



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 136**

51 Int. Cl.:
C07D 233/54 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03752813 .0**
96 Fecha de presentación : **15.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1511735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54 Título: **Compuestos imidazólicos y su utilización como ligandos receptores alfa-2 adrenérgicos.**

30 Prioridad: **16.05.2002 FR 02 06026**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2010

73 Titular/es: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es: **Vacher, Bernard;**
Bonnaud, Bernard;
Marien, Marc y
Pauwels, Peter

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Compuestos imidazólicos y su utilización como ligandos receptores alfa-2 adrenérgicos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos imidazólicos. Los derivados de la invención interactúan selectivamente con los receptores adrenérgicos del tipo alfa-2 pre- y/o post-sinápticos (J. Neurochem. 2001, 78, 685-93) a nivel de los cuales se comportan como unos agonistas parciales, unos antagonistas o unos agonistas inversos. Como tales, los compuestos de la invención son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de las patologías o de las condiciones sensibles a una regulación adrenérgica controlada por los receptores alfa-2 adrenérgicos. La lista de las patologías consideradas como sensibles a dicha regulación es excesivamente larga. El campo de aplicación de la presente invención se limita, sin embargo, al tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas así como al tratamiento de la evolución de éstas (Psychopharmacology 1996, 123(3), 239-49; Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 1999, 23(7), 1237-46; US nº 5.663.167; FR 2 789 681; WO 9835670; WO 9806393; WO 9500145; WO 9413285; WO 9118886), en particular al tratamiento de la enfermedad o al tratamiento de la evolución de la enfermedad de Alzheimer (US nº 5.281.607; FR 2 795 727; WO 9501791; WO 9415603).

La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad degenerativa progresiva más extendida entre la población de edad avanzada. Se estima que más de 15 millones de personas lo padecen (New Engl. J. Med. 1999, 341(22), 1670-79; Drug Benefit Trends 2001, 13/7, 27-40). Los inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina) constituyen, en la actualidad, el único tratamiento sintomático de esta enfermedad. Los beneficios terapéuticos obtenidos son, sin embargo, como mucho modestos (Drugs 2001, 61/1, 41-52). Como las estrategias terapéuticas eficaces contra la enfermedad de Alzheimer son limitadas (Curr. Opin. Invest. Drugs 2001, 2(5), 654-56), el descubrimiento de nuevos tratamientos que utilizan unas moléculas dotadas de un mecanismo de acción diferente del de las moléculas disponibles actualmente en clínica y capaces de tratar o de retrasar la evolución de la enfermedad es por lo tanto muy deseable.

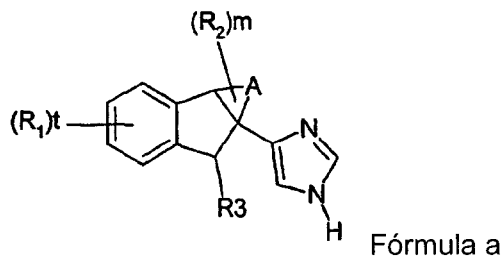
Se ha demostrado, *in vitro* y en el animal, que una sustancia que activa el sistema noradrenérgico puede, por un lado, oponerse a la progresión de la degeneración de las neuronas (J. Neurophysiol. 1998, 79(6), 2941-63; Pharmacol. Biochem. Behav. 1997, 56(4), 649-55; J. Cereb. Blood Flow Metabolism 1990, 10(6), 885-94) y, por otro lado, estimular el crecimiento neuronal (J. Comp. Neurol. 1974, 155(1), 15-42; Neuroscience 1979, 4(11), 1569-82; Neuroreport 1991, 2, 528-8). De ello se desprende que unos compuestos que poseen unas propiedades agonistas parciales, antagonistas o agonistas inversas a nivel de los receptores alfa-2 adrenérgicos, en particular a nivel de los receptores alfa-2 pre-sinápticos, pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Teniendo en cuenta el potencial terapéutico de los compuestos dotados de propiedades agonista parcial, antagonista o agonista inversa para los receptores alfa-2 adrenérgicos, el descubrimiento de estructuras nuevas dotadas de dichas propiedades es muy deseable. Con este fin, el solicitante ha descubierto que nuevos derivados imidazólicos interactúan selectivamente con los receptores adrenérgicos del sub-tipo alfa-2 a nivel de los cuales se comportan como unos agonistas parciales, antagonistas o unos agonistas inversos.

