fin de formar un ciclopentilcarbamato, seguido de la reducción del ciclopentilcarbamato y la acidificación con HCl al clorhidrato de N-metilciclopentilamina.

Este procedimiento se puede utilizar para producir de manera eficaz clorhidrato de N-metilciclopentilamina, un intermedio clave en la preparación del compuesto de fórmula A. Aunque dicho intermedio se puede preparar mediante otros medios (por ejemplo, aminación reductora), el presente procedimiento proporciona un alto rendimiento y un producto de buena calidad.

De manera sorprendente, se ha encontrado que la utilización de 2-metiltetrahidrofurano como disolvente en la etapa de formación de ciclopentilcarbamato conduce a un rendimiento mejorado. La utilización de 2-metiltetrahidrofurano también evita la necesidad de utilizar metil terc-butil éter en el procedimiento de tratamiento final.

La formación de ciclopentilcarbamato puede llevarse a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, NaOH (por

ejemplo, 3 M). El cloroformiato utilizado para esta etapa puede ser, por ejemplo, C₁₋₄, tal como etilo, cloroformiato. La etapa de reducción puede llevarse a cabo utilizando hidruro de litio y aluminio (LAH), en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. Como tal, el procedimiento de dos etapas puede reducirse ventajosamente a un único procedimiento, sin necesidad de purificación del producto de ciclopentilcarbamato.

Además, se ha encontrado que este procedimiento es eficaz incluso cuando se utiliza una cantidad reducida de hidruro de litio y aluminio. En particular, es preferente utilizar de 1,5 a 4 equivalentes de hidruro de litio y aluminio, de manera más preferente, de 2 a 3 equivalentes, de la manera más preferente, aproximadamente 2,5 equivalentes.

Para el aislamiento del producto, es conveniente añadir HCl (por ejemplo, concentrado) al fin de formar la sal de HCl de N-metilciclopentilamina. Además, el sistema de disolventes utilizado para el aislamiento es, de manera preferente, diclorometano/metil terc-butil éter.

El clorhidrato de N-metilciclopentilamina producido, según este procedimiento, se puede utilizar posteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula A utilizando cualquiera de los procedimientos para la preparación del compuesto descrito en el presente documento.

La presente invención se describirá a continuación en más detalle a modo de ejemplo solamente:

1. Metodologías sintéticas

Los procedimientos utilizados para la síntesis de los compuestos descritos se ilustran mediante los siguientes esquemas. Todos los compuestos e intermedios se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN). Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante procedimientos obvios para un experto en la materia.

Abreviaturas:

NMT ("Not More Than") = no más de

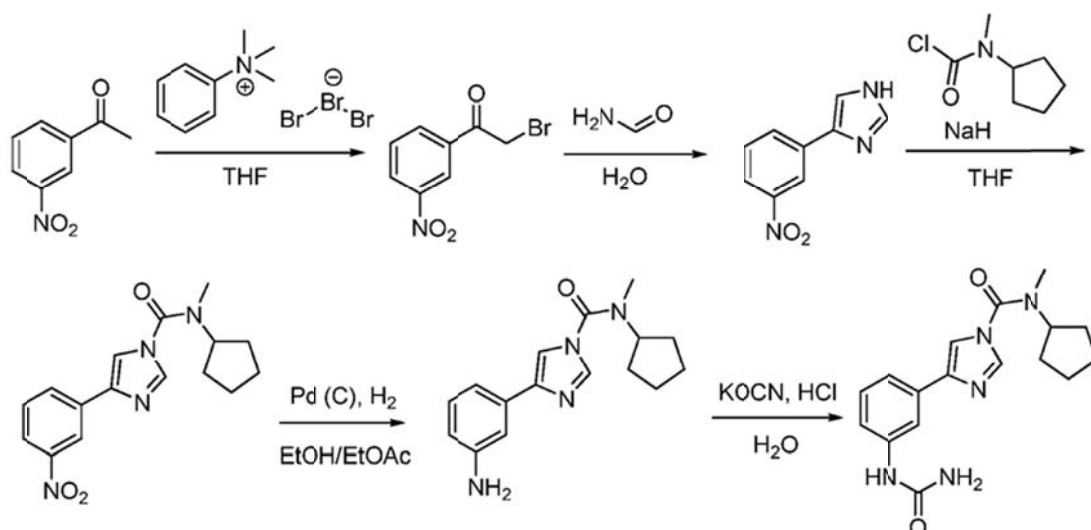
NLT ("Not Less Than") = no menos de

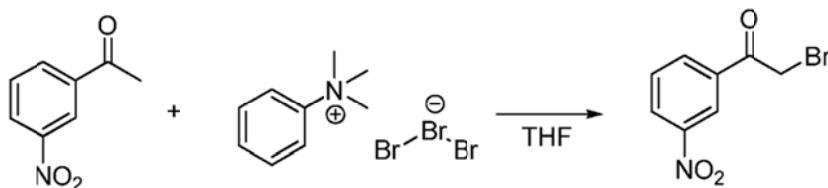
LOD ("Loss On Drying") pérdida por secado

SM ("Starting Material") = material de partida

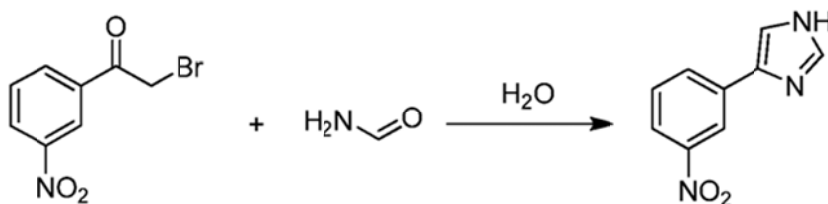
La temperatura ambiente en los siguientes esquemas significa la temperatura que varía de 20 °C a 25 °C.

2. Esquema general para la síntesis de N-ciclopentil-N-metil-4-(3-ureidofenil)-1H-imidazol-1-carboxamida (compuesto de fórmula A) – comparativo

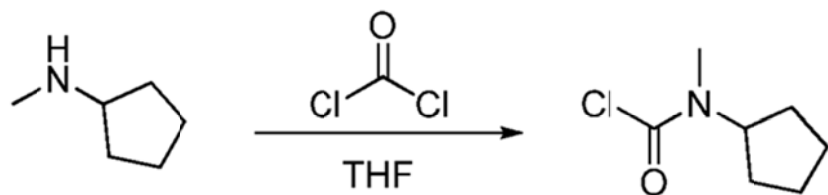


3-Bromo-1-(3-nitrofenil)etanona

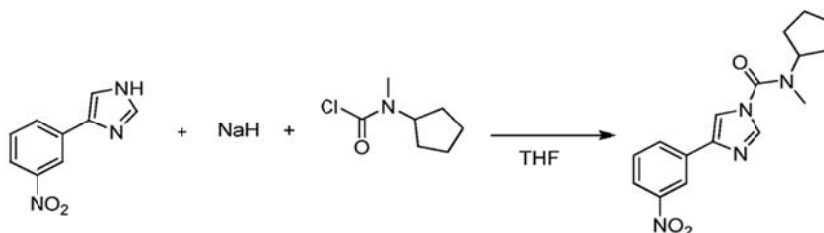
- 5 Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (50,1 g, 133 mmol) en THF (200 ml) a una solución agitada de 1-(3-nitrofenil)etanona (20 g, 121 mmol) en THF (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión blanca se filtró y la torta del filtro se lavó con THF, el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. A continuación, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo que solidificó en un sólido amarillo. El sólido se recrystalizó en isopropanol y el producto final se aisló como un sólido de color blanquecino. 2-Bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (20,5 g, 70 % de rendimiento).
 10 (¹H, 600 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ_H: 8,83 (1H, t, J = 2 Hz), 8,49 (1H, ddd, J = 1,0, 2,3, 8,2 Hz), 8,34 (1H, ddd, J = 1,0, 1,7, 7,8 Hz), 7,75 (1H, t, J = 8,1 Hz), 4,49 (2H, s).
 15 (¹³C, 150 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ_C: 189,3, 148,5, 135,1, 134,4, 130,2, 128,1, 123,8, 29,9. Punto de fusión (pf): 90-91 °C.

