



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 223**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07821037 .4**

96 Fecha de presentación : **09.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2076496**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **Aminometil-2-imidazoles con afinidad con los trace receptores asociados a amina.**

30 Prioridad: **19.10.2006 EP 06122553**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Galley, Guido;**
Goergler, Annick;
Groebke Zbinden, Katrin;
Norcross, Roger y
Stalder, Henri

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

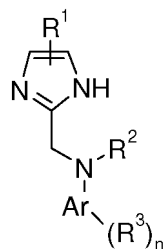
ES 2 340 223 T3

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

Aminometil-2-imidazoles con afinidad con los trace receptores asociados a amina.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo inferior;

R² es alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo,

alquilo inferior sustituido por halógeno,

-(CH₂)ₓ-S-alquilo inferior,

-(CH₂)ₓ-O-alquilo inferior,

-(CH₂)ₓ-NHC(O)O-alquilo inferior,

-(CH₂)ₓ-arilo o

-(CH₂)ₓ-heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno,

-O-(CH₂)ₘ-arilo,

-O-(CH₂)ₘ-heteroarilo,

-(CR₂)ₘ-arilo o

-(CR₂)ₘ-heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo;

Ar es fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridin-3-ilo;

n es 0, 1 o 2; cuando n es 2, entonces los dos grupos R³ pueden o no ser el mismo;

x es 0, 1, 2 o 3;

m es 0 o 1; cuando m es 1, entonces los dos grupos R pueden o no ser el mismo;

y a sus sales farmacéuticamente activas, con la excepción de los siguientes compuestos conocidos:

bencil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina (CAS 371974-08-2) y

etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina (CAS 35294-97-4).

Los compuestos específicos excluidos del alcance de los nuevos compuestos de fórmula I, se describen por ejemplo en las referencias mencionadas más adelante o están incluidas en las bibliotecas químicas públicas.

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

Además, todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I también están incluidos por la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I presentan una buena afinidad hacia los receptores relacionados con las aminas traza (TAAR), especialmente hacia los TAAR1.

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

Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) tienen un importante papel como neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje, así como su degradación y recaptación tras su liberación están extremadamente reguladas. Es conocido que un desequilibrio en los niveles de las aminas biogénicas es responsable de alteraciones en la función cerebral en muchos estados patológicos [2-5]. Una segunda clase de compuestos amina endógenos, las llamadas aminas traza (TA), muestran un solapamiento significativo con las aminas biogénicas clásicas respecto a su estructura, metabolismo y localización subcelular. Las TA incluyen la p-tiramina, β -feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos a niveles generalmente menores que las aminas biogénicas clásicas [6].

Su desregulación se ha relacionado con diferentes enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión [7], y con otros estados como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, migraña, enfermedad de Parkinson, abuso de sustancias y trastornos alimentarios [8,9].

Durante mucho tiempo, los receptores específicos de las TA solamente se habían hipotetizado en base a lugares de unión anatómicamente discretos y de alta afinidad de las TA en el SNC de los humanos y otros mamíferos [10,11]. De forma concordante, se creía que los efectos farmacológicos de las TA estaban mediados por la bien conocida maquinaria de las aminas biogénicas clásicas, mediante la estimulación de su liberación, la inhibición de su recaptación o mediante una "reacción cruzada" con sus sistemas de receptores [9,12,13]. Esta visión cambió significativamente con la reciente identificación de muchos miembros de una nueva familia de GPCR, los receptores relacionados con las aminas traza (TAAR) [7,14]. Existen 9 genes de TAAR en humano (lo que incluye 3 pseudogenes) y 16 genes en ratón (lo que incluye 1 pseudogén). Los genes de TAAR no contienen intrones (con una excepción, el TAAR2 contiene 1 intrón) y están localizados cercanos entre ellos en el mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes de los receptores, de acuerdo con una comparación en profundidad de la similitud del farmacóforo de los GPCR, y los datos farmacológicos sugieren que estos receptores forman tres subfamilias diferentes [7,14]. El TAAR1 está en la primera subclase de cuatro genes (TAAR1-4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TA activan el TAAR1 a través de $G_{\alpha s}$. Se ha demostrado que la desregulación de las TA contribuye en la etiología de varias enfermedades como la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, la migraña, los trastornos alimentarios, los trastornos metabólicos, y por lo tanto los ligandos del TAAR1 tienen un elevado potencial en el tratamiento de estas enfermedades.

Por lo tanto, existe un gran interés en aumentar el conocimiento acerca de los receptores relacionados con las aminas traza.

Referencias utilizadas

1. **Deutch, A.Y. y Roth, R.H. (1999)** Neurotransmitters. En *Fundamental Neuroscience* (2ª Ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L., y Squire, L.R., Eds.), págs. 193-234, *Academic Press*;
2. **Wong, M.L. y Licinio, J. (2001)** Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
3. **Carlsson, A. et al. (2001)** Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;
4. **Tuite, P. y Riss, J. (2003)** Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352;

5. **Castellanos, F.X. y Occitano, R. (2002)** Neurociencia of patentizo-déficit/hiperactividad sordera: the escarche flor endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;

6. **Usdin, E. y Sandler, M. Eds. (1984)**, *Trace Amines and the brain*, Dekker;

7. **Lindemann, L. y Hoener, M. (2005)** A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;

8. **Branchek, T.A. y Blackburn, T.P. (2003)** Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth y fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;

9. **Premont, R.T. et al. (2001)** Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;

10. **Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F. (1995)** A highaffinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;

11. **McCormack, J.K. et al. (1986)** Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;

12. **Dyck, L.E. (1989)** Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;

13. **Parker, E.M. y Cubeddu, L.X. (1988)** Comparative effects of amfetamina, phenylethilamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;

14. **Lindemann, L. et al. (2005)** Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct sub-families of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades como la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos como la esquizofrenia, enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos como los trastornos alimentarios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos en el consumo y asimilación de la energía, trastornos y defectos en la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y el ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferibles para la utilización de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA).

Tal como se utiliza aquí, el término “alquilo inferior” indica un grupo saturado de cadena sencilla o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferibles son los grupos con 1-4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aquí, el término “alquenilo inferior” indica un grupo de cadena sencilla o ramificada que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, en el que al menos un enlace es un doble enlace.

Tal como se utiliza aquí, el término “alcoxi inferior” indica un grupo en el que el residuo alquilo es como se ha definido anteriormente y está unido a través de un átomo de oxígeno.

Tal como se utiliza aquí, el término “alquilo inferior sustituido por un halógeno” denota un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término arilo indica un grupo aromático, seleccionado de entre fenilo, naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo.

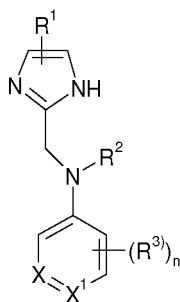
Tal como se utiliza aquí, el término heteroarilo es un grupo aromático, que contiene al menos un átomo de O, N o S en el anillo, seleccionado de entre el grupo que consiste en tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, benzofuranilo o indolilo;

El término “halógeno” indica cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables” engloba las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

ES 2 340 223 T3

Un grupo de compuestos son aquellos de fórmula



I A

en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^2 es alquilo inferior, alquenilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno,

$-(CH_2)_x$ -S-alquilo inferior,

$-(CH_2)_x$ -O-alquilo inferior,

$-(CH_2)_x$ -NHC(O)O-alquilo inferior,

$-(CH_2)_x$ -arilo o

$-(CH_2)_x$ -heteroarilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-O-CH_2$ -arilo,

$-O-(CH_2)_m$ -heteroarilo,

$-(CR_2)_m$ -arilo o

$-(CR_2)_m$ -heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo;

X/X^1 son independientemente CH o N, en el que X y X^1 no son N de forma simultánea;

n es 0, 1 o 2; cuando n es 2, entonces los dos grupos R^3 pueden o no ser el mismo;

x es 0, 1, 2 o 3;

m es 0 o 1; cuando m es 1, entonces los dos grupos R pueden o no ser el mismo;

y sus sales farmacéuticamente activas, con la excepción de los siguientes compuestos conocidos:

bencil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina y

etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en los que Ar es fenilo. Especialmente preferidos de este grupo son aquellos, en los que R^2 es alquilo inferior.

ES 2 340 223 T3

Tales compuestos son:

(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina

(4-cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina

(1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina

(4-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

etil-(3-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

(3-cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

(2,5-difluoro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-m-tolil-amina

(3-benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-[3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amina

(3-bencil-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

bifenil-3-il-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

Etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina

(3-benciloxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina o

(3,4-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina.

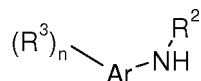
Son preferidos también los compuestos en los que Ar es fenilo y R² es -(CH₂)_x-O-alquilo inferior, por ejemplo el siguiente compuesto:

(1H-imidazol-2-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-fenil-amina.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula I, en los que Ar es pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridin-3-ilo.

