



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 870**

51 Int. Cl.:
C07D 233/24 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 233/50 (2006.01)
C07D 263/28 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98110822 .8**
86 Fecha de presentación : **12.06.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **0887346**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.1998**

54 Título: **Derivados de N-fenil-alquilsulfonamida, su obtención y su utilización como agonistas de adrenoceptor alfa_{1A}/IL.**

30 Prioridad: **23.06.1997 US 50479 P**
25.02.1998 US 75978 P

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

72 Inventor/es: **Cournoyer, Richard Leo;**
Keitz, Paul Francis;
O'Yang, Counde y
Yasuda, Dennis Mitsugu

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 297 870 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

Derivados de N-fenil-alquilsulfonamida, su obtención y su utilización como agonistas de adrenoceptor alfa_{1A/1L}.

5 Esta invención se refiere a varios derivados 2-imidazolina de metilfenil- y metoxifenil-alquilsulfonamidas y a su utilización para el tratamiento de varios estados patológicos, por ejemplo la incontinencia urinaria, la congestión nasal, el priapismo, la depresión, la ansiedad, la demencia, la senilidad, la enfermedad de Alzheimer, las deficiencias de atención y de cognición y los trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, la bulimia y la anorexia.

10 *Incontinencia urinaria*

El tracto urinario inferior consta de la vejiga de la orina y la uretra. El funcionamiento normal del tracto urinario inferior requiere la relajación coordinada de la vejiga (músculo detrusor) y un aumento del tono del músculo liso de la uretra durante el llenado de la vejiga. En cambio, la expulsión de la orina (micción), requiere la contracción coordinada del detrusor y la relajación del músculo liso de la uretra. Esta coordinación se lleva a cabo mediante la integración de la actividad de los nervios aferente (sensorial) y eferente (parasimpático, simpático y somático) tanto en el centro nervioso central como en el periférico.

20 La incontinencia es un estado patológico caracterizado por la pérdida involuntaria de orina, que se puede demostrar objetivamente. Es un problema no solo social, sino también higiénico. Definida de modo resumido, la incontinencia es el resultado de que la vejiga y/o de la uretra no consiguen trabajar correctamente o bien no consiguen coordinar sus funciones. Se estima que por lo menos diez millones de americanos sufren incontinencia. La prevalencia de la incontinencia es dos veces mayor en las mujeres, siendo máxima la incidencia entre las mujeres postmenopáusicas, pero también afecta a los varones.

25 La incontinencia urinaria puede clasificarse en cuatro tipos básicos.

La incontinencia urgente (inestabilidad del detrusor) es la pérdida involuntaria de orina asociada con una fuerte urgencia de orinar. Este tipo de incontinencia es el resultado un músculo detrusor hiperactivo o hipersensible. El paciente que sufre hiperactividad de detrusor experimenta contracciones inapropiadas del detrusor y aumentos de presión intravesical mientras se va llenado la vejiga. La inestabilidad de detrusor resultante de un detrusor hipersensible (hiperreflexia de detrusor) está asociada la mayoría de veces con un trastornos neurológico.

35 La incontinencia verdadera por estrés (incompetencia de salida) es la pérdida involuntaria de orina, que tiene lugar cuando los aumentos de presión intraabdominal provocan un aumento de la presión intravesical, que supera la resistencia ofrecida por los mecanismos de cierre uretral. Los episodios de incontinencia por estrés pueden ser el resultado de actividades normales, por ejemplo la risa, la tos, el estornudo, el ejercicio o, en los pacientes incontinentes de estrés severo, por permanecer en pie o por caminar. Desde el punto de vista fisiológico, la incontinencia por estrés se caracteriza a menudo por un descenso del cuello de la vejiga y la adopción de la forma de embudo en la salida de la vejiga. Este tipo de incontinencia es el más frecuente en las mujeres que han tenido varios partos, ya que el embarazo y la expulsión del feto por la vagina pueden provocar la pérdida del ángulo vesico-uretral y dañar el esfínter externo. Los cambios hormonales asociados con la menopausia pueden exacerbar este estado patológico.

45 La incontinencia de rebose es una pérdida involuntaria de orina que resulta de un detrusor débil o de la incapacidad del detrusor para transmitir señales apropiadas (sensoras) cuando la vejiga está llena. Los episodios de incontinencia por rebose se caracterizan por el goteo frecuente o continuo de la orina y el vaciado incompleto o fallido.