4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol

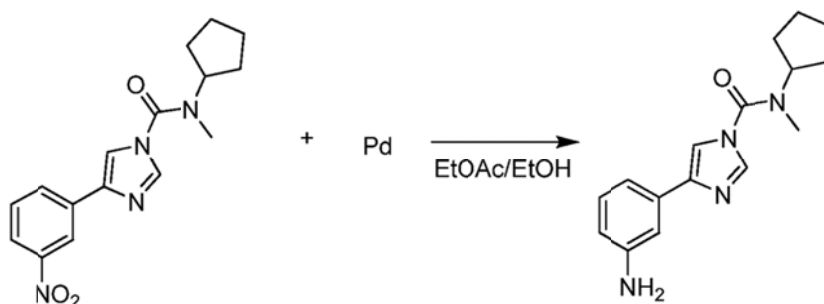
- 20 Se añadió agua (8 ml) a una suspensión agitada de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (57,1 g, 234 mmol) y formamida (116 ml, 2,9 mol). La mezcla se dejó en agitación a 140 °C durante 5 horas. El residuo marrón se vertió en 300 ml de agua y el precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con una solución de HCl 1M. El filtrado se basificó con NaOH al 50 % y el precipitado amarillo resultante se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó y, a continuación, se recrystalizó en isopropanol. 4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (7,05 g, 44 % de rendimiento).
 25 (¹H, 600 MHz, 20 °C, DMSO) δ_H: 12,37 (1H, s, ancho), 8,58 (1H, mt, J = 2,0 Hz), 8,21 (1H, ddd, J = 1,0, 1,6, 7,8 Hz), 8,02 (1H, ddd, J = 1,0, 2,5, 8,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 1,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 1,1 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,1 Hz).
 30 (¹³C, 150 MHz, 20 °C, DMSO) δ_C: 148,4, 137,9, 136,8, 136,6, 130,5, 130,0, 120,5, 118,3, 114,6.
 Punto de fusión: 221 °C (grados).

Cloruro de ciclopentil(metil)carbámico

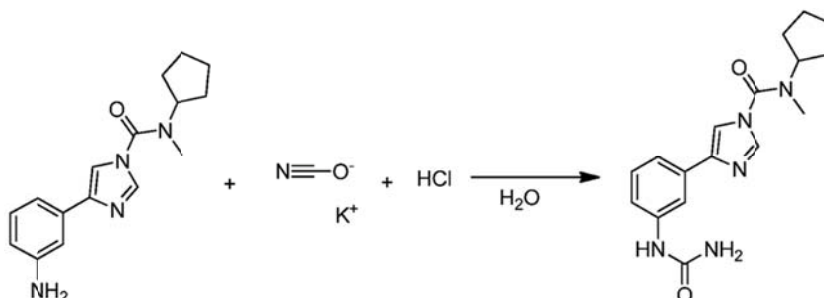
- 35 Se añadió gota a gota una solución de N-metilciclopentilamina (10 g, 101 mmol) en THF (126 ml) a fosgeno (63,7 ml, 121 mmol) a 0 °C para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en hielo. La capa orgánica se diluyó con EtOAc, se separó, se lavó con HCl 1 M, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar un aceite móvil claro. Cloruro de ciclopentil(metil)carbámico (13,1 g, rendimiento del 80 %).
 40 (¹H, 600 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ_H: 4,65 (1H, m), 3,0, 2,93 (3H, 2 singletes), 1,92 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,59 (4H, m).
 (¹³C, 150 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ_C: 149,7, 149,3, 61,1, 59,5, 33,1, 31,1, 28,8, 28,5, 24,0.

***N*-ciclopentil-*N*-metil-4-(3-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida**

- 5 Se añadió hidruro de sodio en porciones (5,1 g, 127 mmol) a una suspensión agitada de 4-(3-nitrofenil)-1*H*-imidazol (20 g, 106 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C. La suspensión amarilla se convirtió en una suspensión de color rojo oscuro. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir una solución de cloruro de ciclopentil(metil)carbámico (25,6 g, 159 mmol) en THF (26 ml). A continuación, se dejó agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a 0 °C y se evaporó el THF. El residuo orgánico se extrajo con DCM, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar un sólido beige. El sólido se trituró con isopropanol. *N*-ciclopentil-*N*-metil-4-(3-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (25,18 g, 76 % de rendimiento).
- 10 (¹H, 600 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ_H: 8,63 (1H, mt, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, ddd, J = 1,0, 1,6, 7,8 Hz), 8,14 (1H, ddd, J = 1,0, 2,3, 8,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8,1 Hz), 4,45 (1H, m), 3,03 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,66 (2H, m).
- 15 (¹³C, 150 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ_C: 151,3, 148,7, 140,1, 137,3, 134,9, 130,9, 129,7, 122,1, 119,9, 114,6, 59,4, 31,3, 28,9, 24,4.
- Punto de fusión: 121-122 °C.

4-(3-aminofenil)-*N*-ciclopentil-*N*-metil-1*H*-imidazol-1-carboxamida

- 25 Se añadió una mezcla de acetato de etilo (160 ml) y EtOH (160 ml) a Pd/C húmedo (0,846 g, 0,795 mmol) en una atmósfera de argón. A ésta se añadió en porciones *N*-ciclopentil-*N*-metil-4-(3-nitrofenil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (5 g, 15,91 mmol) y la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se lavó abundantemente con argón y se filtró a través de celite y el celite se lavó con DCM. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite claro que solidificó en un sólido incoloro. El sólido se recrystalizó en isopropanol. 4-(3-aminofenil)-*N*-ciclopentil-*N*-metil-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3,62 g, 80 % de rendimiento).
- 30 (¹H, 600 MHz, 20 °C, DMSO) δ_H: 8,06 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,0 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,98 (1H, md, J = 7,7 Hz), 6,45 (1H, ddd, J = 1,2, 2,3, 7,7 Hz), 5,07 (2H, s), 4,37 (1H, m), 2,92 (3H, s), 1,87 (2H, m), 1,68 (4H, m), 1,53 (2H, m).
- 35 (¹³C, 150 MHz, 20 °C, DMSO) δ_C: 151,2, 148,8, 141,4, 137,3, 133,8, 129,0, 113,7, 112,9, 112,8, 110,4, 58,4, 31,2, 28,2, 24,0.
- Punto de fusión: 108-109 °C.

N-ciclopentil-N-metil-4-(3-ureidofenil)-1H-imidazol-1-carboxamida (compuesto de fórmula A)

5 Se añadió en porciones cianato de potasio (0,445 g, 5,49 mmol) a una solución agitada de 4-(3-aminofenil)-N-ciclopentil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (1,3 g, 4,57 mmol) en una mezcla de cloruro de hidrógeno 2 N (2,286 ml, 4,57 mmol) en agua (4 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió cianato de potasio (0,220 g, 2,74 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante otra noche. Se añadió agua y la capa orgánica se diluyó con una mezcla de DCM/isop 7:3. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de HCl 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar una espuma incolora. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, DCM/MeOH 5 %, 10 %) y se aisló como un sólido incoloro. El sólido se recrystalizó en EtOH a 0 °C. N-ciclopentil-N-metil-4-(3-ureidofenil)-1H-imidazol-1-carboxamida (0,403 g, 26 % de rendimiento).

15 Los compuestos de la presente invención anterior se caracterizaron mediante el punto de fusión y RMN, tal como se detalla a continuación. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DPX400 con un disolvente utilizado como patrón interno. Se registraron los espectros de ¹³C a 100 MHz y se registraron los espectros de ¹H a 400 MHz. Los datos se presentan en el siguiente orden: desplazamiento químico aproximado (ppm), número de protones, multiplicidad (br, ancho; d, doblete; m, multiplete; s, singlete; t, triplete) y constante de acoplamiento (Hz).

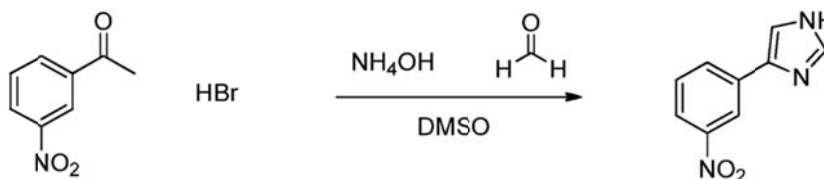
Compuesto de fórmula A (punto de fusión: 204 °C).

(¹³C, 150 MHz, 20 °C, DMSO) δ_C: 156, 151,1, 140,9, 140,8, 137,5, 133,7, 128,9, 117,9, 116,6, 114,2, 114,2, 58,4, 31,2, 28,2, 24.

25 (¹H, 600 MHz, 20 °C, DMSO) δ_H: 8,55 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,85 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,35 (1H, md), 7,34 (1H, md), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,84 (2H, s), 4,36 (1H, m), 2,93 (3H, s), 1,87 (2H, m), 1,69 (4H, m), 1,54 (2H, m).

3. Síntesis de intermedio de fórmula IIa' a través del intermedio de glioxal

30 Este ejemplo ilustra la producción de un intermedio de fórmula IIa' que es útil para preparar el compuesto de fórmula A.