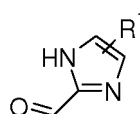
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante los procesos descritos a continuación, dicho proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



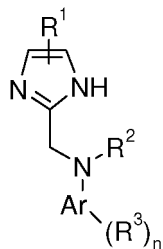
I I

con un compuesto de fórmula



I I I

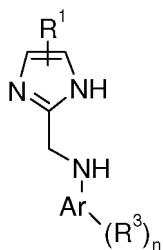
para dar un compuesto de fórmula



I

en el que R^1 , R^2 , R^3 , n y Ar son como se ha definido anteriormente, o

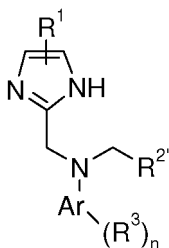
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



I-1

con un compuesto de fórmula $R^{2'}-CHO$

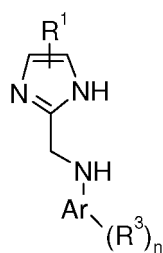
para dar un compuesto de fórmula



I-2

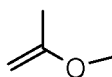
en el que $R^{2'}$ es alquilo inferior, alquenilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_{x-1}-S$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_{x-1}-O$ -alquilo inferior, $(CH_2)_{x-1}-NHC(O)O$ -alquilo inferior o $(CH_2)_{x-1}$ -heteroarilo y los otros sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

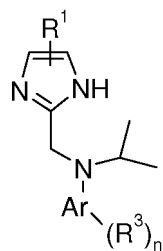


I-1

con



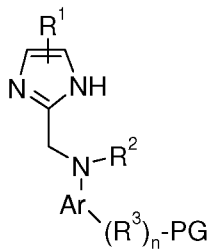
para dar un compuesto de fórmula



I-3

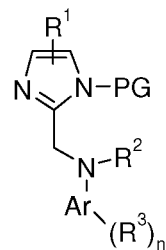
en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

d) eliminar un grupo protector de los compuestos de fórmula



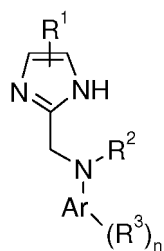
V

o



VIII

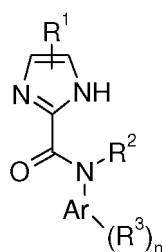
para dar un compuesto de fórmula



I

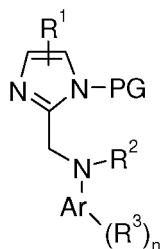
en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

e) reducir un compuesto de fórmula



VII

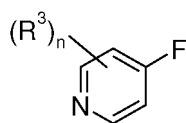
para dar un compuesto de fórmula



VIII

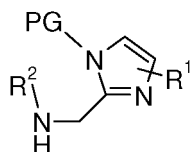
y eliminar el grupo protector para dar un compuesto de fórmula I, en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



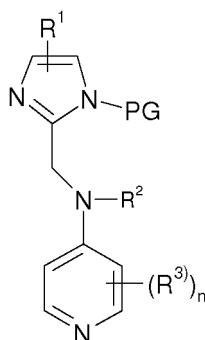
XII

con un compuesto de fórmula



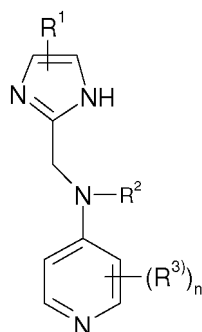
XI

para dar un compuesto de fórmula



XII I

y eliminar el grupo protector para dar un compuesto de fórmula



I-4

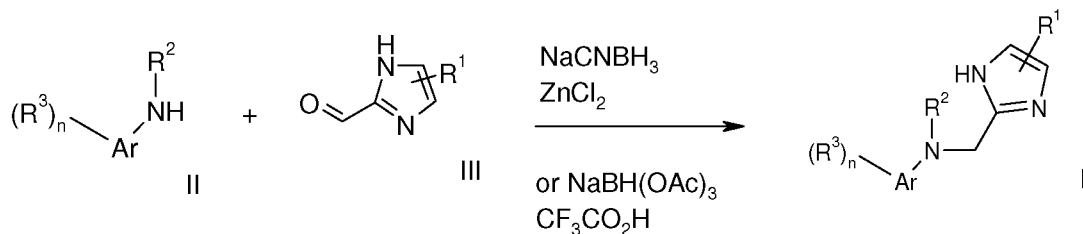
en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con las variantes de los procesos descritos anteriormente y con los siguientes esquemas 1-5. Los materiales de partida están tanto comercialmente disponibles, o por otro lado son conocidos en la bibliografía química, o pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la materia.

Método 1

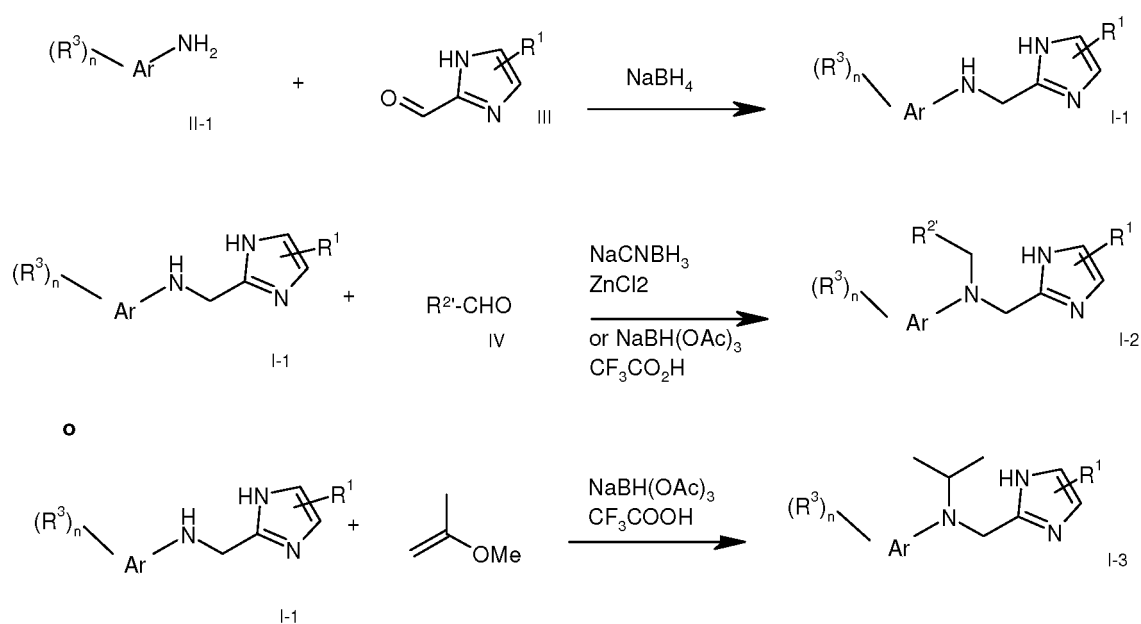
Esquema 1



Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante aminación reductiva utilizando una anilina de fórmula II y un imidazol-2-carbaldehído de fórmula III en presencia de NaCNBH₃ o NaBH(OAc)₃.

Método 2

Esquema 2

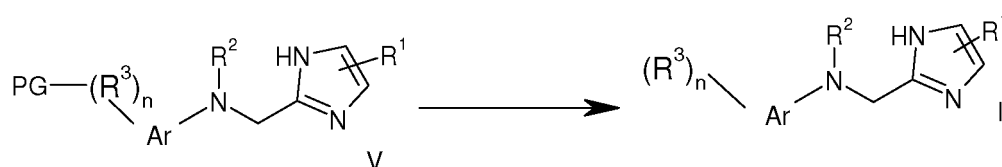


en el que R^{2'} es alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CH₂)_{x-1}-S-alquilo inferior, -(CH₂)_{x-1}-O-alquilo inferior, (CH₂)_{x-1}-NHC(O)O-alquilo inferior o (CH₂)_{x-1}-heteroarilo.

El Esquema 2 describe la preparación de compuestos de fórmula I-1, I-2 o I-3 mediante aminación reductiva seguida de una N-derivatización.