Numerosos antagonistas y/o agonistas parciales pre- y/o post-sinápticos de los receptores alfa-2 adrenérgicos son conocidos y están descritos en la bibliografía. A pesar que de los compuestos en cuestión pertenecen a unas clases químicas diferentes (Idrugs 2001, 4(6), 662-76), algunos comprenden en su estructura química un motivo común del tipo 1H-imidazol. Entre estos últimos, se pueden citar, a título de ejemplos, unos compuestos de tipo:

- 4-(1-indanilalquilo)- (WO 1051472);
- 4-(benzotienilo)- (WO 9951593);
- dihidro-indol- (FR 2 735 776);
- dihidro-indenilo- (EP 247 764);
- 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo)- (WO 9500492);
- 4(5)-(2-etil-2,3-dihidro-2-silainden-2-ilo)- (Eur. J. Med. Chem. 1996, 31(9), 725-9);
- tieno[3,4-c]pirroles (EP 599 697);
- 4-(2-aril- y -cicloalquil-3,3,3-trifluoropropilo)- (EP 486 385);
- 4-imidazol sustituido (J. Med. Chem. 1992, 35(4), 750-5);
- 4(5)-(2,2-difeniletil)- (Eur. J. Med. Chem. 1990, 25(7), 557-68);
- derivados de imidazoles (GB 2 225 782; EP 183 492 y WO 9313074);
- 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo)- (WO 9500492).

ES 2 346 136 T3

Entre los compuestos citados anteriormente, algunos presentan sólo unas diferencias estructurales relativamente mínimas. El estado de la técnica más próxima está representado por unos compuestos de tipo indanilimidazoles policíclicos, reivindicados en la patente WO 0185698, que responden a la fórmula a siguiente:



en la que, entre otros:

- A puede formar, con los dos átomos de carbono por los que está unido, un mono- ciclo carbonado de 3 eslabones;
- m puede ser 0 ó 1;
- R2 puede ser un grupo alcoilo (C1-6)
- t puede ser 0 ó 1;
- t es 1 y R1 puede ser un halógeno o un grupo alcoil(C1-6)-oxi;
- R3 puede ser un hidrógeno, OH, =O, alcoilo (C1-6) o alcoil(C1-6)-oxi.

Los compuestos representados anteriormente y los compuestos de la presente invención se diferencian por lo tanto por la naturaleza del sustituyente en posición 4 del grupo imidazol, en particular por la presencia en los compuestos de la invención de un motivo 6-espiro-ciclopropano. Numerosas estructuras que hacen intervenir un grupo 1H-imidazol sustituido en posición 4 ya son conocidas por sus propiedades alfa-2 adrenérgicas (véase *supra*). Sin embargo, de manera sorprendente, aparece que el sustituyente 6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-ilo confiere a los compuestos de la invención un perfil farmacológico muy singular.

En efecto, se muestra, *in vivo*:

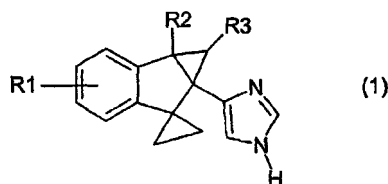
- una afinidad de los compuestos de la invención con respecto al sub-tipo alfa-2A humano,
- unas propiedades antagonistas o agonistas inversas de los compuestos de la invención a nivel de los receptores alfa-2A.

Además, se muestra, *in vivo*, que los productos de la invención son capaces de oponerse al efecto de la escopolamina en un ensayo de deficiencia mnésica. Este ensayo se considera como un modelo animal representativo de los trastornos de la memoria que se manifiestan durante la enfermedad de Alzheimer (Psychopharmacology 1992, 106, 26-30; Eur. J. Clin. Invest. 1998, 28, 944-9; Exp. Neurol. 2000, 163, 495-529). Los compuestos de la invención, dotados de dicho perfil de actividad, son por lo tanto potencialmente útiles para el tratamiento de las enfermedades o de los trastornos sensibles a la acción de los agonistas parciales, de los antagonistas o de los agonistas inversos de los receptores alfa-2 adrenérgicos, en particular para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas para las cuales existe una necesidad terapéutica importante.

Por último, el procedimiento de preparación de los compuestos de la invención es diferente del de los compuestos reivindicados en la patente WO 0185698.

ES 2 346 136 T3

Más específicamente, la presente invención tiene por objeto los nuevos derivados 4-(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa-[a]inden-6a-il)-1H-imidazol que, en forma de base, responden a la fórmula general (1):



en la que:

- R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metoxilo (OCH₃), pudiendo el sustituyente R1 en el carbociclo aromático ocupar la posición 2, 3, 4 ó 5;
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;

sus sales de adición y eventualmente los hidratos de las sales de adición con los ácidos minerales o los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables así como sus formas tautómeras, los enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, y los estereoisómeros puros o en mezcla racémica o no.