**Procedimiento**

35 A una solución de 1-(3-nitrofenil)etanon (50 g, 303 mmol) en DMSO (150 ml) a 20 °C se añadió gota a gota bromuro de hidrógeno (48 %, 86 ml, 757 mmol) durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. Nota: la adición es exotérmica. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C (temperatura interna) hasta que cesó la destilación de DMS (alrededor de 1 hora).

La solución de color naranja (**Sol 1**) se enfrió y se descargó en un erlenmeyer.

45 En un vaso de precipitados, se enfrió hidróxido de amonio (337 ml, 2,422 mmol) hasta 5 °C (baño de hielo) y se añadió gota a gota el formaldehído (37 %, 54,1 ml, 727 mmol) durante 20 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La solución clara resultante se cargó en un reactor de laboratorio con camisa de 1 litro. La solución se enfrió hasta 5 °C. A continuación, la **Sol 1** se añadió gota a gota durante 1 hora y 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 8 °C.

50 La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 5 °C durante una noche y, a continuación, se calentó hasta 25

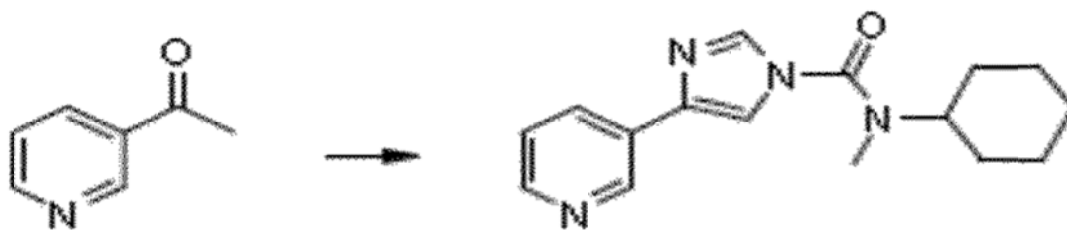
°C. La suspensión de color amarillo se volvió verde a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y la torta verde se lavó con agua (en exceso), seguido de éter dietílico. El RMN de sólido húmedo mostró un producto impuro. A continuación, el sólido se suspendió en una solución acuosa de HCl 3 M y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua. El filtrado acuoso se basificó, a continuación, mediante la adición de NaOH hasta que se alcanzó el pH 9. Se obtuvo una suspensión amarilla. La suspensión se agitó, a continuación, se filtró. El sólido amarillo se lavó con agua, a continuación, se secó por succión. El sólido resultante se secó, a continuación, al vacío hasta peso constante. El producto (20,29 g) se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 39 %.

El material resultante puede utilizarse, a continuación, para la formación de urea, seguido de la conversión del grupo nitro, tal como se ha descrito anteriormente, para producir el compuesto de fórmula A.

Otros detalles de este enfoque para producir el imidazol de fórmula IIa' son los siguientes:

En Cao et al (anteriormente), extrajeron el pirido imidazol objetivo de la mezcla de reacción con DCM. En ciertos casos, se encontró que éste no era eficaz. En algunas realizaciones, éste fue, por lo tanto, alterado a 1-butanol. Aunque funcionó bien, también se decidió evaporar el medio acuoso y reemplazarlo por piridina. El DMSO y NH₄Br residuales presentes en el residuo de evaporación no causan interferencia con el cloruro de carbamoilo para la carbamoilación del imidazol. La carbamoilación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Elevar la temperatura hasta 50 °C debe acortar el tiempo de procesamiento.

Procedimiento representativo que ilustra el enfoque con glioxal al imidazol alternativo y compuesto de urea resultante



Se enfrió una solución de 3-acetil piridina (2,55 g; 20,41 mmol; 97 %) en 6 ml de DMSO mediante un baño de agua fría. A esta solución se añadieron gota a gota 8 ml de HBr al 48 %. Cuando la adición se completó, el aparato se configuró para una destilación descendente y la mezcla se calentó hasta 70 °C mediante un baño de agua. El sulfuro de dimetilo empezó a destilar en pocos minutos. La reacción se completó en 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió mediante agua fría y se añadió a una mezcla de hielo frío de 20 ml de solución de amoníaco al 25 % y 6 ml de solución de formaldehído al 35 %. La mezcla se agitó durante 1 hora en el baño de hielo, a continuación, se evaporó al vacío a 70 °C, a 35 mbar. El residuo se suspendió en 10 ml de piridina y se continuó la destilación. Cuando no se destiló más piridina, se añadieron 10 ml adicionales de piridina y la mezcla se concentró para obtener una suspensión de color rojo. Se añadieron 10,4 ml de piridina y se enfrió la suspensión mediante un baño de agua a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 4,1 ml (25,11 mmol; 98 %) de cloruro de N-ciclohexil-N-metil carbamoilo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se sometió a evaporación al vacío para separar por destilación la mayor parte de la piridina. A continuación, se enfrió y se añadió una mezcla de 10 ml de amoníaco al 25 % y 20 ml de agua desionizada, mientras se enfriaba mediante un baño de hielo-agua durante 1 hora. La suspensión se filtró, la torta del filtro se lavó con abundante agua DI para dar el compuesto objetivo en forma de sólido de color beige. Peso en seco 3.503 g (60,3 %).

4. Síntesis hacia el compuesto de fórmula A través de la carbamoilación del intermedio de imidazol de fórmula IIa'

En el ejemplo 2 anterior, se utiliza THF como disolvente para la reacción de formación de urea entre el imidazol y el cloruro de ciclopentil(metil) carbámico. Se ha encontrado que se puede obtener un rendimiento mejorado utilizando un disolvente que consiste esencialmente en piridina.

A una solución de 4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol (1 en peso, 1 eq.) en piridina (9 volúmenes) se cargó cloruro de N-metilciclopentilcarbamoilo (1,2 eq.). La suspensión oscura se calentó hasta 90 °C y se agitó a esa temperatura durante no más de 1 hora. Después de 1 hora, la reacción se comprobó para IPC (SIM < 3,0 %). La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen final ~2 volúmenes. Se cargó heptano (10 volúmenes) y la mezcla se concentró al vacío hasta un volumen final de ~4 volúmenes. Se cargó heptano (5 volúmenes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua (15 volúmenes) y heptano (2 volúmenes). El material húmedo se disolvió en IPA en reflujo (28,5 volúmenes) y se cargó carbón decolorante (0,33 en peso). Después de agitar durante no más de 30 minutos a reflujo, se filtró el carbón y la mezcla se concentró hasta un volumen final de ~5 volúmenes. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, se filtró la suspensión y se lavó la torta con IPA (1 volumen). El sólido beige claro se secó al vacío a no más de 45

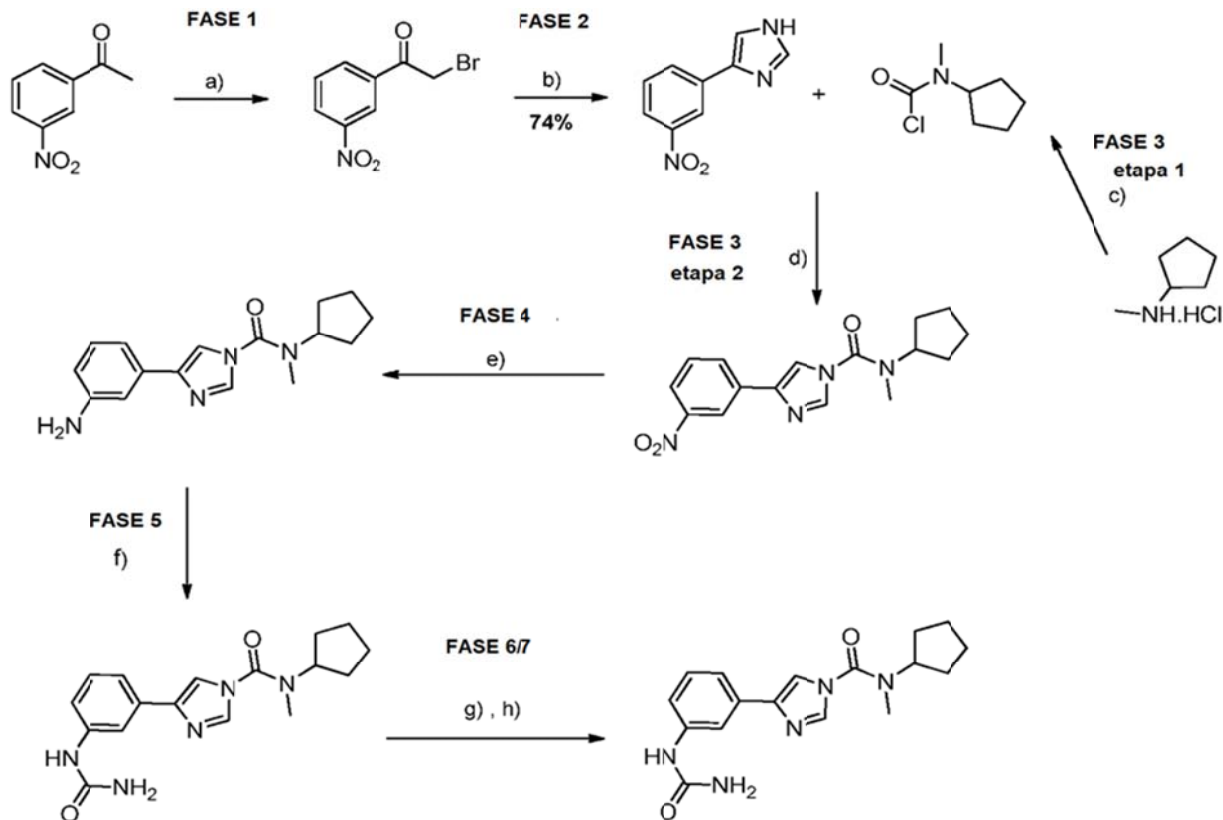
°C hasta que la pérdida por secado < 1,0 %.