Método 3

Esquema 3

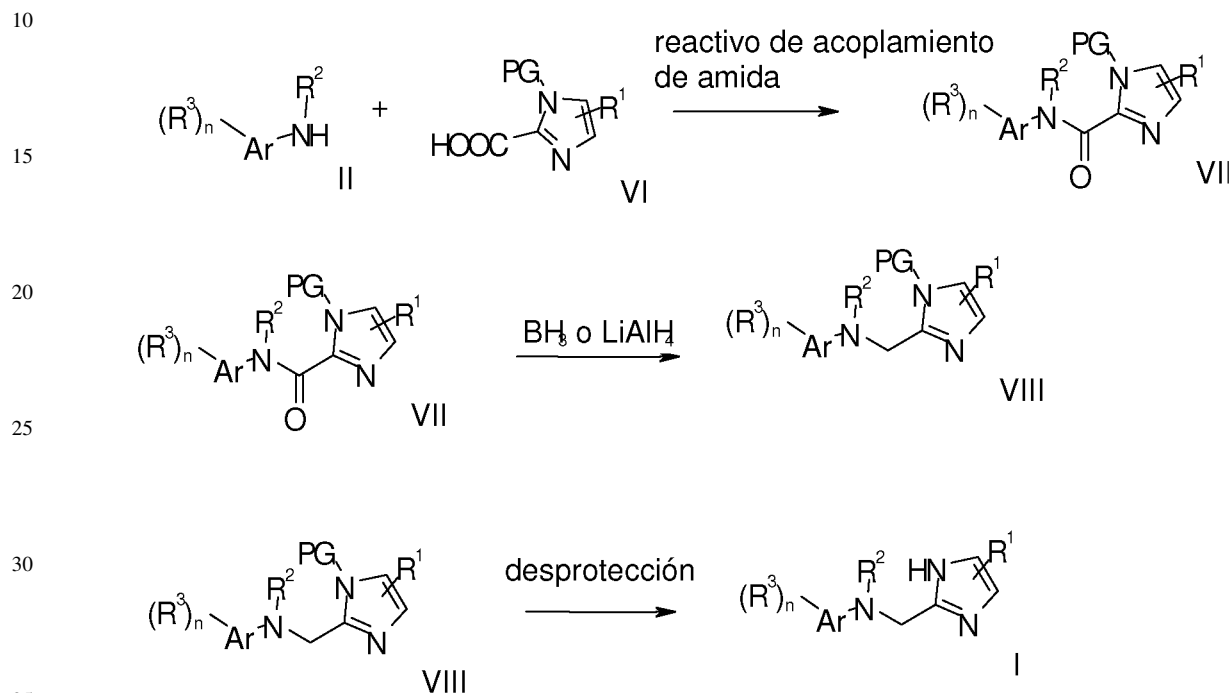


ES 2 340 223 T3

El Esquema 3 describe la desprotección de un compuesto de fórmula V para dar un compuesto de fórmula I. La desprotección se lleva a cabo de forma usual. Los compuestos de fórmula V pueden prepararse de acuerdo con los métodos 1 o 2.

5 Método 4

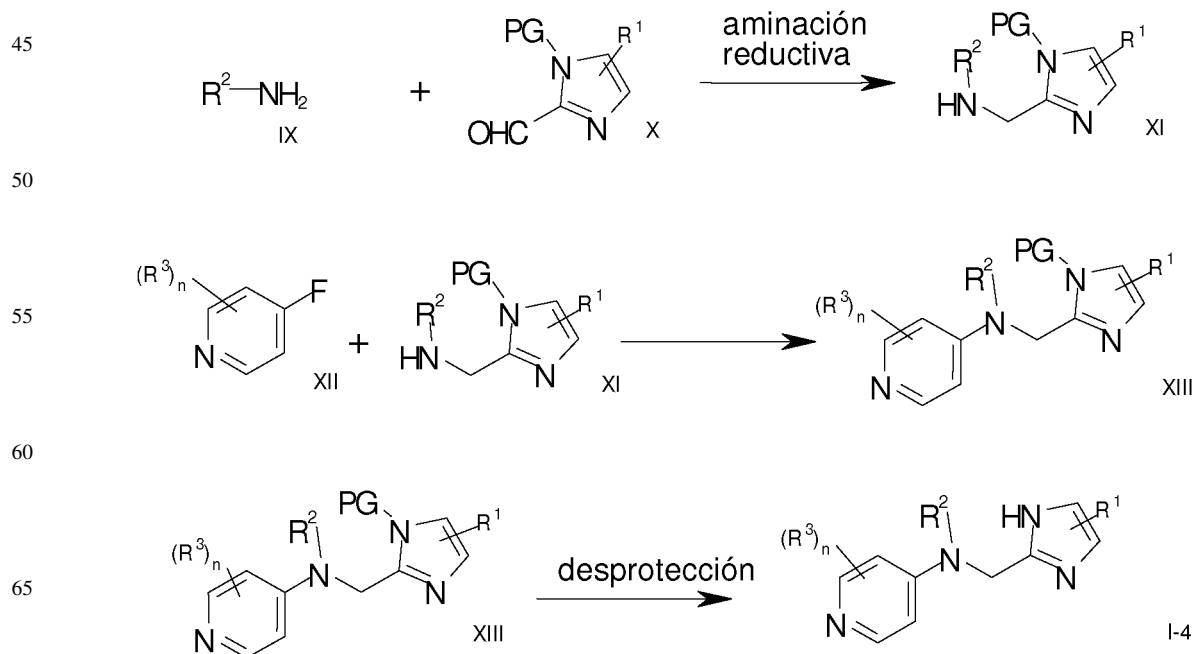
Esquema 4



El Esquema 4 describe la preparación de un compuesto de fórmula I mediante la formación de una amida seguida por la reducción del enlace amida y la eliminación del grupo protector.

40 Método 5

Esquema 5



El Esquema 5 describe la preparación de un compuesto de fórmula I-4 (X^1 es N) mediante la formación de compuestos piridina mediante la reacción de 4-fluoropiridinas con aminometilimidazoles protegidos.

5 Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios descritos aquí puede efectuarse, si se desea, mediante cualquier proceso de separación o purificación adecuado como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida preparativa de alta o baja presión o una combinación de estos procesos. Se pueden obtener por referencia a preparaciones y ejemplos descritos más adelante, ilustraciones específicas de procesos de separación y aislamiento adecuados. No obstante, se pueden utilizar procedimientos de separación y aislamiento equivalentes. Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de fórmula I pueden separarse utilizando HPLC quiral.

15 Sales de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y pueden convertirse en su correspondiente sal de adición ácida. La conversión se logra mediante el tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido adecuado, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Normalmente, la base libre se disuelve en un solvente orgánico inerte como el éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido añadido en un solvente similar. La temperatura se mantiene entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita de forma espontánea o puede llevarse a una solución con al menos un solvente polar.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres mediante el tratamiento con al menos aun equivalente estequiométrico de una base adecuada como el hidróxido de sodio o potasio, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, y similares.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención poseen una buena afinidad a los receptores relacionados con las aminas traza (TAAR), especialmente hacia los TAAR1.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con las pruebas dadas a continuación.

40 Materiales y Métodos

Construcción de plásmidos de expresión de TAAR y de líneas celulares transfectadas de forma estable

Para la construcción de plásmidos de expresión se amplificaron las secuencias codificantes del TAAR1 de humano, rata y ratón a partir de DNA genómico, esencialmente como se describe en Lindemann *et al.* [14]. Se utilizó el sistema Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM de Mg^{2+} y los productos de PCR purificados se clonaron en el vector de clonaje pCR2,1-TOPO (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los productos de PCR se subclonaron en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California), y se verificó la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en líneas celulares.

Las células HEK293 (ATCC nº CRL-1573) se cultivaron esencialmente como se describe en Lindemann *et al.* (2005). Para la obtención de líneas celulares transfectadas de forma estable las células HEK293 se transfectaron con plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias codificantes de los TAAR (descritas anteriormente) con Lipofectamina 2000 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante, y 24 horas tras la transfección el medio de cultivo se suplementó con G418 1 mg/ml (Sigma, Buchs, Switzerland). Tras un periodo de cultivo de alrededor de 10 días se aislaron clones, se expandieron y se analizó su respuesta a las aminas traza (todos los compuestos adquiridos en Sigma) con el sistema de inmunoensayo cAMP Biotrak Enzyme Immunoassay (EIA) (Amersham) tras el procedimiento de EIA sin acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas celulares monoclonales que mostraron una CE_{50} estable durante un periodo de cultivo de 15 pases se utilizaron para los estudios subsiguientes.

Preparación de membranas y unión de radioligandos

Las células en confluencia se aclararon con salina tamponada con fosfato enfriada con hielo sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} que contiene EDTA 10 mM, y se precipitaron mediante centrifugación a 1000 rpm durante 5 min. a 4°C. El botón se lavó entonces dos veces con salina tamponada con fosfato enfriada con hielo y el botón de células se congeló inmediatamente por inmersión en nitrógeno líquido y se almacenó hasta su uso a -80°C. El botón celular se resuspendió entonces en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene EDTA 10 mM, y se homogeneizó con un Polytron

ES 2 340 223 T3

(PT 3000, Kinematica) a 10,000 rpm durante 10 s. El homogenizado se centrifugó a 48,000×g durante 30 min. a 4°C y el botón se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,4 que contiene EDTA 0,1 mM (tampón A), y se homogeneizó con un Polytron a 10,000 rpm durante 10 s. El homogenizado se centrifugó entonces a 48,000×g durante 30 min. a 4°C y el botón se resuspendió en 20 ml de tampón A, y se homogeneizó con un Polytron a 10,000 rpm durante 10 s. La concentración de proteínas se determinó mediante el método de Pierce (Rockford, IL). El homogenizado se centrifugó entonces a 48,000×g durante 10 min. a 4°C, se resuspendió en HEPES-NaOH (20 mM), pH 7,0 que incluye MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón B) a 200 g de proteína por ml y se homogeneizó con un Polytron a 10,000 rpm durante 10 s.