En un modo particular de realización de la invención, los compuestos de fórmula (1) en la que:

- R1 y R2 tienen el mismo significado que anteriormente;
- R3 representa un grupo metilo o un grupo etilo;

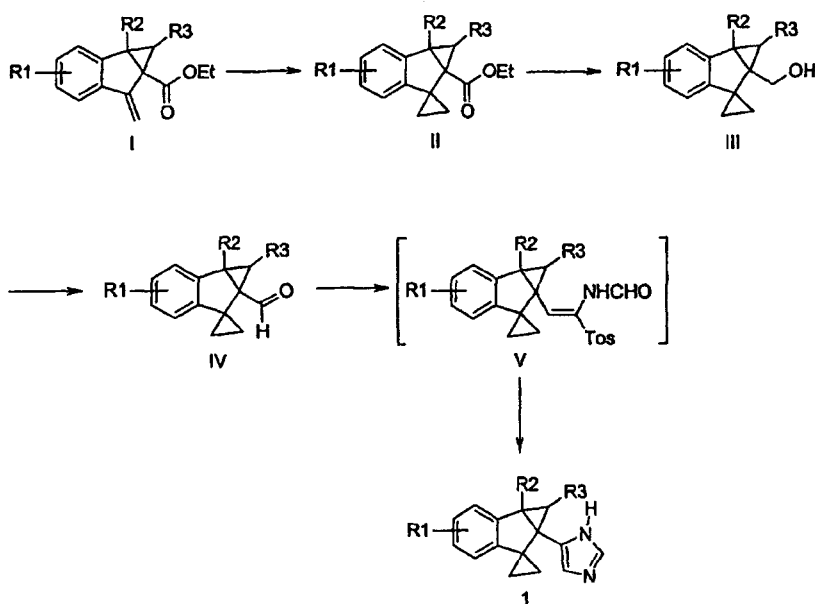
los estereoisómeros preferidos de los productos de la invención son aquellos en los que los sustituyentes R3 y 1H-imidazol ocupan o bien unas posiciones anti-periplanarias; o bien unas posiciones sin-periplanarias con relación al plano definido por el núcleo ciclopropánico.

Por el término “anti-periplanario”, los inventores entienden las configuraciones relativas de las moléculas (1) para las cuales los sustituyentes R3 y 1H-imidazol están situados a ambos lados del plano definido por el núcleo ciclopropánico. Por el término “sin-periplanario”, los inventores entienden las configuraciones relativas de las moléculas (1) para las cuales los sustituyentes R3 y 1H-imidazol están situados por el mismo lado del plano definido por el núcleo ciclopropánico.

Los compuestos de fórmula general (1) pueden existir bajo varias formas tautómeras. Dichas formas tautómeras, aunque no explícitamente añadidas en la presente solicitud para simplificar la representación gráfica de las fórmulas desarrolladas, están sin embargo incluidas en el campo de aplicación de la invención. Los compuestos de la invención comprenden varios átomos de carbono asimétricos en su estructura. Por ello, existen en forma de enantiómeros y de diastereoisómeros. La invención se refiere tanto a cada estereoisómero puro, es decir asociado con menos de 5% de otro estereoisómero o de una mezcla de otros estereoisómeros, como a las mezclas de uno o varios estereoisómeros en cualquier proporción. Los compuestos de la invención pueden por lo tanto intervenir como estereoisómeros puros o en mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros.

La invención se extiende por último al procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general (1).

Los derivados de fórmula general (1) se pueden obtener mediante el procedimiento descrito en el esquema de reacción siguiente.



La preparación de los compuestos de la invención utiliza como materia prima los derivados de fórmula (I) convenientemente sustituidos cuyo método de síntesis se ha descrito en la solicitud de patente francesa nº 0201839. Una reacción de ciclopropanación del doble enlace, efectuada mediante una técnica análoga a la indicada en Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39(24), 4539-42, conduce al derivado espiro de fórmula (II). La función éster del compuesto de fórmula (II) se reduce a continuación en el alcohol de fórmula (III) por medio de borohidruro de litio en el tetrahidrofurano según un método clásico de química orgánica. El alcohol primario (III) se oxida en el aldehído de fórmula (IV) por medio del complejo piridina trióxido de azufre. El aldehído (IV) se convierte en el imidazol esperado de fórmula (1) o bien en una etapa según el método descrito en Heterocycles 1994, 39(1), 139-53; o bien por medio de la tosilformilamina de fórmula (V) según el método indicado en Recl. Trav. Chim. Países Bajos 1979, 98(5), 258-62.