50 A diferencia de los tipos de incontinencia recién descritos, la incontinencia funcional no se define por una disfunción fisiológica subyacente de la vejiga o de la uretra. Este tipo de incontinencia incluye la pérdida involuntaria de orina que resultada de factores tales como un aumento de la movilidad, las medicaciones (p.ej. fármacos diuréticos, agentes muscarínicos o antagonistas del adrenoceptor alfa₁) o problemas psiquiátricos, tales como la depresión.

55 El tratamiento de la incontinencia dependerá del tipo y de la severidad. De los cuatros tipos de incontinencia, la farmacoterapia es eficaz principalmente para el tratamiento de la incontinencia urgente. Para disminuir la contractilidad de la vejiga se emplea una gran variedad de agentes farmacológicos, por ejemplo anticolinérgicos, relajantes de músculo liso, antagonista del canal del calcio y agonistas del adrenoceptor beta. Parece que algunos pacientes se benefician del estrógeno (mujeres postmenopáusicas) y de los agonistas del adrenoceptor alfa₁. Sin embargo, estos agentes actúan con gran probabilidad a nivel de la uretra, aumentando la presión de cierre e impidiendo la pérdida de orina.

60 La incontinencia por estrés entre suave y moderada puede tratarse con estrategias farmacológica o la conservadora, por ejemplo por fisioterapia (ejercicios de Kegel) y la estimulación funcional eléctrica, en ambos casos se pretende reforzar la musculatura periuretral. La cirugía es indicada en los pacientes de incontinencia severa por estrés. Las técnicas quirúrgicas pretenden mejorar el alineamiento de la vejiga, la uretra y las estructuras circundantes.

65 Solamente se ha empleado un número limitado de agentes farmacéuticos para tratar, con éxito variable, la incontinencia por estrés. En las mujeres postmenopáusicas se cree que la terapia de reemplazo del estrógeno mejora la continencia ya que aumenta la longitud uretral y el grosor de la mucosa, con lo cual se aumenta la presión de cierre de la uretra. El estrógeno puede contribuir además a aumentar la expresión del adrenoceptor alfa₁ en la uretra (Wein,

Urologic Clinics of North America 22, 557-577, 1995). La eficacia de la terapia con estrógeno no se ha aceptado de forma universal.

5 La fenilpropanolamina y la pseudoefrina se consideran como terapia de primaria opción para la incontinencia de estrés entre suave y moderada (Wein, lugar citado; Lundberg (coordinador), JAMA 261(18), 2685-2690, 1989). Se cree que estos agentes trabajan, ambos, por activación directa de los adrenoceptores alfa₁ e indirectamente por desplazamiento de la norepinefrina endógena de las neuronas simpáticas después de la absorción hacia el terminal nervioso (Andersson y Sjogren, Progress in Neurobiology 19, 71-89, 1982). La activación de los adrenoceptores alfa₁ situada en las células del músculo liso de la uretra proximal y del cuello de la vejiga (Sourander, Gerontology 36, 19-26, 1990; Wein, lugar citado) evoca la contracción y un aumento de la presión de cierre de la uretra.

15 La utilidad de la fenilpropanolamina y de la pseudoefrina está limitada por la falta de selectividad entre los subtipos de adrenoceptores alfa₁ y por la acción indirecta de estos agentes (es decir, la activación de los adrenoceptores alfa₁, alfa₂ y beta en el sistema nervioso central y periférico). De ello resulta que cualquier efecto terapéutico deseado de estos agentes puede ir acompañado de efectos secundarios no deseables, por ejemplo un aumento de la tensión sanguínea. El aumento de la tensión sanguínea depende de la dosis y, por ello, limita la capacidad para conseguir concentraciones circulantes terapéuticamente eficaces de estos agentes (Andersson y Sjogren, lugar citado). Además, en algunos pacientes, estos agentes producen insomnio, ansiedad y vértigo, como resultado de sus acciones estimulantes del sistema nervioso central (Andersson y Sjogren, lugar citado; Wein, lugar citado).