El rendimiento fue aproximadamente del 90 % y la pureza alrededor del 98 %. El compuesto nitro resultante puede convertirse en el compuesto de fórmula A, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente.

5

5. Síntesis a mayor escala del compuesto de fórmula A

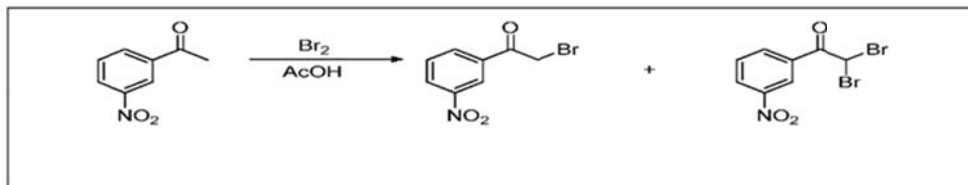
A continuación, se proporciona una síntesis de ejemplo y mejorada del compuesto de fórmula A.



10

a) AcOH, 1,08 eq. de Br₂; **b)** Formamida, 140 °C; **c)** DCM, 0,4 eq. de trifosgeno, Na₂CO₃; **d)** Piridina, 90 °C; **e)** Pd/C al 10 % húmedo al 50 %, formiato de amonio, THF/MeOH; **f)** AcOH, 2,5 eq. de KOCN; **g)** AcOH/H₂O recrist.; suspensión de EtOH

Fase 1 – Bromación



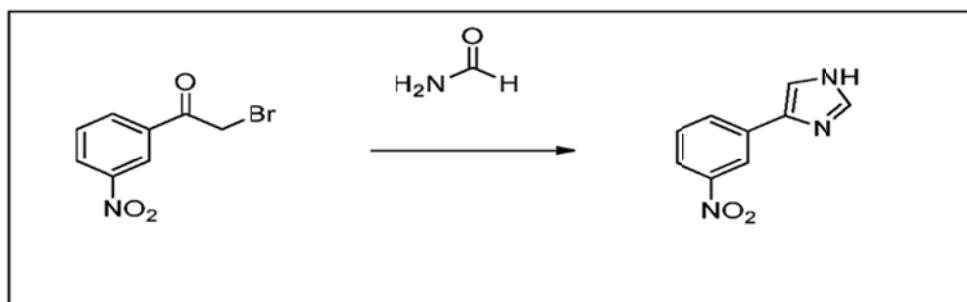
15

Tamaño del lote	600 g
Rendimiento molar	61,1 %
Grado de calidad	95,2 % de área mediante HPLC

A una solución de 3-nitroacetofenona (1 en peso, 1 eq.) en ácido acético (10 volúmenes) se cargó durante un período de NLT de 8 horas (manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C) una solución de bromo (0,37 volúmenes, 1,17 eq.). Después de agitar durante 18 horas a una temperatura de 25 °C, se comprobó el progreso de la reacción. Después de completar la reacción, se cargó agua fría (12 volúmenes), formando un precipitado blanco. La suspensión se agitó durante una hora adicional a 15 °C y, a continuación, se filtró. La torta se lavó con agua (4,5 volúmenes). El producto se secó bajo vacío a una temperatura NMT de 45 °C hasta que LOD < 1,0 %. La adición de 2 volúmenes de hielo/agua en las aguas madres promovió la precipitación de la acetofenona bis-bromada.

25

Fase 2 – Reacción de Brederick



5

Tamaño del lote	530 g
Rendimiento molar	74 %
Grado de calidad	99,6 % de área mediante HPLC

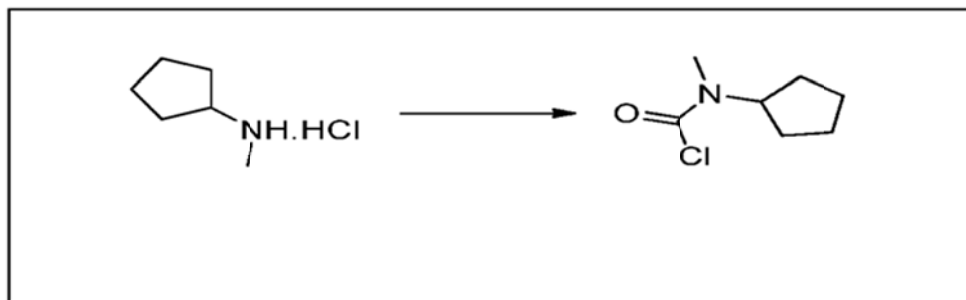
10

15

20

Se calentó una solución de la bromoacetofenona (1 en peso, 1 eq.) en formamida (5 volúmenes) a 140 °C durante un periodo de 3 horas (rampa lineal) y se agitó a esta temperatura durante un periodo de NLT de 6 horas, después de lo cual se comprobó el progreso. Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió hasta 10 °C. Se filtraron los sólidos y se lavaron con agua (1,3 volúmenes), a continuación, con HCl 2 M (2,8 volúmenes). Se basificaron las aguas madres con NaOH al 50 % en peso hasta pH ~ 14. Se filtró y lavó la torta con agua (1 volumen). El producto se secó al vacío a una temperatura NMT de 45 °C hasta que la LOD < 1,0 %. El material obtenido de este modo constituye el lote principal. Un segundo lote menor de material se aisló de las aguas madres de formamida después de la dilución con agua (4 volúmenes), HCl 2 M (1,3 volúmenes), a continuación se filtró. Las aguas madres resultantes se basificaron, a continuación, con NaOH (hasta pH ~ 14). Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (1 volumen). El producto se secó, a continuación, al vacío a una temperatura NMT de 45 °C hasta que la LOD < 1,0 %. La temperatura más baja y la cantidad de formamida más baja en comparación con un procedimiento anterior no comprendían el rendimiento global, y hubo una reducción posterior en los volúmenes de disolventes globales necesarios durante el procedimiento de tratamiento final. Un segundo lote de producto también se aisló de las aguas madres de formamida.

Fase 3 - Etapa 1 –Carbamoilación



25

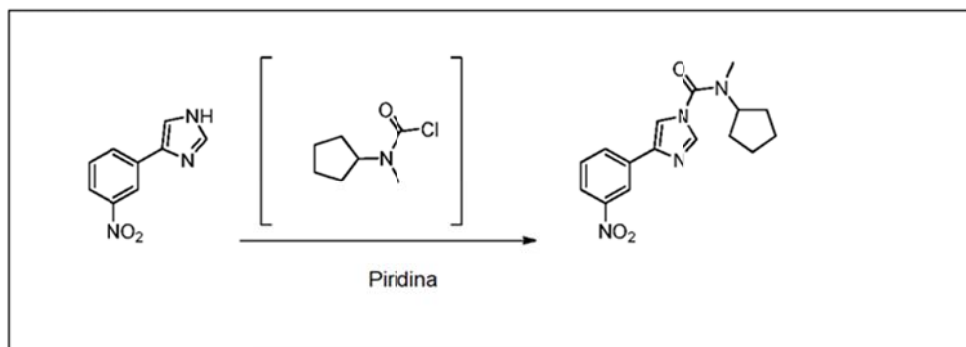
Tamaño del lote	74 g
Rendimiento molar	100 %
Grado de calidad	> 95 % mediante RMN

30

35

A una suspensión de clorhidrato de *N*-metil ciclopentil amina (1 en peso, 1 eq.) en diclorometano (5 volúmenes) se añadió Na₂CO₃ (1,5 eq) sólido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano (1 volumen). Las aguas madres se combinaron y se utilizaron como tal cual (**Sol 2**). Se enfrió una solución de trifosgeno (1,2 en peso, 0,4 eq.) en DCM (10 volúmenes) hasta 0-5 °C y se agitó durante un periodo de NMT de 10 minutos. La **Sol 2** se cargó manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Después de la adición de solución de amina, se cargó Na₂CO₃ (2,14 en peso, 2 eq.) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con DCM (2 volúmenes). Después de la concentración a sequedad, el aceite amarillo obtenido se utiliza en la siguiente etapa sin más tratamiento.