La invención tiene asimismo por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo por lo menos uno de los derivados de fórmula general (1) o una de sus sales o hidratos de sus sales en combinación con uno o varios soportes inertes u otros vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser, a título de ejemplo, unas composiciones administrables por vía oral, nasal, sublingual, rectal o parenteral. A título de ejemplo de composiciones administrables por vía oral, se pueden citar los comprimidos, las cápsulas, los granulos, los polvos y las disoluciones o suspensiones orales.

Las formulaciones apropiadas para la forma de administración seleccionada son conocidas y están descritas, por ejemplo en: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995, Mack Publishing Company.

La dosis eficaz de un compuesto de la invención varía en función de numerosos parámetros tales como, por ejemplo, la vía de administración seleccionada, el peso, la edad, el sexo, el estado de progreso de la patología a tratar y la sensibilidad del individuo a tratar. En consecuencia, la posología óptima deberá ser determinada, en función de los parámetros juzgados pertinentes, por el experto en la materia. A pesar de que las dosis eficaces de un compuesto de la invención puedan variar en unas proporciones amplias, las dosis diarias podrían escalonarse entre 0,01 mg y 100 mg por Kg de peso corporal del individuo a tratar. Siendo sin embargo preferida una dosis diaria de un compuesto de la invención comprendida entre 0,10 mg y 50 mg por Kg de peso corporal del individuo a tratar.

Las composiciones farmacéuticas según la invención son útiles en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna manera. En los ejemplos y los ejemplos de referencia siguientes:

- (i) el progreso de las reacciones se monitoriza mediante cromatografía sobre capa delgada (CCM) y por consiguiente los tiempos de reacción se mencionan sólo a título indicativo;
- (ii) unas formas cristalinas diferentes pueden proporcionar unos puntos de fusión diferentes, los puntos de fusión indicados en la presente solicitud son los de los productos preparados según al método descrito y no están corregidos;

ES 2 346 136 T3

- (iii) la estructura de los productos obtenidos según la invención se confirma por los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarroja (IR) y el análisis centesimal, la pureza de los productos finales se verifica mediante CCM, la pureza enantiomérica de los intermedios de reacción y de los productos finales se determina mediante HPLC sobre fase quiral;
- (iv) los espectros RMN se registran en el disolvente indicado. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano. La multiplicidad de las señales se indica por: s, singlete; d, doblete; t, triplete, q, cuádruplete, m, múltiplete; I, ancho;
- (v) los diferentes símbolos de las unidades tienen su significado habitual: μg (microgramo); mg (miligramo); g (gramo); ml (mililitro); mV (milivoltio); $^{\circ}\text{C}$ (grado Celsius); mmol (milimol); nmol (nanomol); cm (centímetro); nm (nanómetro); min. (minuto); ms (milisegundo); Hz (Hertz); $[\alpha]$ (poder de rotación específico medido a 589 nm, 25°C y a la concentración c, en la presente invención la dimensión $\text{deg.cm}^2.\text{g}^{-1}$ está siempre sobreentendida; las presiones se proporcionan en milibares (mb);
- (vi) la abreviaturas tienen el significado siguiente: F (punto de fusión); Eb (punto de ebullición); AUC (zona bajo la curva);
- (vii) mediante la expresión “temperatura ambiente” se entiende una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C .

Ejemplo 1

(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa-[a]inden-6a-il)-carboxilato de etilo (II-1)

En la disolución de 24,5 g (0,124 moles) de 2,4,6-triclorofenol y 300 ml de diclorometano bajo agitación y bajo nitrógeno a -40°C , se añaden gota a gota 113 ml (0,124 moles) de una disolución toluénica de ZnEt_2 (1,1M). Después de 15 minutos de agitación a -40°C se añaden 10 ml (0,124 moles) de diiodometano y se mantiene durante 15 minutos bajo agitación antes de añadir el 6-metilen-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-carboxilato de etilo (I-1), 13,22 g (0,062 moles). La suspensión obtenida se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de diclorometano hasta la disolución completa, la disolución se lava 2 veces mediante HCl 1N, después Na_2SO_3 , después NaOH 0,5N (2 veces), y después con agua salada. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el disolvente se elimina al vacío. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando el ciclohexano al 2% de acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 89,8%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228,29.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,88 (m, 1H); 0,92 (m, 2H); 1,23 (t, 3H); 1,29 (m, 1H); 1,81 (dd, 1H); 2,35 (m, 1H); 3,17 (dd, 1H); 4,10 (q, 2H); 6,56 (m, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,25 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 14,15; 14,47; 17,16; 27,47; 29,21; 34,09; 34,16; 60,22; 118,97; 122,76; 125,40; 126,43; 142,46; 147,45; 171,84.