El ensayo de unión se realizó a 4°C en un volumen final de 1 ml, y con un tiempo de incubación de 30 min. Se utilizó el radioligando [³H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina a una concentración igual al valor de K_d calculado de 60 nM para dar lugar a una unión de alrededor del 0,1% de la concentración de radioligando total añadido, y una unión específica que representa aproximadamente del 70-80% de la unión total. La unión no específica se definió como la cantidad de [³H]-rac-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil)-2-imidazolina unida en presencia del ligando apropiado no marcado (10 μM). Se probaron ligandos competitivos en un amplio espectro de concentraciones (10 pM-30 μM). La concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo fue del 2%, y ésta no afectó la unión del radioligando. Cada experimento se realizó por duplicado. Todas las incubaciones se finalizaron con una filtración rápida a través de placas UniFilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de fibra de vidrio GF/C, prehumedecidos durante al menos 2 h en polietilenimina al 0,3%, y utilizando un recolector de células Filtermate 96 (Packard Instrument Company). Los tubos y filtros se lavaron entonces 3 veces con alícuotas de 1 ml de tampón B frío. Los filtros no se secaron y se empaparon en Ultima gold (45 μl/pocillo, Packard Instrument Company), y la radioactividad unida se contó mediante un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Los compuestos preferibles muestran un valor de K_i (μM) sobre el TAAR1 de ratón dentro del rango de 0,002-0,100 como se muestra en la siguiente tabla.

Ejemplo	K _i (μM) ratón	Ejemplo	K _i
2	0,030	46	0,077
5	0,081	51	0,082
6	0,073	65	0,0111
10	0,094	66	0,0263
12	0,051	68	0,0331
15	0,050		
21	0,082		
30	0,036		
37	0,065		
39	0,089		
41	0,021		
43	0,025		
45	0,002		

ES 2 340 223 T3

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

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con transportadores inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como transportadores en los comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas rígidas de gelatina. Los transportadores adecuados en las cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa a menudo no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Los transportadores adecuados para la obtención de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los transportadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, endulzantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador terapéuticamente inerte también son un objeto de la presente invención, como lo es un proceso para su producción, el cual comprende agrupar uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, y si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica, con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferibles de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, depresión, discapacidad cognitiva y enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites, y por supuesto, deberá ajustarse a las necesidades del individuo en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar de entre alrededor de 0,01 mg y alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como una dosis unitaria o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede superarse cuando se cree que está indicado.

Formulación del Comprimido (granulación húmeda)

<u>Artículo</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/ comprimido</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato magnésico	1	1	1	1
Total		167	167	167	831

Procedimiento de elaboración

1. Mezclar los artículos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar el granulado a 50°C.
3. Pasar el granulado a través de un equipo de pulverización adecuado.
4. Añadir el artículo 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

ES 2 340 223 T3

Formulación de la Cápsula

5	Artículo	Ingredientes	mg/ cápsula			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
10	1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
	2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
	3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
15	4.	Talco	10	15	10	25
	5.	Estearato magnésico	1	2	2	5
20		Total	200	200	300	600

Procedimiento de elaboración

- 25 1. Mezclar los artículos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los artículos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
- 30 3. Introducir en una cápsula adecuada.

Experimental

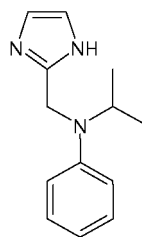
35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no pretenden limitar su alcance.

Los ejemplos 11, 13, 25, 26, 61, 63, 64, 71, 72, 73 y 74 son compuestos de referencia y no están comprendidos en el presente alcance de las reivindicaciones.

40 Ejemplo 1

(1*H*-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-fenil-amina

45



50

55

a) (1*H*-Imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina

60 A una solución de anilina (0,50 g, 5,37 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió imidazol-2-carboxialdehído (0,62 g, 6,45 mmol). Tras agitar la mezcla toda la noche a temperatura ambiente, se añadió borhidruro sódico (0,305 g, 8,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó mediante cristalización (acetato de etilo) para proporcionar un sólido blanco (0,71 g, 76%); EM (ISP): 174,1 ((M+H)⁺).

65

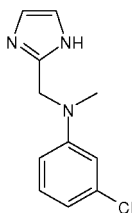
ES 2 340 223 T3

b) (1*H*-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-fenil-amina

A una solución de (1*H*-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina (0,71 g, 4,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió sucesivamente 2-metoxipropeno (0,5 ml, 5,3 mmol), ácido trifluoroacético (0,47 ml, 6,1 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (1,3 g, 6,1 mmol). Tras agitar la mezcla toda la noche a temperatura ambiente se añadieron agua y acetato de etilo. Tras extraer la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó by cromatografía en columna (SiO₂, heptano/acetato de etilo=1:1) para proporcionar un sólido blanco (0,335 mg, 38%); EM (ISP): 216,2 ((M+H)⁺).

Ejemplo 2

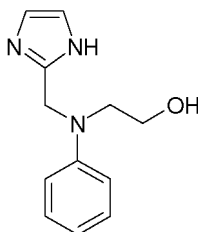
(3-Cloro-fenil)-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina



A una solución de 3-cloro-N-metilanilina (0,283 g, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadieron filtros moleculares (2 g, tamaño 0,4 nM) y imidazol-2-carboxialdehído (0,288 g, 3 mmol). Tras agitar la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente, se le añadió triace-toxiborhidruro sódico (0,848 g, 4 mmol) y ácido acético (5 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Para su obtención se añadieron diclorometano (50 ml) y solución de bicarbonato sódico 1M (30 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash (columna: Isolute Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: acetato de etilo/metanol = 95:5) para proporcionar un sólido blanco (0,13 g, 29%); EM (ISP): 222,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 3

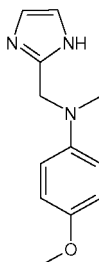
2-[(1*H*-Imidazol-2-ilmetil)-fenil-amino]-etanol



El compuesto del título, EM (ISP): 218,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 2 utilizando N-(2-hidroxietil)-anilina en lugar de 3-cloro-N-metilanilina.

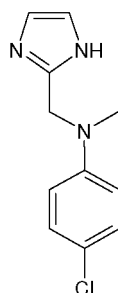
Ejemplo 4

(1*H*-Imidazol-2-ilmetil)-(4-metoxi-fenil)-metil-amina



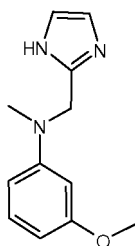
El compuesto del título, MS (EI): 218,4 (M⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 2 utilizando N-metil-4-metoxianilina en lugar de 3-cloro-N-metilanilina.

Ejemplo 5

(4-Cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 222,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 2 utilizando N-metil-p-cloroanilina en lugar de 3-cloro-N-metilanilina.

Ejemplo 6

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-aminaa) *(3-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico*

N-Metil-3-metoxianilina (0,302 g, 2,0 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml). Después se añadieron ácido 1-bencil-2-imidazolcarboxílico (0,302 g, 2,2 mmol), N-etildiisopropilamina (0,775 g, 6 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU; 1,0 g, 3,1 mmol) y para su completa disolución 2 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Para su obtención el acetonitrilo se evaporó al vacío, se añadió solución de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. El residuo se purificó utilizando cromatografía (SiO₂; eluyente: diclorometano/metanol = 97:3) para proporcionar un aceite amarillo claro (0,485 g, 75%); EM (ISP): 322,2 ((M+H)⁺).

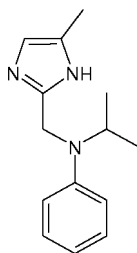
b) *(1-Bencil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina*

Una solución de (3-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico (0,20 g, 0,64 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Después se le añadió solución de borano-tetrahidrofurano (3,6 ml, 1M, 3,6 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado durante 4 horas. Para su obtención se le añadió ácido clorhídrico (1M) hasta que cesó la evolución de gas. Entonces el solvente orgánico se evaporó, se le añadió más ácido clorhídrico (3 ml, 1M) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. Tras enfriar, se le añadió solución de hidróxido de amonio (25%) hasta pH básico y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂; heptano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar un aceite amarillo claro (0,086 g, 44%); EM (ISP): 308, 1 ((M+H)⁺).

c) *(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina*

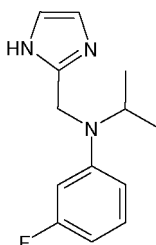
Se disolvió (1-Bencil-1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina (0,077 g, 0,25 mmol) en etanol (5 ml), ácido acético (0,075 g, 1,25 mmol) y se añadió paladio sobre carbón (15 mg, 10% Pd) y la mezcla se hidrogenó a 60°C durante 90 minutos. El catalizador se eliminó por filtración utilizando Celite. Para obtener la base libre (eliminar ácido acético) la solución se colocó en una columna SCX (0,5 g de Varian, gel de sílice modificado con ácido sulfónico). Tras lavar la columna de SCX con metanol (1 ml, descartado) el producto se liberó de la columna mediante lavados con amoníaco en metanol (2 ml, 1M). El solvente se evaporó y el residuo se purificó utilizando la filtración en columna (SiO₂; diclorometano/metanol = 95:5) para proporcionar un sólido blanco apagado (0,04 g, 74%); EM (ISP): 218,0 ((M+H)⁺).