20 La midodrina es un agente simpatomimético, que se ha evaluado para tratar la incontinencia de estrés. Este agonista de adrenoceptor alfa₁ es un profármaco que, “*in vivo*”, se convierte en la feniletilamina activa, ST-1059. La eficacia clínica de la midodrina no se ha demostrado de forma concluyente (Andersson y Sjogren, lugar citado). Al igual que los compuestos anteriores, sus efectos beneficiosos pueden limitarse por la reactividad cruzada con otros adrenoceptores que pueden limitar la dosis máxima que se puede conseguir. Un mejor conocimiento de los subtipos de adrenoceptores alfa₁ y su intervención en diversos procesos fisiológicos podría facilitar el desarrollo de fármacos más eficaces para el tratamiento tanto de la incontinencia de estrés como, posiblemente, de la incontinencia urgente.

30 Los adrenoceptores alfa₁ son proteínas neuroreceptoras específicas, situadas en los sistemas nervioso periférico y central y en tejidos de todo el cuerpo. Los receptores son importantes agujas desviadoras para controlar muchas funciones fisiológicas y, por ello, constituyen dianas importantes para el desarrollo farmacológico. Los fármacos que interaccionan con estos receptores se incluyen dentro de dos grupos principales: los agonistas, que imitan a los ligandos endógenos (norepinefrina y epinefrina) en su capacidad de activar a los adrenoceptores; y los antagonistas, que sirven para bloquear las acciones de los ligandos endógenos.

35 Durante los 15 años últimos se ha conseguido un conocimiento más preciso de los adrenoceptores alfa y han surgido fármacos dirigidos a los adrenoceptores alfa. Antes de 1977, solamente se conocía un adrenoceptor alfa. Entre 1977 y 1986 la comunidad científica ha aceptado que existen por lo menos dos adrenoceptores alfa, el alfa₁ y el alfa₂, en el sistema nervioso central y periférico. Las nuevas técnicas han permitido identificar las distintas proteínas de adrenoceptor que se distribuyen en los sistemas nerviosos central y periférico.

45 Hasta el presente se han clonado tres adrenoceptores alfa₁ humanos (el alfa_{1A}, el alfa_{1B} y el alfa_{1D}), se han expresado y se han caracterizado desde el punto de vista farmacológico (Hieble y col., Pharmacol. Revs. 47, 267-270, 1995). La ausencia de la denominación adrenoceptor alfa_{1C} es consecuencia de la historia de la subclasificación del adrenoceptor alfa₁. En 1990 se clonó un adrenoceptor alfa₁ y se denominó adrenoceptor alfa_{1C}, pero el mRNA de este clon no pudo detectarse en tejidos animales conocidos por expresar los adrenoceptores alfa_{1A} farmacológicamente definidos (Schwinn y col., J. Biol. Chem. 265, 8183-8189, 1990). Posteriormente se igualó el adrenoceptor alfa_{1C} con el adrenoceptor alfa_{1A}, con lo cual desapareció la denominación alfa_{1C} (Ford y col., Trends Pharmacol. Sci. 15, 167-170, 1994).

50 Farmacológicamente se ha descrito un cuarto subtipo, el adrenoceptor alfa_{1L}, pero no se ha encontrado un producto genético distinto (Flavahan y Vahnoutte, Trends Pharmacol. Sci. 7, 347-349, 1986; Muramatsu y col., Br. J. Pharmacol. 99, 197-201, 1990). A pesar de la preponderancia del mRNA del adrenoceptor alfa_{1A} en los tejidos del tracto urinario, el antagonista “huella dactilar” del adrenoceptor alfa_{1L} farmacológicamente definido es el que guarda mejor correlación con el adrenoceptor alfa₁ que media en la contracción del músculo liso del tracto urinario inferior (Ford y col., Mol. Pharmacol. 49, 209-215, 1996). Recientemente se ha comprendido mejor esta aparente discrepancia gracias al estudio de las respuestas funcionales en células transfectadas con el adrenoceptor alfa_{1A} clonado.