Ejemplo 2

(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa-[a]inden-6a-il)-metanol (III-1)

La suspensión de 13 g (0,234 moles) de KBH_4 , 10,5 g (0,239 moles) de LiCl y 100 ml de THF anhidro se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta suspensión se le añade gota a gota la disolución de 12,71 g, (0,056 moles) de (6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-carboxilato de etilo (II-1) en 70 ml de THF anhidro, y después se lleva a reflujo bajo agitación durante 4 horas. La suspensión se concentra al vacío y el residuo se trata con agua. El producto se extrae 2 veces mediante acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua salada, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El aceite en bruto se purifica mediante cromatografía sobre sílice, utilizando el ciclohexano al 20% de acetato de etilo como eluyente.

Rendimiento: 85%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$: 186,25.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,64 (t, 1H); 0,96 (m, 2H); 1,17 (m, 2H); 1,25 (t, 1H, intercambiable con D_2O); 1,54 (m, 1H); 2,49 (q, 1H); 3,56 (dd, 1H, (d, después del intercambio con D_2O)); 3,74 (dd, 1H, (d, después del intercambio con D_2O)); 6,58 (m, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,25 (m, 1H).

Ejemplo 3

(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-carboxaldehído (IV-1)

- 5 En la disolución de 1,2 g (6,44 mmoles) de (6-espiro-1-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-metanol (III-1) y 6 ml de DMSO anhidro, se añaden 2,7 ml (19,4 mmoles) de trietilamina. La mezcla obtenida se agita sobre un baño de agua helada y se añaden por fracciones 3,1 g (19,4 mmoles) de complejo de piridina-SO₃. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la disolución se vierte en agua helada. El producto se extrae dos veces mediante acetato de etilo. La fase orgánica se lava mediante una disolución acuosa de ácido cítrico y después con
10 agua salada. Después del secado sobre MgSO₄ y de la filtración, el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite residual obtenido se utiliza sin ninguna otra purificación en la etapa siguiente.

C₁₃H₁₂O: 184,23.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): 0,97-1,03 (m, 2H); 1,15 (t, 1H); 1,23 (m, 1H); 2,01 (dd, 1H); 2,37 (m, 1H); 3,15 (dd, 1H); 6,62 (d, 1H); 7,12 (m, 2H); 7,26 (t, 1H); 9,26 (s, 1H).

Ejemplo 4

- 20 *4-(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (I-1)*



- 30 En la suspensión de 1,18 g (6,4 mmoles) de (6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-carboxaldehído (IV-1), 1,25 g (6,4 mmoles) de isocianuro de para-tolilsulfonilmetilo y 15 ml de etanol absoluto bajo agitación a temperatura ambiente, se añaden 40 mg de cianuro de sodio. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mayoría del etanol se elimina a presión reducida. Se añaden al residuo 20 ml de una disolución metanólica de amoníaco (4N) y se mantiene la disolución obtenida a 90°C durante 16 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la disolución marrón obtenida se lleva hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se recoge mediante acetato de etilo y se filtran los insolubles. Las aguas madres se extraen 2 veces mediante el ácido clorhídrico 1N. Las fases acuosas ácidas se lavan mediante el éter y después se alcalinizan. El producto se extrae 2 veces mediante acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua salada, se secan sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando el cloroformo al 3% de metanol como eluyente.

Rendimiento: 28,8%.

- 45 C₁₅H₁₄N₂: 222,28.

Fumarato del compuesto del título, F: 218-220°C.

- 50 Análisis elemental, C₁₉H₁₈N₂O₄: 338,36.

Calculado: C 67,45%, H 5,36%, N 8,28%.

Encontrado: C 67,17%, H 5,36%, N 8,15%.

- 55 RMN ¹H (DMSO-d₆): 0,61 (t, 1H); 0,79 (m, 2H); 0,94 (m, 1H); 1,09 (m, 1H); 1,46 (dd, 1H); 2,71 (dd, 1H); 6,62 (s, 2H); 6,68 (m, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,63 (s, 1H).