Ejemplo 7

Isopropil-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina

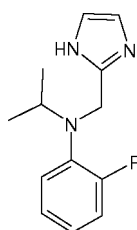
El compuesto del título, EM (ISP): 230, 1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 2 utilizando isopropil-fenil-amina en lugar de 3-cloro-N-metilanilina y 4-metil-imidazol-2-carboxialdehído en lugar de imidazol-2-carboxialdehído.

Ejemplo 8

(3-Fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 234,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-fluoroanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 9

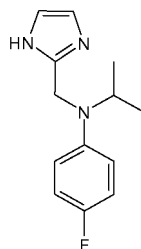
(2-Fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-aminaa) *(2-fluoro-fenil)-isopropil-amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico*

Una mezcla de ácido 1-bencil-2-imidazolcarboxílico (0,624 g, 3,0 mmol) y cloruro de diclorometilen-dimetiliminio (0,487 g, 3,0 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadieron N-isopropil-2-fluoroanilina (0,306 g, 2,0 mmol) y bicarbonato sódico (0,840 g, 10 mmol) y la agitación continuó toda la noche. Para su obtención se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 2:1) para proporcionar un aceite incoloro (0,268 g, 40%); EM (ISP): 338,3 ((M+H)⁺).

b) *(2-Fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina*

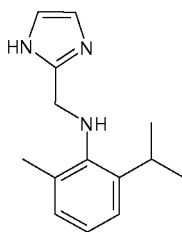
El compuesto del título, EM (ISP): 234, 1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 6 b) y c) utilizando (2-fluoro-fenil)-isopropil-amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico en lugar de (3-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 1-bencil-1H-imidazol-2-carboxílico en el paso b).

Ejemplo 10

(4-Fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

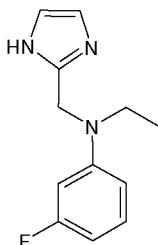
El compuesto del título, EM (ISP): 234, 0 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-fluoroanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 11

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(2-isopropil-6-metil-fenil)-amina

A una solución de 2-isopropil-6-metil-anilina (1,49 g, 10 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió imidazol-2-carboxialdehído (0,96 g, 10 mmol). Tras agitar la mezcla toda la noche a 60°C se le añadió borhidruro sódico (0,567 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (columna: Isolute® Flash-NH₂ (Separtis); eluyente: heptano/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar un sólido blanco (1,29 g, 56%); EM (ISP): 230,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 12

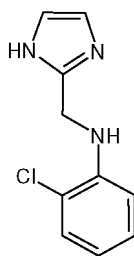
Etil-(3-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-aminaa) *(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-fluoro-fenil)-amina*

A una solución de 3-fluoroanilina (0,33 g, 3,0 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió imidazol-2-carboxialdehído (0,29 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a 60°C. Tras enfriar se le añadió borhidruro sódico (0,17 g, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo) para proporcionar un sólido amarillo claro (0,315 g, 55%); EM (ISP): 192,1 ((M+H)⁺).

b) *Etil-(3-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina*

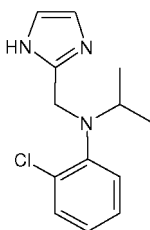
Se disolvió (1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-fluoro-fenil)-amina (0,19 g, 1 mmol) en metanol (15 ml). Después se añadieron acetaldehído (0,28 ml, 5 mmol), cloruro de zinc (0,55 g, 4 mmol) y cianoborhidruro de sodio (0,31 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40°C toda la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio/hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 90:10) para proporcionar un sólido blanco apagado (0,118 g, 54%); EM (ISP): 220,2 ((M+H)⁺).

Ejemplo 13

(2-Cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

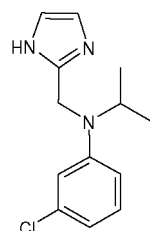
El compuesto del título, EM (ISP): 208, 1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 2-cloroanilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

Ejemplo 14

(2-Cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 250,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 2-cloroanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 15

(3-Cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 250,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-cloroanilina en lugar de anilina en el paso a).

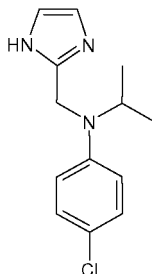
Ejemplo 16

(4-Cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

5

10

15



20

El compuesto del título, EM (ISP): 250,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-cloroanilina en lugar de anilina en el paso a).

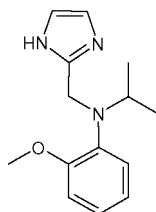
Ejemplo 17

25

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-(2-metoxi-fenil)-amina

30

35



40

El compuesto del título, EM (ISP): 246,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 2-metoxianilina en lugar de anilina en el paso a).

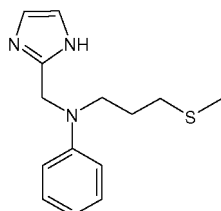
Ejemplo 18

45

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-metilsulfanil-propil)-fenil-amina

50

55

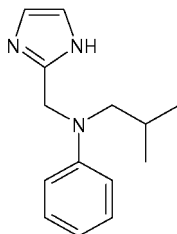


60

El compuesto del título, EM (ISP): 262,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y 3-(metiltio)-propionaldehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

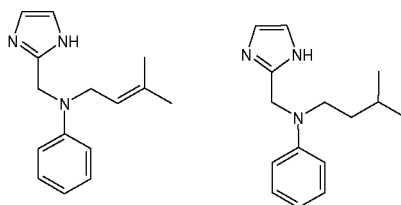
65

Ejemplo 19

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isobutil-fenil-amina

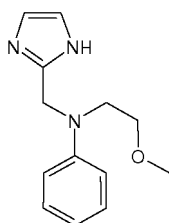
El compuesto del título, EM (ISP): 230, 3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y isobutilaldehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 20

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-metil-but-2-enil)-fenil-amina; mezcla 1:1 con (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-metil-butil)-fenil-amina

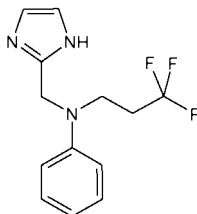
El compuesto del título, EM (ISP): 242,1; 244,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y 3-metilcrotonaldehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 21

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-fenil-amina

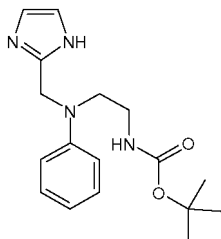
El compuesto del título, EM (ISP): 232,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y metoxiacetaldehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 22

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil-(3,3,3-trifluoro-propil)-amina

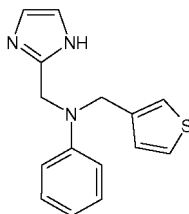
El compuesto del título, EM (ISP): 270,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y 3,3,3-trifluoropropionaldehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 23

{2-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil-amino]-etil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título, EM (ISP): 317,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y N-(2-oxoetil) carbamato de terc-butilo en lugar de acetaldehído en el paso b).

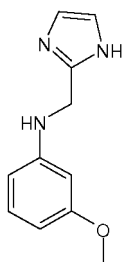
Ejemplo 24

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 270,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando anilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y 3-tiofenecarboxialdehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 25

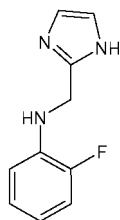
(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 203,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 3-metoxianilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

Ejemplo 26

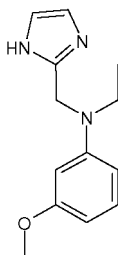
(2-Fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 192,0 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 2-fluoroanilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

Ejemplo 27

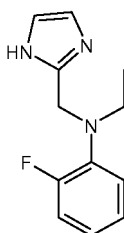
Etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 231,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 3-metoxianilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

Ejemplo 28

Etil-(2-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

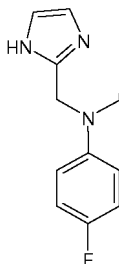


ES 2 340 223 T3

El compuesto del título, EM (ISP): 220,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 2-fluoroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

5 Ejemplo 29

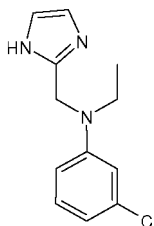
Etil-(4-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 220,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 4-fluoroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

25 Ejemplo 30

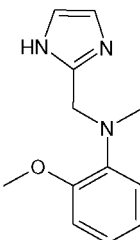
(3-Cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 235,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 3-cloroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

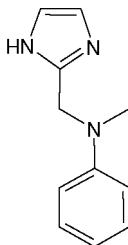
45 Ejemplo 31

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(2-metoxi-fenil)-metil-amina



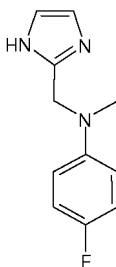
El compuesto del título, EM (ISP): 218,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 9 utilizando 2-metoxi-N-metilanilina en lugar de N-isopropil-2-fluoroanilina en el paso a).