60 A diferencia de los estudios de fijación sobre el radioligando, que se realizan tradicionalmente en tampones hipotónicos y temperaturas subfisiológicas, los estudios funcionales en células transfectadas se realizan en un tampón fisiológico y a temperatura fisiológica. Aplicando estas condiciones, la farmacología de los antagonistas claves se parece mucho a la del adrenoceptor alfa_{1L} (Ford y col., Br. J. Pharmacol. 121, 1127-1135, 1997). Por tanto, parece que el adrenoceptor alfa_{1A} clonado puede expresar dos farmacologías distintas (alfa_{1A} y alfa_{1L}) en función de las condiciones experimentales. Cabe reseñar que este fenómeno es específico del subtipo de adrenoceptor alfa_{1A}, de modo que alterando las condiciones experimentales de manera similar no se altera la farmacología de los adrenoceptores alfa_{1B} y alfa_{1D} clonados (Ford y col., 1997, lugar citado). Hasta que no se confirme esta observación y se resuelva la nomenclatura de los adrenoceptores alfa_{1A}, sería prudente nombrar los ligandos selectivos del adrenoceptor alfa clonado como selectivos de alfa_{1A/1L}, a menos que pueda demostrarse la selectividad con respecto a los estados alfa_{1A} y alfa_{1L}.

El rol preciso de cada uno de los subtipos de adrenoceptor alfa₁ en diversas respuestas fisiológicas se está empezando a entender, pero está claro que los subtipos individuales mediante en distintas respuestas fisiológicas a agonistas y antagonistas. Por ejemplo, se ha demostrado que las contracciones de la próstata humana inducidas por la norepinefrina están mediadas por el adrenoceptor alfa_{1L} clonado (adrenoceptor alfa_{1L} farmacológico; Forray y col., Mol. Pharmacol. 45, 703-708, 1994; Ford y col., Mol. Pharmacol. 49, 209-215, 1996).

El rol del sistema nervioso adrenérgico simpático en la función de almacenaje de la vejiga está bien reconocido (Wein, lugar citado; Latifpour y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 661-667, 1990). De igual manera se entiende en la técnica que el estudio de los mecanismos de los adrenoceptores en tejidos aislados de uretra y de vejiga sea aplicable a la terapia de la incontinencia (Latifpour y col., lugar citado; Tsujimoto y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 236, 384-389, 1986). Varios grupos de científicos han intentado identificar mediante estudios de fijación de radioligando y estudios funcionales el o los subtipos de adrenoceptores alfa₁ en la uretra de los humanos, de conejos y de ratas (Yoshida y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 257, 1100-1108, 1991; Testa y col., lugar citado; Chess-Williams y col., J. Auton. Pharmacol. 14, 375-381, 1994). Pero estos esfuerzos no han logrado proporcionar evidencias concluyentes acerca del subtipo concreto de adrenoceptor alfa₁ que causa los efectos de agonistas de adrenoceptores en la uretra. Es sabido además que algunos agonistas de adrenoceptores alfa_{1C} (formalmente del alfa_{1C}) pueden ser útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria (Craig y col., WO 96/38143).

Congestión nasal

Aproximadamente la mitad de la resistencia al paso del aire hacia los pulmones se ejerce en la nariz y la cavidad nasal (Proctor, Am. Rev. Resp. Dis. 115, 97-129, 1977). La cavidad nasal está forrada con una membrana mucosa continua, que está muy vascularizada.

Los lechos vasculares de la mucosa nasal están formados por vasos de resistencia precapilares, sinusoides venosos que contienen haces de músculos lisos, tanto circulares como longitudinales, que drenan dentro de las vénulas postcapilares y anastomosis arteriovenosas que permiten que la sangre circunvale la red de sinusoides capilares (Proctor y col., Pharmac. Ther. B 2, 493-509, 1976; Scadding, Clin. Exp. Allergy 25, 391-394, 1995). Esta disposición anatómica convierte a la mucosa nasal en un tejido eréctil, sobre todo la que forra los turbinados medio e inferior y el septo (Proctor y col., 1976, lugar citado). La congestión del tejido venoso eréctil altera la resistencia de las vías respiratorias y es importante para el funcionamiento de la nariz como un aparato acondicionador de aire.