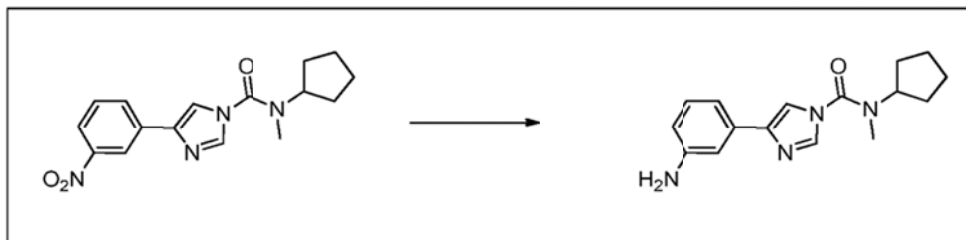
Fase 3 – Etapa 2 - Formación de urea



Tamaño del lote	88 g
Rendimiento molar	92 %
Grado de calidad	> 99 % mediante RMN

A una solución del imidazol (1 en peso, 1 eq.) en piridina (9 volúmenes) se añadió cloruro de ciclopentil(metil)carbámico (1,23 eq.). La suspensión oscura se calentó hasta 90 °C y se agitó a esa temperatura durante NMT de 4 horas. Después de este tiempo, se comprobó el progreso de la reacción (SM < 3,0 %). Se cargó agua (10 volúmenes) y los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (4,6 volúmenes), seguida de heptanos (4,6 volúmenes). Los sólidos de color beige claro se secaron al vacío a NMT de 45 °C hasta una LOD < 1,0 %. La formación de urea tuvo lugar con muy buena conversión (92 %), debido principalmente a un procedimiento de aislamiento simplificado basado en la precipitación del producto a partir de la mezcla en bruto mediante la adición de agua. De este modo, se evitaron la extracción al vacío de grandes volúmenes de piridina y los posteriores intercambios de disolventes con heptanos.

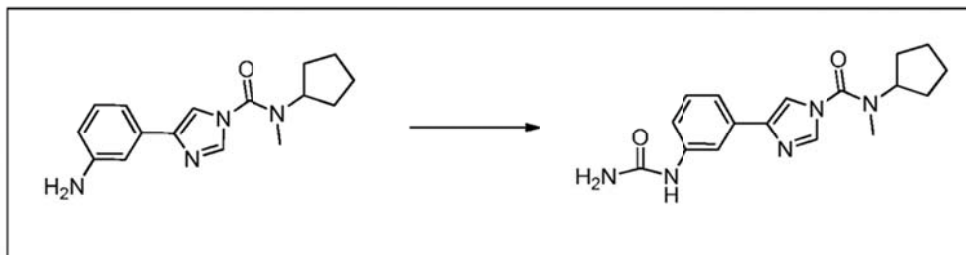
Fase 4 - Reducción de nitro



Tamaño del lote	200 g
Rendimiento molar	96 %
Grado de calidad	> 99 % mediante RMN

A una solución de N-ciclopentil-N-metil-4-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-carboxamida (1 en peso, 1 eq.) en THF (5 volúmenes) y MeOH (1 volumen) se añadió paladio sobre carbón al 10 % (0,02 eq., 0,07 en peso). La reacción se calentó hasta 25 °C antes de la adición de formiato de amonio (4 eq., 0,8 en peso). Después de 1 hora a esta temperatura, se calentó la reacción hasta 28 °C y se dejó agitar durante NLT de 18 horas. Se comprobó el progreso mediante análisis de HPLC (SM < 0,1 %). Una vez completa, se diluyó la mezcla con THF (2 volúmenes), seguido por EtOAc (5 volúmenes). Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite y se concentraron las aguas madres combinadas hasta 5 volúmenes. Se cargó acetato de isopropilo (3 volúmenes) y se destiló la mezcla hasta 5 volúmenes. Se añadió acetato de isopropilo (1 volumen), seguido de heptano (3 volúmenes). Se lavaron los sólidos resultantes con heptano/iPrOAc (2 volúmenes:1 volumen) y se secaron al vacío a 45 °C hasta una LOD NMT del 1 %.

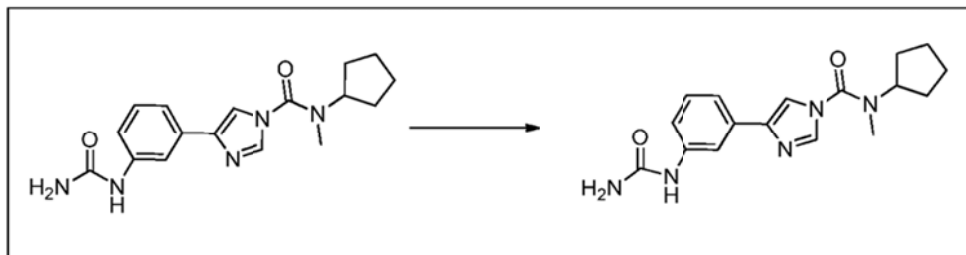
Fase 5 - Formación de urea



Tamaño del lote	65 g
Rendimiento molar	se supone cuantitativo
Grado de calidad	94 % mediante HPLC

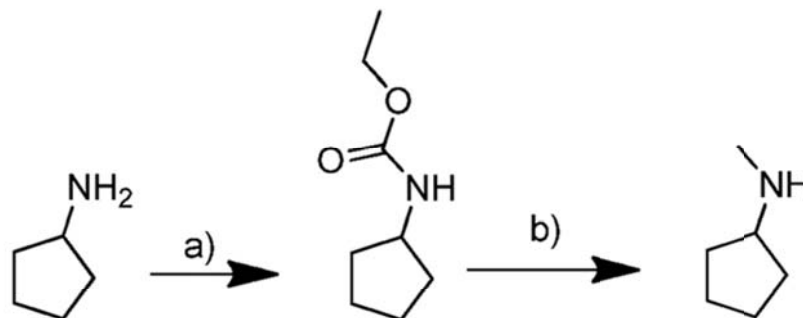
5 La anilina se disolvió en AcOH (7 volúmenes) a temperatura ambiente. Después de disolver todos los sólidos, se añadió agua (4 volúmenes). Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C antes de la adición de una solución de cianato de potasio (0,71 en peso, 2,5 eq.) en agua (4 volúmenes). Se comprobó la conversión mediante HPLC. La solución resultante se agitó a 0 °C hasta la finalización (SM < 0,1 %). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente lentamente. En 1 hora, tuvo lugar la precipitación del producto. A la suspensión resultante se añadió agua (11 volúmenes). La suspensión de color beige se envejeció, a continuación, durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación, se filtró. El sólido de color beige se lavó con agua (7 volúmenes), se secó en un horno de vacío hasta que la LOD < 1,5 %. La velocidad de adición relativamente rápida de cianato de potasio y/o la baja temperatura de reacción parecieron favorecer la formación de urea, y se limitó la cantidad de impurezas en la mezcla de reacción en bruto.

Fase 6/7 - Recristalización y suspensión final



Tamaño del lote	180 g
Rendimiento molar	se estima un rendimiento molar del 60 % en 2 fases
Grado de calidad	99,2 % mediante HPLC

20 A una solución del compuesto de la fórmula A (1 en peso) en ácido acético (4 volúmenes) a temperatura ambiente se añadió agua gota a gota (4 volúmenes) durante 30 minutos. Después de sembrarse, se añadió agua (2 volúmenes) y la suspensión se envejeció a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se filtró. El sólido de color beige se lavó con agua (3 volúmenes), se secó en un horno de vacío a 45 °C durante NLT de 18 horas. El sólido de color beige claro se disolvió, a continuación, en ácido acético (4 volúmenes) a temperatura ambiente y se añadió gota a gota agua (4 volúmenes) durante 30 minutos. A la solución, se añadió, a continuación, el material de siembra, seguido de agua (2 volúmenes). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente, como mínimo, durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con agua (6 volúmenes), se secó en un horno de vacío a 45 °C hasta que la LOD fue de < 1,5 %. Después de secar durante 48 horas y aunque la LOD (115 °C) = 0,49 %, la muestra todavía contenía AcOH (1,3 % en peso, tal como se determina mediante RMN de 1H). Para eliminar las trazas de ácido acético, los sólidos se suspendieron en EtOH (4,2 volúmenes) y se calentaron hasta 50 °C durante NLT de 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se agitaron a esta T durante 30 minutos antes de la filtración al vacío. El material se secó, a continuación, en horno de vacío a 45 °C hasta que la LOD < 1 %. La suspensión final con EtOH proporcionó, por lo tanto el producto con un buen nivel de pureza. Como tal, la presente invención proporciona, por lo tanto, en una realización, un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula A, en el que el compuesto se recrystaliza en ácido acético, de manera preferente, con el tratamiento posterior del sólido utilizando etanol para eliminar el ácido acético residual.