Ejemplo 32

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-metil-fenil-amina

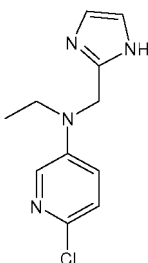
El compuesto del título, EM (ISP): 188,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 9 utilizando N-metilanolina en lugar de N-isopropil-2-fluoroanilina en el paso a).

Ejemplo 33

(4-Fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina

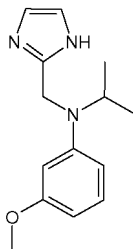
El compuesto del título, EM (ISP): 206,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 4-fluoroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y formaldehído en lugar de acetaldehído en el paso b).

Ejemplo 34

(6-Cloro-piridin-3-il)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

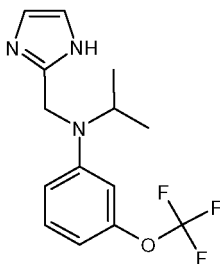
El compuesto del título, EM (ISP): 208,6; 210,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 5-amino-2-cloropiridina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

Ejemplo 35

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-(3-metoxi-fenil)-amina

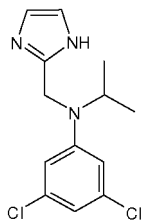
El compuesto del título, EM (ISP): 246,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-metoxianilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 36

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-(3-trifluorometoxi-fenil)-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 300,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-trifluorometoxi-anilina en lugar de anilina en el paso a).

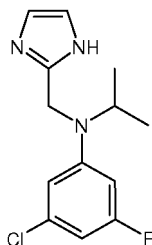
Ejemplo 37

(2,5-Difluoro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 284,2; 286,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3,5-dicloroanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 38

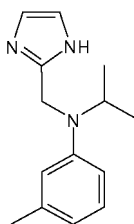
(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 268,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-cloro-5-fluoroanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 39

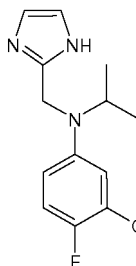
(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-m-tolil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 230,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-metilanilina en lugar de anilina en el paso a).

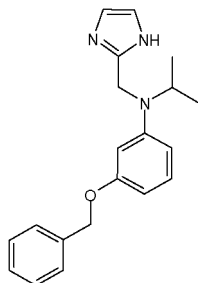
Ejemplo 40

(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



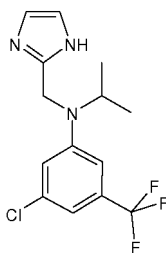
El compuesto del título, EM (ISP): 264,0 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 41

(3-Benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

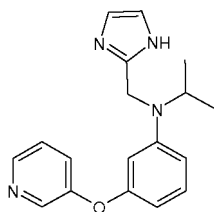
El compuesto del título, EM (ISP): 322,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-benciloxianilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 42

(3-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

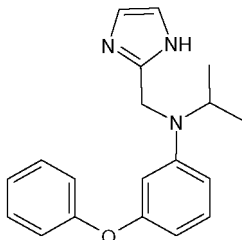
El compuesto del título, EM (ISP): 318,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-cloro-5-trifluorometil-anilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 43

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-[3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amina

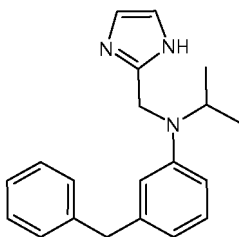
El compuesto del título, EM (ISP): 308,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-(piridin-3-iloxi)-fenil-amina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 44

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-(3-fenoxi-fenil)-amina

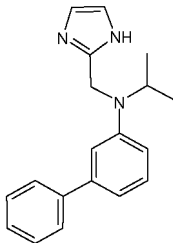
El compuesto del título, EM (ISP): 309,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-fenoxi-anilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 45

(3-Bencil-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 306,5 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-bencilanilina en lugar de anilina en el paso a).

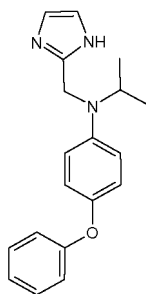
Ejemplo 46

Bifenil-3-il-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 292,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando bifenil-3-ilamina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 47

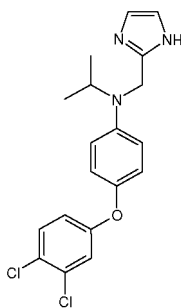
Bifenil-3-il-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 308,5 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-fenoxi-anilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 48

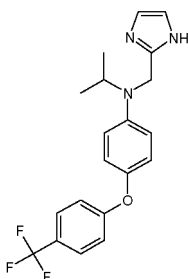
[4-(3,4-Dicloro-fenoxi)-fenil]-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 376,1; 378,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-(3',4'-diclorofenoxi)-anilina en lugar de anilina en el paso a).

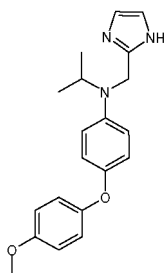
Ejemplo 49

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-[4-(4-trifluoro-metil-fenoxi)-fenil]-amina



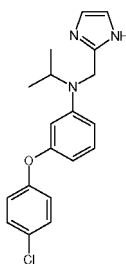
El compuesto del título, EM (ISP): 376,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-(4-trifluorometil-fenoxi)-anilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 50

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-[4-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-amina

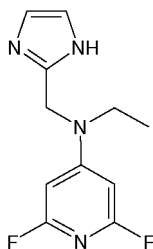
El compuesto del título, EM (ISP): 338,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-(4-metoxi-fenoxi)-anilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 51

[3-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 342,1; 344,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-(4-cloro-fenoxi)-anilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 52

(2, 6-Difluoro-piridin-4-il)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-aminaa) *Etil-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina*

A una solución saturada de etilamina en metanol (3 ml) se le añadió 1-(2-trimetilsilil)etoximetil-2-imidazol-carboxaldehído (0,2 g, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se le añadió borhidruro sódico (0,05 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a 50°C.

Se añadió agua y la solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂: acetato de etilo/metanol = 9:1) para proporcionar un aceite amarillo (0,176 g, 78%); EM (ISP): 256,0 ((M+H)⁺).

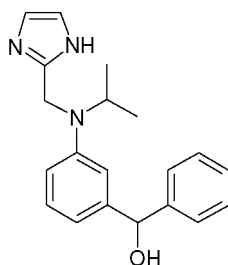
ES 2 340 223 T3

b) (2,6-Difluoro-piridin-4-il)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

Una mezcla de etil-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (0,1 g, 0,39 mmol) y 2,4,6-tri-fluoropiridina (0,2 g; 1,5 mmol) se calentó en un recipiente sellado en un horno microondas durante 1,5 h a 170°C. Después se añadió agua y diclorometano y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. Se le añadió al residuo una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1M, 1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: heptano/acetato de etilo=1:1) para proporcionar un sólido blanco, (0,01 g, 10%); EM (ISP): 239,0 ((M+H)⁺).

Ejemplo 53

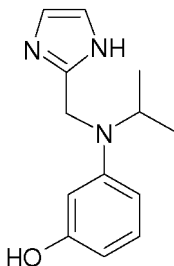
{3-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amino]-fenil}-fenil-metanol



El compuesto del título, EM (ISP): 322,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-aminobenzofenona en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 54

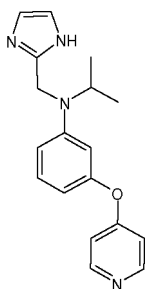
3-[(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amino]-fenol



Se disolvió (3-Benciloxi-fenil)-(3H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina (0,285 g, 0,89 mmol) en etanol (5 ml), se le añadió paladio sobre carbón (30 mg, 10% Pd) y la mezcla se hidrogenó durante 5 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo) para proporcionar una espuma blanca, (0,162 g, 79%); EM (ISP): 232,1 ((M+H)⁺).

Ejemplo 55

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-[3-(piridin-4-iloxi)-fenil]-amina



ES 2 340 223 T3

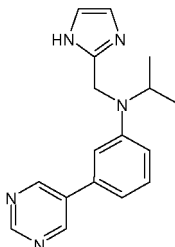
El compuesto del título, EM (ISP): 309,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-(piridin-4-iloxi)-fenil-amina en lugar de anilina en el paso a).

5 Ejemplo 56

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-(3-pirimidin-5-il-fenil)-amina

10

15



20

El compuesto del título, EM (ISP): 294,0 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando (3-pirimidin-5-il-fenil)-amina en lugar de anilina en el paso a).

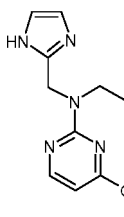
25 Ejemplo 57

25

Etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-(4-metoxi-pirimidin-2-il)-amina

30

35



40

El compuesto del título, EM (ISP): 234,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 52 utilizando 2-cloro-4-metoxipirimidina en lugar de 2,4,6-trifluoropiridina en el paso b).

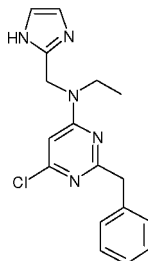
45 Ejemplo 58

45

(2-Bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

50

55

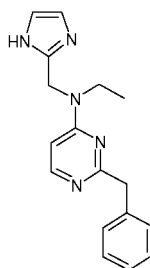


60

El compuesto del título, EM (ISP): 328,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 52 utilizando 2-bencil-4,6-dicloropirimidina en lugar de 2,4,6-trifluoropiridina en el paso b).