Tanto los vasos de resistencia como de capacitancia de la mucosa nasal están profusamente inervados con fibras autonómicas. Desde hace varias décadas se sabe que los adrenoceptores alfa mediante en la contracción de la mucosa nasal (Proctor y col., 1976, lugar citado). Es obvio que esto haya formado la base del tratamiento de la congestión nasal con fármacos simpaticomiméticos. Después de la identificación de distintos subtipos de adrenoceptores alfa (Langer, Biochem. Pharmacol. 23, 1793-1800, 1974) se ha puesto en evidencia la presencia de adrenoceptores alfa₁ y alfa₂ postjuncionales en la nasal mucosa (Ichimura y col., Arch. Otorhinolaryngol. 245, 127-131, 1988; Andersson y col., Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 93, 179-182, 1984). Se ha demostrado también la presencia de los adrenoceptores alfa₂ inhibidores prejunctionales (Ichimura y col., Arch. Otolaryngol. 10, 647-651, 1984). Se cree que los adrenoceptores tanto alfa₁ como alfa₂ mediante en la vasoconstricción de los niveles de capacitancia de la mucosa nasal (sinusoides venosos), pero se cree que solamente los adrenoceptores alfa₂ mediante en la vasoconstricción de los vasos de resistencia (Andersson y col., lugar citado; Scadding, lugar citado). Se cree que la constricción de los vasos de capacitancia reduce la congestión nasal directamente, aumentando el tono de los sinusoides venosos, al tiempo que la constricción de los vasos de resistencia se traduce en una disminución indirecta de la congestión nasal debido a que aumenta la resistencia arterial y, por tanto, disminuye el grado de llenado de los sinusoides venosos (Lung y col., J. Physiol. 349, 535-551, 1984).

Los agentes simpaticomiméticos intranasales empleados para tratar la congestión nasal se incluyen dentro de dos grupos químicos básicos, a saber, ciertas β -feniletilaminas e imidazolininas (Empey y col., Drugs 21, 438-443, 1981). El agonista no selectivo del adrenoceptor alfa₁, la fenilefrina (Minneman y col., Mol. Pharmacol. 46, 929-936, 1994) y el agonista mixto de alfa₁/alfa₂, la oximetazolina (Minneman y col., lugar citado), son, respectivamente, los exponentes de estos grupos químicos que se emplean a menudo.

El principal objetivo que se pretende atacar con los simpaticomiméticos intranasales es la rinitis medicamentosa, un síndrome de congestión de "rebote" asociada con el uso frecuente y prolongado (más de 7-10 días). La rinitis medicamentosa no es un problema que surja con los descongestivos nasales, pero con ellos se corre un riesgo mayor de efectos sistémicos secundarios (Empey y col., lugar citado). A pesar de la prevalencia de este síndrome, no se ha podido elucidar su causa exacta. Las posibles explicaciones del "rebote" son las siguientes. La constricción prolongada o preferente de los vasos de resistencia, mediada posiblemente por los adrenoceptores alfa₂, puede privar de oxígeno y nutrientes a la mucosa nasal, de ello resulta una hiperemia reactiva que conduce a la liberación de mediadores vasoactivos para contrarrestar la vasoconstricción (Berridge y col., Br. J. Pharmacol. 88, 345-354, 1986; Scadding, lugar citado). La exposición prolongada a concentraciones altas de agentes adrenérgicos muy eficaces puede provocar también una regulación a la baja o una desensibilización de los receptores adrenérgicos. Es decir, una disminución del número o de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos podría reducir la capacidad de respuesta no solo a simpaticomiméticos exógenos sino también a los endógenos (Scadding, lugar citado). La irritación química causada por el ingrediente activo o por un ingrediente de la formulación podría evocar también una rinitis medicamentosa (Scadding, lugar citado).

La falta de selectividad de los simpaticomiméticos empleados habitualmente con respecto a un subtipo específico de adrenoceptor da pie a la posibilidad de desarrollar un descongestionante intranasal eficaz que no provoque la rinitis medicamentosa. Por ejemplo, diversos agonistas de imidazolina (p.ej. la oximetazolina) poseen actividad de agonistas tanto de adrenoceptores α_1 como de α_2 (Minneman y col., lugar citado). Por lo tanto, es posible que un agonista selectivo de adrenoceptores α_1 no provoque vasoconstricción de los vasos de resistencia de la mucosa nasal que intervienen en la patogénesis de la rinitis medicamentosa (Scadding, lugar citado). De igual manera, la fenilefrina no discrimina entre los subtipos α_1 de adrenoceptores (Minneman y col., lugar citado), que en la última década se han dividido en los subtipos de adrenoceptores α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} (Ford y col., Trends Pharmacol. Sci. 15, 167-170, 1994). Es posible por tanto que un subtipo individual de adrenoceptor α_1 pueda mediar selectivamente en la vasoconstricción de los sinusoides venosos de la mucosa nasal y, de este modo, puedan evitarse los efectos adversos que podrían venir mediados por otros subtipos de adrenoceptor α_1 .