6. Síntesis de clorhidrato de N-metilciclopentilamina

a) EtOCOCl , NaOH ; b) LiAlH_4 , ref., HCl

5 **Etapas 1: Formación de carbamato de etilo**

A una solución de ciclopentilamina (58,1 ml, 587 mmol) en 2-MeTHF (200 ml) a 0 °C se añadieron, respectivamente, hidróxido de sodio 3 M (300 ml, 900 mmol) y gota a gota cloroformato de etilo (67,3 ml, 705 mmol) durante 30 minutos. La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación. La mezcla de reacción se diluyó con 2-MeTHF (150 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y, a continuación, se dejó separar. La capa orgánica se retroextrajo con 2-MeTHF (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 volúmenes), HCl 0,5 M (3 volúmenes) y, a continuación, agua, a continuación, se concentraron a presión reducida. Se obtuvo ciclopentilcarbamato de etilo (100 g) como un aceite incoloro (RMN de ^1H en DMSO mostró un compuesto puro contaminado por 2-MeTHF. La pureza es del 90,1 % p/p) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Esta reacción se desarrolla muy bien. El rendimiento y la calidad del producto fueron elevados.

20 **Etapas 2: Reducción de carbamato de etilo**

A una suspensión de LAH (31,0 g, 816 mmol, 2,5 eq.) en THF anhidro (350 ml) a 15 °C (temperatura de la camisa) se añadió una solución de ciclopentilcarbamato de etilo (57 g, 326 mmol, 1 eq.) en THF anhidro (100 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C durante 1 hora. (Nota: se observó desprendimiento de gas y se controló mediante la velocidad de adición). La suspensión resultante se calentó lentamente hasta 45 °C (temperatura de la camisa). (Nota: La temperatura interna de la reacción comenzó a aumentar rápidamente hasta reflujo del disolvente (temperatura interna de 69 °C), seguido de la formación de espuma). La temperatura de la camisa se enfrió rápidamente hasta 0 °C para controlar el fuerte suceso exotérmico. En 30 minutos, la temperatura se enfrió y la temperatura de la camisa se ajustó a 55 °C. La suspensión gris se agitó, a continuación, a 55 °C (temperatura de la camisa) durante 3 horas. LC/MS no mostró material de partida restante.

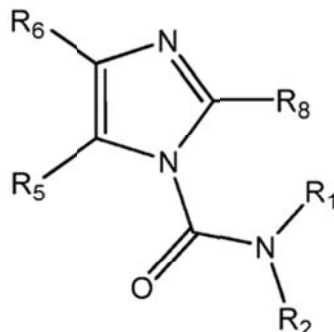
La suspensión de color gris resultante se enfrió, a continuación, hasta 0 °C, se diluyó con MTBE (225 ml, alrededor de 4,5 volúmenes). A la suspensión de color gris se añadió gota a gota agua (31 ml) durante 2 horas (Nota: fuerte desprendimiento de gas y suceso exotérmico), seguido de NaOH al 10 % (46 ml). A la suspensión de color blanquecino se añadió gota a gota agua (93 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora a 20 °C y, a continuación, se añadió MgSO_4 (104 g, 2 en peso). La suspensión espesa resultante se agitó durante 1 hora a 20 °C, a continuación, se filtró.

La torta se lavó dos veces con MTBE (2 x 50 ml, 2 x 2 volúmenes). Los filtrados combinados se enfriaron hasta 0 °C y se añadió HCl concentrado (32,6 ml, 392 mmol, 1,2 eq.). El residuo resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se calentó hasta 20 °C y se agitó durante la noche.

La mezcla se concentró, a continuación, hasta 1 volumen mediante destilación a presión reducida (temperatura de la camisa de 60 °C), se diluyó con IPA (250 ml, 3 volúmenes), se concentró hasta 1 volumen a presión reducida (camisa a 60 °C) y finalmente se diluyó con IPA (100 ml, 2 volúmenes), y se concentró hasta 1 volumen a presión reducida (Nota: se observa un sólido cristalino). Al residuo se añadieron DCM (50 ml, 1 volumen) y MTBE (300 ml, alrededor de 5 volúmenes). (Nota: se observa un sistema bifásico). Después de la agitación, se observó una mezcla turbia; la mezcla se enfrió, a continuación, hasta 20 °C. En 10 minutos, tuvo lugar la cristalización y la suspensión se agitó, como mínimo, durante 1 hora a 20 °C, a continuación, se filtró. El sólido blanco cristalino se lavó dos veces con MTBE (2 x 50 ml), a continuación, el sólido se secó en un horno de vacío a 50 °C. Se obtuvo un clorhidrato de N-metilciclopentilamina blanco cristalino (37,4 g, 85 % del rendimiento).

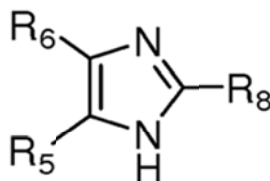
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de urea sustituido de fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo,



Fórmula IIa

comprendiendo el procedimiento la reacción de un intermedio de imidazolilo de fórmula IIa',



Fórmula IIa'

con un haluro de carbamoilo de la fórmula: $R_1R_2NC(=O)Hal$, en la que Hal representa Cl, F, I o Br, en el que el intermedio de fórmula IIa' se prepara mediante oxidación del derivado de R5 y R6, $R_6-C(=O)CH_2R_5$, para formar un intermedio de glicoxal $R_6-C(=O)(C=O)R_5$, que se somete a tratamiento con hidróxido de amonio y un aldehído R_8CHO para proporcionar el intermedio de fórmula IIa',

en el que R1 y R2 pueden seleccionarse cada uno, de manera independiente, entre H, alquilo C_{1-20} , alcoxi C_{1-6} , arilo, heteroarilo, heterociclilo parcial o totalmente saturado, cicloalquilo C_{3-10} , aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicilil alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{1-6} , R1a, halógeno, OH, OR1a, OCOR1a, SH, SR1a, SCOR1a, NH_2 , NHR1a, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2R_1a$, NR_1aCOR_1b , $NHCOR_1a$, NR_1aR_1b , COR_1a , CSR_1a , CN, COOH, $COOR_1a$, $CONH_2$, $CONHOH$, $CONHR_1a$, $CONHOR_1a$, SO_2R_1a , SO_3H , SO_2NH_2 , $CONR_1aR_1b$, $SO_2NR_1aR_1b$, en los que R1a y R1b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R1a y R1b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

en el que, cuando R1 o R2 es alquilo C_{1-20} , alcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-10} , aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicilil alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{1-6} , o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre R1c, halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicilil alquilo C_{1-6} , aril alcoxi C_{1-6} , heteroaril alcoxi C_{1-6} , heterocicilil alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-10} , OH, OR1c, OCOR1c, SH, SR1c, SCOR1c, NH_2 , NO_2 , NHR1c, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2R_1c$, NR_1cCOR_1d , $NHC(NH)NH_2$, $NHCOR_1c$, NR_1cR_1d , COR_1c , CSR_1c , CN, COOH, $COOR_1c$, $CONH_2$, $CONHOH$, $CONHR_1c$, $CONHOR_1c$, $C(NOH)NH_2$, $CONR_1cR_1d$, SO_2R_1c , SO_3H , SO_2NH_2 , $SO_2NR_1cR_1d$, en los que R1c y R1d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R1c y R1d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

en el que, cuando el sustituyente de R1 o R2 es alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C_{1-6} , ariloxi, heteroariloxi, heterocicililoxi, aril alquilo C_{1-6} , heteroaril alquilo C_{1-6} , heterocicilil alquilo C_{1-6} , aril alcoxi C_{1-6} , heteroaril alcoxi C_{1-6} , heterocicilil alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre R1e, halógeno, alquilo C_{1-10} , OH, OR1e, OCOR1e, SH, SR1e, SCOR1e, NH_2 , NO_2 , NHR1e, $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2R_1e$, NR_1eCOR_1f , $NHC(NH)NH_2$, $NHCOR_1e$, NR_1eR_1f , COR_1e , CSR_1e , CN, COOH, $COOR_1e$, $CONH_2$, $CONHOH$, $CONHR_1e$, $CONHOR_1e$, $C(NOH)NH_2$, $CONR_1eR_1f$, SO_2R_1e , SO_3H , SO_2NH_2 , $SO_2NR_1eR_1f$, en los que R1e y R1f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} y heterociclilo, o R1e y R1f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