- 60 El desdoblamiento de los compuestos de fórmula (I-1) se efectúa mediante cromatografía líquida sobre un soporte CHIRALCEL OD.

ES 2 346 136 T3

Ejemplo 5

(+)-4-(6-espiro-1-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (+)-(1-1)

Fumarato del compuesto del título, F: 168-170°C.

$[\alpha]^{25}_D = +50,5^\circ$ (c = 0,334, CH₃OH).

Análisis elemental, C₁₉H₁₈N₂O₄ 338,36.

Calculado: C 67,45%, H 5,36%, N 8,28%.

Encontrado: C 67,24%, H 5,39%, N 8,12%.

Ejemplo 6

(-)-4-(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (-)-(1-1)

Fumarato del compuesto del título, F: 170-172°C.

$[\alpha]^{25}_D = -47,7^\circ$ (c = 0,295, CH₃OH).

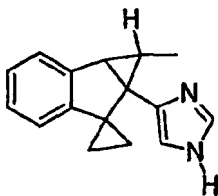
Análisis elemental, C₁₉H₁₈N₂O₄: 338,36.

Calculado: C 67,45%, H 5,36%, N 8,28%.

Encontrado: C 67,23%, H 5,36%, N 8,16%.

Ejemplo 7

4-(1-exo-metil-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (1-2)



Utilizando como producto de partida el 1-exo-metil-6-metileno-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-carboxilato de etilo (I-2) y procediendo tal como se ha descrito en los ejemplos 1 a 4, se obtiene el compuesto del título.

Fumarato del compuesto del título, F: 203-205°C.

Análisis elemental, C₂₀H₂₀N₂O₄: 352,39.

Calculado: C 68,17%, H 5,72%, N 7,95%.

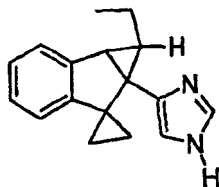
Encontrado: C 68,69%, H 5,90%, N 8,07%.

RMN ¹H (DMSO_d₆): 0,57 (m, 1H); 0,65 (m, 1H); 0,88 (s, 3H); 0,92 (m, 1H); 1,28 (m, 1H); 2,54 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 6,61 (s, 2H); 6,63 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,04 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,66 (s, 1H).

ES 2 346 136 T3

Ejemplo 8

4-(1-endo-etil-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (1-3)



Utilizando como producto de partida el (1-endo-etil-6-metilen-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-carboxilato de etilo (I-3), obtenido a su vez a partir del ácido (Z)-2-(1-butenil)-benzoico (RN 129780-54-7) y procediendo tal como se ha descrito en los ejemplos 1 a 4, se obtiene el compuesto del título.

Fumarato del compuesto del título, F: 179-181°C.

Análisis elemental, C₂₁H₂₂N₂O₄: 366,42.

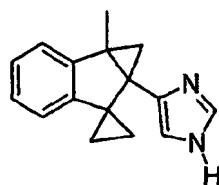
Calculado: C 68,84%, H 6,05%, N 7,64%.

Encontrado: C 68,36%, H 5,99%, N 7,63%.

RMN ¹H (D₂O): 0,62 (m, 1H); 0,86 (t, 3H); 0,95 (m, 2H); 1,14 (m, 1H); 1,20 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,74 (m, 1H); 3,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,66 (s, 2H); 6,75 (m, 1H); 7,21 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,39 (m, 1H); 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 9

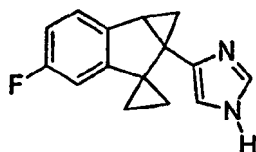
4-(1a-metil-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (1-4)



Utilizando como producto de partida el (1a-metil-6-metilen-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-carboxilato de etilo (I-4), obtenido a su vez a partir del ácido 2-isopropenil-benzoico (RN 3609-46-9) y procediendo tal como en los ejemplos 1 a 4, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo 10

4-(4-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol (1-5)



Utilizando como producto de partida el (4-fluoro-6-metilen-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-carboxilato de etilo (I-5) y procediendo tal como en los ejemplos 1 a 4, se obtiene el compuesto del título.

ES 2 346 136 T3

Fumarato del compuesto del título, F: 214-216°C.

Análisis elemental, C₁₉H₁₇N₂FO₄: 356,35.

Calculado: C 64,04%, H 4,81%, N 7,86.

Encontrado: C 63,87%, H 4,88%, N 7,81%.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 0,60 (t, 1H); 0,83 (m, 2H); 0,98 (m, 1H); 1,09 (m, 1H); 1,42 (dd, 1H); 2,68 (dd, 1H); 6,56 (d, 1H); 6,66 (s, 2H); 6,83 (m, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,59 (m, 1H).