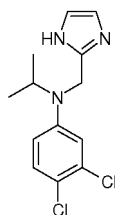
65

Ejemplo 59

(2-Bencil-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

Se disolvió (2-Bencil-6-cloro-pirimidin-4-il)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (0,164 g, 0,5 mmol) en metanol (5 ml), se le añadió formato de amonio (0,315 g, 0,5 mmol) y paladio sobre carbón (0,164 g, 10% Pd) y la mezcla se sometió a reflujo durante una hora. Tras enfriar el catalizador se eliminó por filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (columna: Isolute® Flash-NH₂ de Separtis; eluyente: acetato de etilo/metanol = 95:5) para proporcionar un sólido blanco, (0,100 g, 68%); EM (ISP): 294,4 ((M+H)⁺).

Ejemplo 60

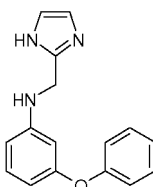
(3,4-Dicloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-aminaa) *(3,4-Dicloro-fenil)-isopropil-amina*

Se disolvió 3,4-dicloroanilina (5,0 g, 30,86 mmol) en metanol (150 ml). Después se le añadieron acetona (22,7 ml, 308,6 mmol), cloruro de zinc (12,62 g, 92,58 mmol) y ciano-borhidruro de sodio (7,76 g, 123,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40°C toda la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio/hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 veces con 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash (SiO₂; eluyente: heptano/acetato de etilo = 95:5) para proporcionar un sólido blanco apagado (5,03 g, 79,9%); EM (ISP): 205,1 ([³⁷Cl M+H]⁺), 203,1 ([³⁵Cl M+H]⁺).

b) *(3,4-Dicloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina*

Se disolvió (3,4-dicloro-fenil)-isopropil-amina (0,30 g, 1,47 mmol) en metanol (10 ml). Después se añadieron imidazol-2-carboxaldehído (0,22 g, 2,20 mmol), cloruro de zinc (0,60 g, 4,4 mmol) y cianoborhidruro de sodio (0,19 g, 2,9 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60°C toda la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía flash (SiO₂; eluyente: diclorometano/gradiente de metanol) para proporcionar un sólido blanco (0,007 g, 2%); EM (ISP): 286,0 ([³⁷Cl M+H]⁺), 284,0 ([³⁵Cl M+H]⁺).

Ejemplo 61

(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina

ES 2 340 223 T3

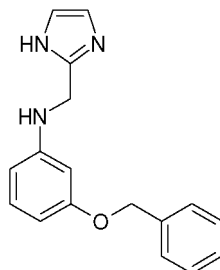
El compuesto del título, EM (ISP): 266,2 ($[M+H]^+$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 3-fenoxianilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

5 Ejemplo 62

(3-Benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

10

15



20

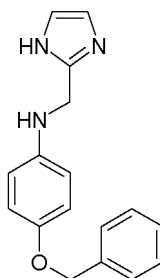
El compuesto del título, EM (ISP): 280,2 ($[M+H]^+$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 3-benciloxianilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

25 Ejemplo 63

(4-Benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

30

35



40

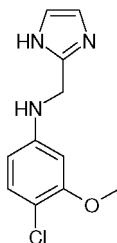
El compuesto del título, EM (ISP): 280,0 ($[M+H]^+$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 4-benciloxianilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

45 Ejemplo 64

(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

50

55

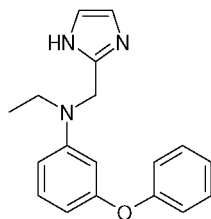


60

El compuesto del título, EM (ISP): 240,2 ($[^{37}\text{Cl } M+H]^+$), 238,0 ($[^{35}\text{Cl } M+H]^+$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 4-cloro-3-metoxianilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

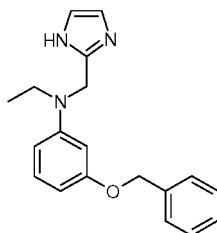
65

Ejemplo 65

Etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina

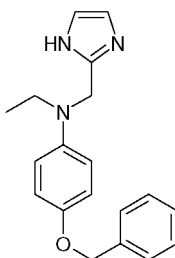
El compuesto del título, EM (ISP): 294,2 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 paso b) utilizando (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina (Ejemplo 61) en lugar de (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fluoro-fenil)-amina.

Ejemplo 66

(3-Benciloxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

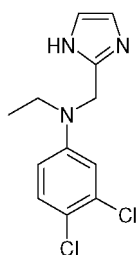
El compuesto del título, EM (ISP): 308,4 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 paso b) utilizando (3-benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (Ejemplo 62) en lugar de (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fluoro-fenil)-amina.

Ejemplo 67

(4-Benciloxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

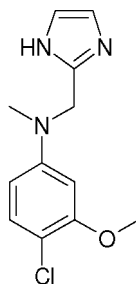
El compuesto del título, EM (ISP): 308,3 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 paso b) utilizando (4-benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (Ejemplo 63) en lugar de (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fluoro-fenil)-amina.

Ejemplo 68

(3,4-Dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

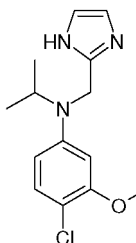
El compuesto del título, EM (ISP): 272,1 ($[^{37}\text{Cl M}+\text{H}]^+$), 270,2 ($[^{35}\text{Cl M}+\text{H}]^+$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 3,4-dicloroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a) y utilizando (3,4-dicloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina en lugar de (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fluoro-fenil)-amina en el paso b).

Ejemplo 69

(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina

(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (0,10 g, 0,4 mmol) (Ejemplo 64) se disolvió en acetonitrilo (4 ml). Entonces se añadieron formaldehído (0,08 ml, 1,1 mmol, solución acuosa al 37%) y cianoborhidruro de sodio (0,08 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía flash (SiO_2 ; eluyente: metanol/gradiente de diclorometano) para proporcionar un sólido blanco (0,006 g, 6%); EM (ISP): 252, 1 ($[^{37}\text{Cl M}+\text{H}]^+$), 250,2 ($[^{35}\text{Cl M}+\text{H}]^+$).

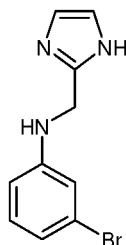
Ejemplo 70

(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 282,1 ($[^{37}\text{Cl M}+\text{H}]^+$), 280,2 ($[^{35}\text{Cl M}+\text{H}]^+$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso b) utilizando (4-cloro-3-metoxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (Ejemplo 64) en lugar de (1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina.

Ejemplo 71

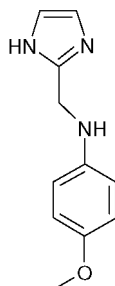
(3-Bromo-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 251,9; 254,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 3-bromoanilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

Ejemplo 72

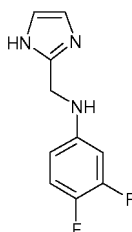
(1H-Imidazol-2-ilmetil)-(4-metoxi-fenil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 203,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 4-metoxianilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

Ejemplo 73

(3,4-Difluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

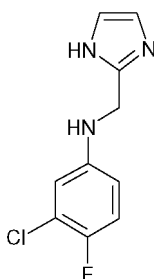


El compuesto del título, EM (ISP): 209,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

ES 2 340 223 T3

Ejemplo 74

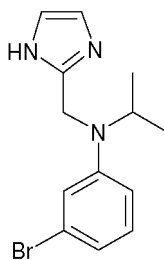
(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 228,1 ($[^{37}\text{Cl M}+\text{H}]^{+}$), 226,1 ($[^{35}\text{Cl M}+\text{H}]^{+}$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 11 utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 2-isopropil-6-metil-anilina.

Ejemplo 75

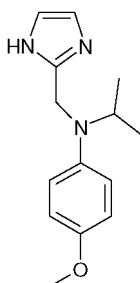
(3-Bromo-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 296,1; 294,1 ($(\text{M}+\text{H})^{+}$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-bromoanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 76

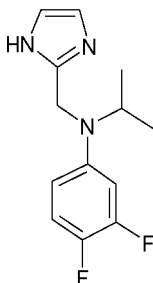
(1H-Imidazol-2-ilmetil)-isopropil-(4-metoxi-fenil)-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 246,2 ($(\text{M}+\text{H})^{+}$) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 4-metoxianilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 77

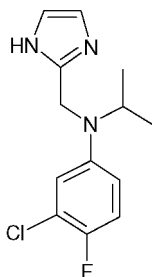
(3,4-Difluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 252,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 78

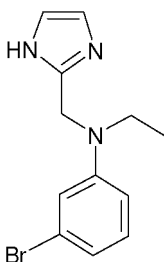
(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina



El compuesto del título, EM (ISP): 268,1; 270,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de anilina en el paso a).