con la excepción de que R1 y R2 no sean ambos H;

o

R1 y R2, junto con el N al que están unidos, pueden formar un grupo heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de oxígeno o uno o más grupos seleccionados entre arilo, heteroarilo, heterociclilo parcial o totalmente saturado, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicil alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, R2a, halógeno, OH, OR2a, OCOR2a, SH, SR2a, SCOR2a, NH₂, NO₂, NHR2a, NHSO₂NH₂, NHSO₂R2a, NR2aCOR2b, NHC(NH)NH₂, NHCOR2a, NR2aR2b, COR2a, CSR2a, CN, COOH, COOR2a, CONH₂, CONHOH, CONHR2a, CONHOR2a, C(NOH)NH₂, CONR2aR2b, SO₂R2a, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR2aR2b, en los que R2a y R2b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R2a y R2b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

en el que, cuando el sustituyente del heteroarilo o heterociclilo formado por R1 y R2 juntos es arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alquilo C₁₋₆, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicil alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₈ alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, o un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos pueden estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₄, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquiloxi C₃₋₈, aril alcoxi C₁₋₄, heteroaril alcoxi C₁₋₆, heterocicil alcoxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₄, R2c, OR2c, OCOR2c, SH, SR2c, SCOR2c, NH₂, NO₂, NHR2c, NHSO₂NH₂, NHSO₂R2c, NR2cCOR2d, NHC(NH)NH₂, NHCOR2c, NR2cR2d, COR2c, CSR2c, CN, COOH, COOR2c, CONH₂, CONHOH, CONHR2c, CONHOR2c, C(NOH)NH₂, CONR2cR2d, SO₂R2c, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR2cR2d, en los que R2c y R2d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R2c y R2d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

en el que, cuando el sustituyente del sustituyente del heteroarilo o heterociclilo formado por R1 y R2 juntos es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquiloxi C₃₋₈, aril alcoxi C₁₋₄, heteroaril alcoxi C₁₋₄, heterocicil alcoxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₈ alcoxi C₁₋₄, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi C₁₋₄, R2e, halógeno, OH, OR2e, OCOR2e, SH, SR2e, SCOR2e, NH₂, NO₂, NHR2e, NHSO₂NH₂, NHSO₂R2e, NR2eCOR2f, NHC(NH)NH₂, NR2eR2f, NHCOR2e, COR2e, CSR2e, CN, COOH, COOR2e, CONH₂, CONHOH, CONHR2e, CONHOR2e, C(NOH)NH₂, CONR2eR2f, SO₂R2e, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR2eR2f, en los que R2e y R2f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R2e y R2f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo;

R5 junto con el C al que está unido, puede formar un grupo carbonilo con los dobles enlaces en la fórmula Ila reorganizados en consecuencia, o R5 se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, R5a, halógeno, OH, OR5a, SH, SR5a, OCOR5a, SCOR5a, NH₂, NO₂, NHR5a, NHSO₂NH₂, NHSO₂R5a, NR5aCOR5b, NHCOR5a, NHC(NH)NH₂, NR5aR5b, COR5a, CSR5a, CN, COOH, COOR5a, CONH₂, CONHOH, CONHR5a, CONHOR5a, C(NOH)NH₂, CONR5aR5b, SO₂R5a, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR5aR5b, en los que R5a y R5b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R5a y R5b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

en el que, cuando R5 es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, R5c, alquilo C₁₋₆, OH, OR5c, OCOR5c, SH, SR5c, SCOR5c, NH₂, NO₂, NHR5c, NHSO₂NH₂, NHSO₂R5c, NR5cCOR5d, NHCOR5c, NHC(NH)NH₂, NR5cR5d, COR5c, CSR5c, CN, COOH, COOR5c, CONH₂, CONHOH, CONHR5c, CONHOR5c, C(NOH)NH₂, CONR5cR5d, SO₂R5c, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR5cR5d, en los que R5c y R5d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R5c y R5d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo,

en el que, cuando el sustituyente de R5 es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquilo C₃₋₈ o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R5e, alquilo C₁₋₆, OH, OR5e, OCOR5e, SH, SR5e, SCOR5e, NH₂, NO₂, NHR5e, NHSO₂NH₂, NHSO₂R5e, NR5eCOR5f, NHCOR5e, NHC(NH)NH₂, NR5eR5f, COR5e, CSR5e, CN, COOH, COOR5e, CONH₂, CONHOH, CONHR5e, CONHOR5e, C(NOH)NH₂, CONR5eR5f, SO₂R5e, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR5eR5f, en los que R5e y R5f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R5e y R5f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo;

R6 se selecciona entre alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, R6a, halógeno, OH, OR6a, SH, SR6a, OCOR6a, SCOR6a, NH₂, NO₂, NHR6a, NHSO₂NH₂, NHSO₂R6a, NR6aCOR6b, NHCOR6a, NHC(NH)NH₂, NR6aR6b, COR6a, CSR6a, CN, COOH, COOR6a, CONH₂, CONHOH, CONHR6a, CONHOR6a, C(NOH)NH₂, CONR6aR6b, SO₂R6a, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR6aR6b, en los que R6a y R6b se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R6a y R6b, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo, en el que, cuando R6 es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de oxígeno, y cuando R6 es alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, cicloalquilo C₃₋₈, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de

- 5 estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R6c, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicilil alquilo C₁₋₆, aril alcoxi C₁₋₆, heteroaril alcoxi C₁₋₆, heterocicilil alcoxi C₁₋₆, OH, OR6c, OCOR6c, SH, SR6c, SCOR6c, NH₂, NO₂, NHR6c, NHSO₂NH₂, NHC(NH)NH₂, NHSO₂R6c, NR6cCOR6d, NHCOR6c, NR6cR6d, COR6c, CSR6c, CN, COOH, COOR6c, CONH₂, CONHR6c, CONHOR6c, CONHOH, C(NOH)NH₂, CONR6cR6d, SO₂R6c, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR6cR6d, en los que R6c y R6d se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R6c y R6d, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo, en el que, cuando el sustituyente de R6 es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera
- 10 opcional, con uno o más átomos de oxígeno, o cuando el sustituyente de R6 es alquilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicilil alquilo C₁₋₆, aril alcoxi C₁₋₆, heteroaril alcoxi C₁₋₆, heterocicilil alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R6e, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, OH, OR6e, OCOR6e, SH, SR6e, SCOR6e, NH₂, NO₂, NHR6e, NHSO₂NH₂, NHC(NH)NH₂, NHSO₂R6e, NR6eCOR6f, NHCOR6e, NR6eR6f, COR6e, CSR6e, CN, COOH, COOR6e, CONH₂, CONHOH, CONHR6e, CONHOR6e, C(NOH)NH₂, CONR6eR6f, SO₂R6e, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NR6eR6f, en los que R6e y R6f se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, o R6e y R6f, junto con el heteroátomo al que están unidos, pueden formar un heterociclilo; y
- 15 R8 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₈, y acilo, en el que cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, y acilo, en el que cuando el sustituyente de R8 es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o acilo, cada uno de estos restos puede estar
- 20 sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, heterociclilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heteroarilo, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₁₋₆, y en el que cuando el sustituyente de R8 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, o heterociciloxi, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre
- 25 halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, arilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno y haloalquilo C₁₋₆, y acilo.
- 30
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que R1 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄, por ejemplo, en el que R1 se selecciona entre H, metilo y etilo.
- 35
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, en el que R2 se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril alquilo C₁₋₆, heteroaril alquilo C₁₋₆, heterocicilil alquilo C₁₋₆ y cicloalquil C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, de manera opcional, en el que R2 se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo C₃₋₁₀, cada uno de
- 40 los cuales puede estar sustituido o no sustituido, tal como, en el que R2 se selecciona entre heterociclilo totalmente saturado y cicloalquilo C₅₋₈, cada uno de los cuales es monocíclico y puede estar sustituido o no sustituido.
- 45
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que R2 es un ciclopentilo no sustituido o un ciclohexilo no sustituido.
- 50
5. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que R2 es un heterociclilo totalmente saturado, y en el que el anillo de heterociclilo contiene un único heteroátomo, tal como nitrógeno u oxígeno, de manera opcional, en el que el heterociclilo tiene seis elementos y el heteroátomo en dicho grupo heterociclilo está en la posición 4 con relación a la posición de unión del grupo heterociclilo R2 al nitrógeno de urea, tal como, en el que el heteroátomo es un heteroátomo de nitrógeno que está sustituido con un grupo seleccionado entre CN, CONH₂, C(NOH)NH₂, SO₂-alquilo C₁₋₄, SO₂-arilo, CO-heteroarilo, CO-alquilo C₁₋₄, COO-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, aril alquilo C₁₋₃, heteroaril alquilo C₁₋₃, heterocicilil alquilo C₁₋₃, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido, de manera opcional, con OH, CN, COOH, el SO₂-arilo puede estar sustituido, de manera
- 55 opcional, con un alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄, el CO-heteroarilo puede estar sustituido, de manera opcional, con un heteroarilo o halógeno, el heteroaril alquilo C₁₋₃ puede estar sustituido, de manera opcional, con COO-alquilo C₁₋₃ y el heteroarilo puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más halógenos, de manera preferente, en el que el heteroátomo de nitrógeno está sustituido con fenil alquilo C₁₋₃.
- 60
6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R6 se selecciona entre arilo monocíclico, heteroarilo monocíclico y heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, de manera opcional, en el que R6 es un arilo sustituido, y en el que dicho arilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, R6a, OH, OR6a, NH₂, NO₂, NHC(NH)NH₂, NHR6a, NR6aR6b, C(NOH)NH₂, COR6a, COOH, COOR6a, CONH₂, CONHOH, SO₂R6a, SO₂NR6aR6b, en los que R6a y R6b se seleccionan, de manera
- 65 independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, en el que, cuando el sustituyente de R6 es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈,