Los compuestos de fórmula (1) así como sus sales terapéuticamente aceptables presentan unas propiedades farmacológicas interesantes.

Los resultados de los ensayos se agrupan en la tabla siguiente:

Compuesto	Afinidad (pKi) Alfa-2A	Actividad intrínseca % estimulado	Deficiencia mnésica a la escopolamina amplitud del efecto% (dosis, mg/kg i.p.)
1-1	9,5	+14	+122 (2,5)
(-)-adrenalina	-	+100	-
Donepezil	-	-	+67 (0,16)

Enlaces a los receptores alfa-2 adrenérgicos

Las membranas de las células C6 que expresan de manera permanente el receptor humano alfa-2A se preparan en Tris-HCl (pH = 7,6). Los ensayos de enlaces se efectúan con 2 nM [³H]RX 821002. El medio de incubación está compuesto por 0,4 ml de membranas celulares (10 µg de proteínas), 0,05 ml de radioligando y 0,05 ml de producto a ensayar o de fentolamina (10 µM) para determinar el enlace no específico. La reacción se detiene después de 30 minutos de incubación a 25°C añadiendo 3 ml de Tris-HCl, 50 mM (pH = 7,6) frío, seguida de una filtración sobre filtros Whatman, GF/B con la ayuda de un Brandel. Los valores de K_i se calculan según la ecuación $K_i = IC_{50}/(1 + C/K_d)$ en la que C es la concentración y K_d la constante de disociación, pK_i = - logK_i. En estas condiciones, aparece que los compuestos de la invención poseen una fuerte afinidad para los receptores del sub-tipo alfa-2A adrenérgicos humanos.

Medición de la activación de los receptores alfa-2 adrenérgicos

Las respuestas en GTPγS se efectúan sobre unas preparaciones membranarias en el HEPES 20 mM (pH = 7,4) con 30 µM de GDP, 100 mM de NaCl, 3 mM de MgCl₂ y 0,2 mM de ácido ascórbico. La estimulación máxima del GTPγS se determina en presencia de 10 mM de (-)-adrenalina y se calcula frente a la respuesta GTPγS basal. Los resultados se expresan o bien frente a la adrenalina, o bien frente a RX 811059. En estas condiciones, los compuestos de la invención se distinguen de la mayoría de los compuestos de la técnica anterior porque se comportan más bien como unos agonistas inversos a nivel de los receptores adrenérgicos alfa-2A humanos (véase la tabla anterior).

Ensayo de la deficiencia mnésica inducida por la escopolamina

La escopolamina posee unas propiedades amnesiantes en el animal y en el ser humano. Así, su administración en el ser humano sano provoca ciertos síntomas parecidos a los que se observan en la enfermedad de Alzheimer. La deficiencia mnésica inducida por la escopolamina se utiliza por lo tanto como modelo farmacológico experimental de los trastornos de memoria que se manifiestan durante esta patología. La escopolamina reduce la capacidad de adquisición, de memorización y de recuerdo en un ensayo de evitación pasiva en la rata. Se trata de medir la retencia, según el aprendizaje, que siente un animal a entrar en un compartimento oscuro en el que recibe un choque eléctrico de baja intensidad. La administración de escopolamina suprime esta retencia, y los compuestos estudiados se oponen al efecto de la escopolamina. El protocolo experimental utilizado se describe en Psychopharmacol. 1992, 106, 26-30.

ES 2 346 136 T3

Los compuestos de la invención muestran una actividad importante (véase la tabla anterior). La amplitud del efecto obtenido con los compuestos de la invención es superior a, por ejemplo, la del donezepil, inhibidor de acetilcolinesterasa utilizado en clínica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Chem. Rec. 2001, 1(1), 63-73). Los compuestos de la invención son por lo tanto capaces de oponerse eficazmente a la deficiencia mnésica inducida por la escopolamina.

Los resultados de los ensayos muestran por lo tanto que los compuestos de fórmula (1):

- poseen una fuerte afinidad para los receptores adrenérgicos del sub-tipo alfa-2A humanos;
- se comportan, generalmente, como unos agonistas parciales o antagonistas o agonistas inversos a nivel de los receptores adrenérgicos alfa-2A humanos;
- son activos, *in vivo*, en un modelo animal considerado como representativo de los trastornos de la memoria que se manifiestan durante la enfermedad de Alzheimer.