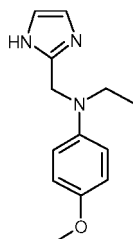
Ejemplo 79

(3-Bromo-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina



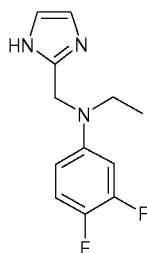
El compuesto del título, EM (ISP): 279,9; 281,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando 3-bromoanilina en lugar de anilina en el paso a).

Ejemplo 80

Etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-(4-metoxi-fenil)-amina

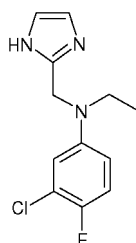
El compuesto del título, EM (ISP): 231,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 4-metoxianilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

Ejemplo 81

(3,4-Difluoro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 237,9 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

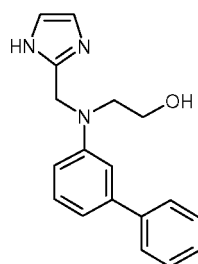
Ejemplo 82

(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

El compuesto del título, EM (ISP): 253,9; 255,8 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 12 utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-fluoroanilina en el paso a).

Ejemplo 83

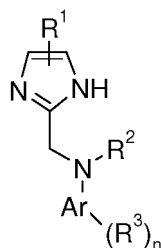
2-[Bifenil-3-il-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amino]-etanol



El compuesto del título, EM (ISP): 294,1 ((M+H)⁺) se obtuvo de forma análoga, con un rendimiento comparable, al procedimiento descrito en el ejemplo 2 utilizando 2-(bifenil-3-ilamino)-etanol en lugar de 3-cloro-N-metilanilina.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



I

en los que

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo,
alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno,

-(CH₂)_x-S-alquilo C₁₋₇,

-(CH₂)_x-O-alquilo C₁₋₇,

-(CH₂)_x-NHC (O) O-alquilo C₁₋₇,

-(CH₂)_x-arilo o

-(CH₂)_x-heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno,
-O-(CH₂)_m-arilo,

-O-(CH₂)_m-heteroarilo,

-(CR₂)_m-arilo o

-(CR₂)_m-heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o hidroxilo;

Ar es fenilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo o piridin-3-ilo;

n es 0, 1 o 2; cuando n es 2, entonces los dos grupos R³ pueden o no ser el mismo;

x es 0, 1, 2 o 3;

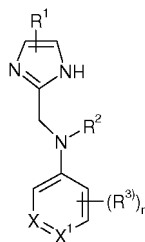
m es 0 o 1; cuando m es 1, entonces los dos grupos R pueden o no ser el mismo;

y a sus sales farmacéuticamente activas, con la excepción de los siguientes compuestos conocidos:

bencil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina y

etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina.

2. Compuestos de fórmula



I A

en los que

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxilo,
alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno,

-(CH₂)_x-S-alquilo C₁₋₇,

-(CH₂)_x-O-alquilo C₁₋₇,

-(CH₂)_x-NHC (O) O-alquilo C₁₋₇,

-(CH₂)_x-arilo o

-(CH₂)_x-heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno,

-O-(CH₂)_m-arilo,

-O-(CH₂)_m-heteroarilo,

-(CR₂)_m-arilo o

-(CR₂)_m-heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o hidroxilo;

X/X¹ son independientemente CH o N, en el que X y X¹ no son N de forma simultánea;

n es 0, 1 o 2; cuando n es 2, entonces los dos grupos R pueden o no ser el mismo;

x es 0, 1, 2 o 3;

m es 0 o 1; cuando m es 1, entonces los dos grupos R pueden o no ser el mismo;

y sus sales farmacéuticamente activas, con la excepción de los siguientes compuestos conocidos:

bencil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina y

etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina.

3. Compuestos de fórmula I en los que Ar es fenilo.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en los que R² es alquilo C₁₋₇.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, cuyos compuestos son

(3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina

(4-cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-metil-amina
 (1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-metoxi-fenil)-metil-amina
 5 (4-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina
 etil-(3-fluoro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina
 (3-cloro-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina
 10 (3-cloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina
 (2,5-difluoro-fenil)-(3H-imidazol-4-ilmetil)-isopropil-amina
 15 (1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-m-tolil-amina
 (3-benciloxi-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina
 (1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-[3-(piridin-3-iloxi)-fenil]-amina
 20 (3-bencil-fenil)-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina
 bifenil-3-il-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina
 25 [3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(1H-imidazol-2-ilmetil)-isopropil-amina
 etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-(3-fenoxi-fenil)-amina
 (3-benciloxi-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina o
 30 (3,4-dicloro-fenil)-etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en los que R^2 es $-(CH_2)_x-O$ -alquilo C_{1-7} .

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, cuyo compuesto es (1H-imidazol-2-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-fenil-amina.

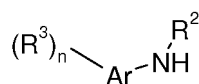
8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en los que Ar es pirimidin-2-ilo.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en los que Ar es pirimidin-4-ilo.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en los que Ar es piridin-3-ilo.

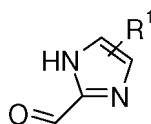
11. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



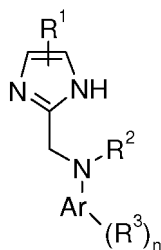
II

con un compuesto de fórmula



III

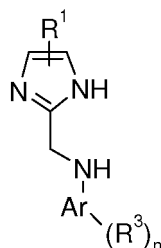
para dar un compuesto de fórmula



I

en los que R^1 , R^2 , R^3 , n y Ar son como se ha definido anteriormente, o

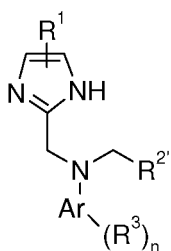
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



I-1

con un compuesto de fórmula $R^{2'}-CHO$

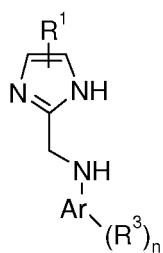
para dar un compuesto de fórmula



I-2

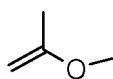
en el que $R^{2'}$ es alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_{x-1}-S$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_{x-1}-O$ -alquilo inferior, $(CH_2)_{x-1}-NHC(O)O$ -alquilo inferior o $(CH_2)_{x-1}$ -heteroarilo y los otros sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

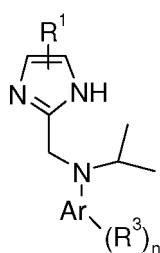


I-1

con



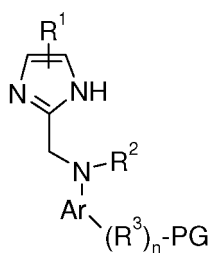
para dar un compuesto de fórmula



I-3

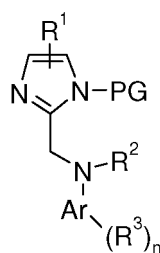
en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

d) eliminar un grupo protector de compuestos de fórmulas



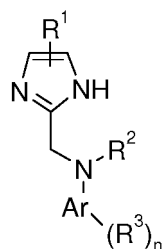
V

o



VIII

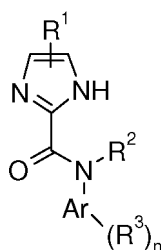
para dar un compuesto de fórmula



I

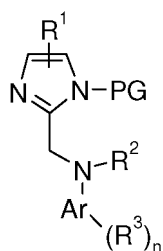
en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

e) reducir un compuesto de fórmula



VII

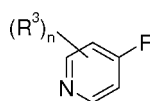
para dar un compuesto de fórmula



VIII

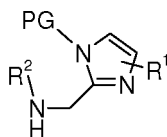
y eliminar el grupo protector para dar un compuesto de fórmula I, en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, o

f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



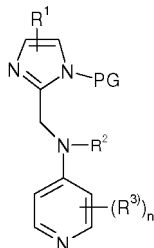
XII

con un compuesto de fórmula



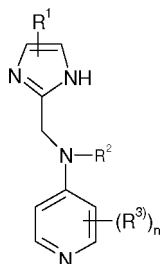
XI

para dar un compuesto de fórmula



XIII

y eliminar el grupo protector para dar un compuesto de fórmula



I-4

en el que los sustituyentes son como se ha definido anteriormente, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que se haya preparado mediante un proceso como el reivindicado en la reivindicación 11 o mediante un método equivalente.

13. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I y de compuestos

bencil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina y

etil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina,

de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un medicamento como el reivindicado en la reivindicación 13 para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, trastornos alimentarios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos en el consumo y asimilación de la energía, trastornos y defectos en la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y el ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

15. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 que contiene uno o más compuestos como se reivindica en la reivindicación 1 para el tratamiento de la depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad y trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA).

5 16. El uso de un compuesto de fórmula I y de los compuestos

bencil-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina y

etil-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-fenil-amina,

10

de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, migraña, hipertensión, abuso de sustancias y trastornos metabólicos, 15 trastornos alimentarios, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos en el consumo y asimilación de la energía, trastornos y defectos en la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y el ritmo circadiano, y trastornos cardiovasculares.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65