heterociclilo o es un grupo que contiene uno o más de estos restos, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre OR_{6c}, OH, y CONH₂, en el que R_{6c} y R_{6d} se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo, y en el que, cuando el sustituyente de R₆ es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de estos restos puede estar sustituido, de manera opcional, con uno o más átomos de oxígeno, tal como, en el que R₆ es un arilo sustituido que está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, CONH₂, C(NOH)NH₂, CONHOH, SO₂-alquilo C₁₋₄, heterociclilo y arilo, en el que el heterociclilo puede estar sustituido, de manera opcional, con un átomo de oxígeno y el arilo puede estar sustituido, de manera opcional, con CONH₂.

7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que R₆ es un heterociclilo que está sustituido con un átomo de oxígeno, o en el que R₆ es un heteroarilo monocíclico que está sustituido con un átomo de oxígeno.

8. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₅ es hidrógeno y/o en el que R₈ es hidrógeno o un grupo seleccionado entre:

alquilo C₁₋₆ sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆ sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₁₋₆;

arilo sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ acilo, y arilo sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y acilo;

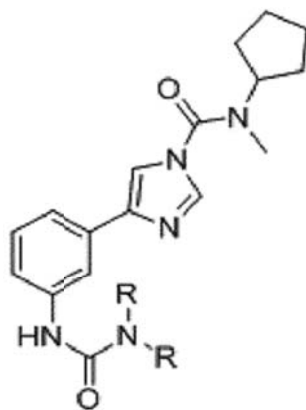
heteroarilo sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, acilo y alquilo C₁₋₆ sustituido, de manera opcional, con 1 a 3 grupos seleccionados entre heterociclilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido, de manera opcional, adicionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₆ y heteroaril haloalquilo C₁₋₆;

heterociclilo sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y acilo;

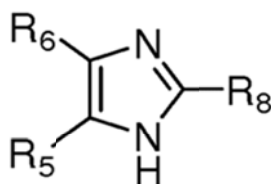
cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, de manera opcional, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y acilo; y

acilo, de manera preferente, en el que R₈ es hidrógeno.

9. Procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



en la que cada R se selecciona, de manera independiente, entre H, alquilo C₁₋₁₈, arilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃₋₈, o una sal farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento la reacción de un intermedio de imidazolilo de fórmula IIa',



Fórmula IIa'

con un haluro de carbamoilo de la fórmula: R₁R₂NC(=O)Hal, en la que Hal representa Cl, F, I o Br,

en la que el intermedio de fórmula IIa' se prepara mediante oxidación del derivado de R5 y R6, $R_6-C(=O)CH_2R_5$ para formar un intermedio de glioxal $R_6-C(=O)(C=O)R_5$, que se somete a tratamiento con hidróxido de amonio y un aldehído R_8CHO para proporcionar el intermedio de fórmula IIa',

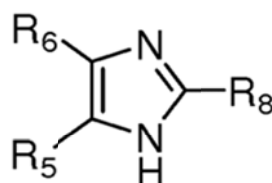
en la que R6 es NH_2CONH -fenilo, o un nitrofenilo, aminofenilo o un precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que puede someterse a la conversión en un grupo NH_2CONH -fenilo después de la formación de urea, y R5 es H, R8 es H, R1 es metilo y R2 es ciclopentilo.

10. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en el que la oxidación del derivado de R5 y R6 utiliza un ácido inorgánico,

de manera opcional, en el que el ácido inorgánico es HX, en el que X es un átomo de halógeno, tal como, en el que el ácido inorgánico es HCl o HBr,

y/o en el que se utiliza DMSO como disolvente y un agente de oxidación en la oxidación del derivado de R5 y R6.

11. Procedimiento para preparar un intermedio de imidazolilo de fórmula IIa':



Fórmula IIa'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la oxidación del derivado de R5 y R6, $R_6-C(=O)CH_2R_5$, para formar un intermedio de glioxal $R_6-C(=O)(C=O)R_5$, que se somete a tratamiento con hidróxido de amonio y un aldehído R_8CHO para proporcionar el intermedio de fórmula IIa',

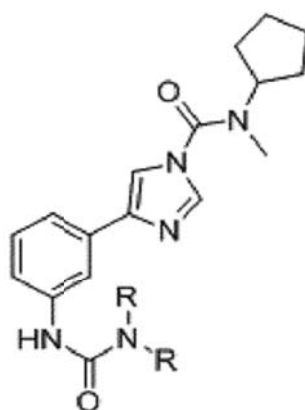
en la que R5, R6 y R8 son, según la reivindicación 1, o R5 es H y R6 es NH_2CONH -fenilo, aminofenilo o un precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que puede someterse a la conversión en un grupo NH_2CONH -fenilo,

y en el que, cuando el intermedio de fórmula IIa' es 4-(3-piridil)imidazol, el intermedio de fórmula IIa' no se extrae de la mezcla de reacción utilizando diclorometano,

de manera opcional, en el que el intermedio de fórmula IIa' se extrae de la mezcla de reacción utilizando un disolvente que comprende butanol.

12. Compuesto que tiene la fórmula $R_6(C=O)(C=O)R_5$, en el que R5 es H y R6 es *meta*- NH_2CONH -fenilo o *meta*-aminofenilo.

13. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula:



en la que cada R se selecciona, de manera independiente, entre H, alquilo C_{1-18} , arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_{3-8} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción de un intermedio de fórmula IIa', según la reivindicación 9, con un haluro de carbamoilo de la fórmula: $R_1R_2NC(=O)Hal$, en un disolvente que consiste esencialmente en piridina, en el que R6 es NH_2CONH -fenilo, o un nitrofenilo, aminofenilo o un precursor de aminofenilo protegido en amino de este resto que puede someterse a la conversión en el grupo NH_2CONH -fenilo después de la formación de urea, y R5 es H, R8 es H, R1 es metilo y R2 es ciclopentilo, y en el que Hal representa Cl, F, I o Br.

14. Procedimiento, según la reivindicación 13, que comprende, además, tratar la mezcla de productos después de la

formación de urea con agua,
de manera opcional, que comprende, además, tratar la mezcla de productos después de la formación de urea con
un alcano C₅₋₁₀ o mezclas del mismo,
tal como, en el que el alcano C₅₋₁₀ comprende heptano, y/o
5 en el que el haluro de carbamoilo es un cloruro de carbamoilo.

15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 13 y 14, en el que R representa H.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2010074588 A
- WO 2012015324 A
- WO 2006047167 A

Documentos de patentes no citados en la descripción

- **LEE et al.** *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, 3439
- **KOGA et al.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, vol. 8, 1471
- **SORRELL et al.** *J. Org. Chem.*, 1994, vol. 59, 1589
- **PRAKASH et al.** *Molecules*, 2006, vol. 11, 523
- **CLEMO et al.** *J. Chem. Soc.*, 1938, 753
- **CAO et al.** *J. Chem. Res.*, 2011, vol. 35, 600
- **ZHENG et al.** *JACS*, 2008, vol. 130, 15770-15771
- **R. G. ARNOLD; J. A. NELSON; J. J. VERBANC.** Recent Advances in Isocyanate Chemistry. *Chemical Reviews*, 1957, vol. 57 (1), 47-76
- **H. BABAD; A. G. ZEILER.** Chemistry of Phosgene. *Chemical Reviews*, 1973, vol. 73 (1), 75-91
- Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Longman, 1989