Por ello, los compuestos de la invención así como sus sales terapéuticamente aceptables son potencialmente útiles como medicamentos, en particular en el tratamiento de ciertas patologías neurodegenerativas progresivas tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

La administración de los compuestos de la invención se puede llevar a cabo por vía oral, nasal, sublingual, rectal o parenteral. A título de ejemplos de formulación no limitativos, se proporciona a continuación una preparación de los compuestos de la invención. Los ingredientes así como otros, terapéuticamente aceptables, se pueden introducir en otras proporciones sin modificar el alcance de la invención. Los términos "ingrediente activo" utilizados en el ejemplo de formulación siguiente se refieren a un compuesto de fórmula (1) o a una sal de adición o eventualmente a un hidrato de una sal de adición del compuesto de fórmula (1) con un ácido mineral o un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable.

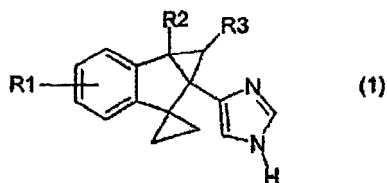
Ejemplo de composición farmacéutica

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos que contienen cada uno 10 mg del ingrediente activo constituido por lo menos por un compuesto imidazólico según la invención:

Ingrediente activo	10 g
Lactosa	100 g
Almidón de trigo	10 g
Estearato de magnesio	3 g
Talco	3 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (1):



en la que:

- R1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metoxilo (OCH₃), pudiendo el sustituyente R1 en el carbociclo aromático ocupar la posición 2, 3, 4 ó 5;
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;

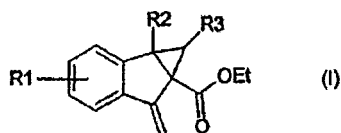
sus sales de adición y eventualmente los hidratos de las sales de adición con los ácidos minerales o los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables así como sus formas tautómeras, los enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, y los estereoisómeros puros o en mezcla racémica o no.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque se seleccionan de entre los compuestos siguientes:

- 4-(6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(2-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(3-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(4-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(5-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(1-exo-metil-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(1-exo-metil-2-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(1-exo-metil-3-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(1-exo-metil-4-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(1-exo-metil-5-fluoro-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(11-endo-etil-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;
- 4-(1a-metil-6-espiro-1'-ciclopropano-1a,6-dihidro-1H-ciclopropa[a]inden-6a-il)-1H-imidazol;

sus sales de adición y eventualmente los hidratos de las sales de adición con los ácidos minerales o los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables así como sus formas tautómeras, los enantiómeros y las mezclas de enantiómeros y los estereoisómeros puros o en mezcla racémica o no.

3. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (1) según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque se hace reaccionar un intermedio de síntesis de fórmula (I):



en la que R1, R2 y R3 tienen el mismo significado que en la fórmula (1):

con un diyodometano en presencia de zinc de dietilo y de fenol y porque se ha convertido la función éster del compuesto formado en un grupo 1H-imidazol para obtener los compuestos de fórmula (1) en la que R1, R2 y R3 tienen el mismo significado que en la fórmula (1), sus sales de adición y eventualmente los hidratos de las sales de adición con los ácidos minerales o los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, así como sus formas tautómeras, los enantiómeros y las mezclas de enantiómeros y los estereoisómeros puros o en mezcla racémica o no.

4. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque los sustituyentes R3 y 1H-imidazol ocupan unas posiciones sin-periplanarias con relación al plano definido por el núcleo ciclopropánico, R1 y R2 tienen el mismo significado que en la fórmula (1) y R3 es un grupo metilo (CH_3) o un grupo etilo (CH_2CH_3).

5. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque los sustituyentes R3 y 1H-imidazol ocupan unas posiciones anti-periplanarias con relación al plano definido por el núcleo ciclopropánico, R1 y R2 tienen el mismo significado que en la fórmula (1) y R3 es un grupo metilo (CH_3) o un grupo etilo (CH_2CH_3).

6. Compuestos de fórmula general (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, **caracterizados** porque se seleccionan de entre el enantiómero levógiro o el enantiómero dextrógiro de los compuestos de fórmula general (1).

7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6, a título de medicamentos.

8. Composiciones farmacéuticas, **caracterizadas** porque contienen como ingrediente activo por lo menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6, asociado a un soporte farmacéutico inerte u otros vehículos farmacéuticamente aceptables, y eventualmente a otro medicamento.

9. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 8, útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o útiles en el tratamiento de la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

10. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 8, útiles en el tratamiento o en el tratamiento de la evolución de la enfermedad de Parkinson.