Publicaciones previas adicionales

Esser y col., DE 195 14 579 A1 (publicado el 24 de octubre de 1996), describen ciertos compuestos de feniliminoimidazolidina, que son agonistas de α_{1L} , para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Craig y col., WO 96/38143 (publicado el 5 de diciembre de 1996), describen el uso de agonistas selectivos de adrenoceptores α_{1C} para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Purcell, patente US-4,492,709 (publicada el 8 de enero de 1985), describe 2-[4(3)-amino-3(4)-hidroxifenilimino]-imidazoles útiles para el tratamiento de la hipersecreción gástrica y de la hiperacidez. Una publicación similar aparece en la correspondiente solicitud de patente europea EP-0 086 126 B1 (publicada el 4 de julio de 1985).

Coquelet y col., patente US-4,665,085 (publicada el 12 de mayo de 1987), describen el proceso de obtención y la aplicación terapéutica de ciertas amidinas. Una publicación similar puede encontrarse en la solicitud de patente europea EP-0 132 190 B1 (publicada el 13 de enero de 1988).

Las anilinetilimidazolininas de uso pesticida se publican en Copp y col., patente US-4,414,223 (publicada el 8 de noviembre de 1983).

Ciertas imidazolininas activas como pesticidas se describen en Copp y col., documento de publicación EP-27 56 638 (publicado el 22 de junio de 1978) y en la correspondiente patente francesa (Brevet D'Invention) n° 862,022 (publicada el 19 de junio de 1978).

Las sulfonamidas de ácidos fenoxiacéticos y derivados de imidazolina de compuestos sulfonamido del ácido fenoxiacético y de ácidos cresoxiacéticos así como su actividad hipotensiva se describen en Gh. Botez y col., en Chemical Abstract 6834 (1964).

Broersma y col., patente US-4,343,808 (publicada el 8 de agosto de 1982), describen la inhibición de la adopción de la geometría falciforme de los eritrocitos falciformes empleando ciertos compuestos fenoxi-, feniltio- o anilinoimidazolina.

Reiter y col., solicitud de patente inglesa GB-2 160 198 A (publicada el 18 de diciembre de 1985), describen ciertas imidazolininas.

Jones y col., WO 96/17612 A1 (publicado el 13 de junio de 1996), describen el tratamiento de la isquemia cerebral o cardíaca o de convulsiones y también la anemia de células falciformes empleando derivados nuevos o ya conocidos de fenil-guanidina o amidina.

Black y col., patente US-4,238,497 (publicada el 9 de diciembre de 1980), describen derivados de imidazolina, sales de los mismos y su utilización como pesticidas.

El uso de agonistas selectivos de adrenoceptores α_{1A} para el tratamiento de la incontinencia urinaria se describe en Craig y col., patente US-5,610,174 (publicada el 11 de marzo de 1997).

Prasit y col., solicitud de patente europea EP-0 535 923 A1 (publicada el 7 de abril de 1993), describen (azaarilmetoxi)indoles como inhibidores de la síntesis de leucotrienos.

Los (azaaromaticoalcoxi)indoles como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos se describen en Frenette, WO 93/16069 (publicado el 19 de agosto de 1993).

Aslanian y col., patente US-5,578,616 (publicada el 26 de noviembre de 1996), describen ciertos fenilalquilimidazoles provistos de propiedades farmacológicas, en especial actividades en el SNC y actividad contra la enfermedad inflamatoria.

ES 2 297 870 T3

Morino y col., patente US-5,360,822 (publicada el 1 de noviembre de 1994), describen ciertos derivados de sulfonanilida útiles como remedios para la incontinencia urinaria.

Wismayr y col., patente US-3,340,298 (publicada el 5 de septiembre de 1967), describen ciertos derivados de fenilalcanolamina, útiles para tratar estados de hipertensión.

Winn y col., patente US-4,665,095 (publicada el 12 de mayo de 1987), describen ciertas imidazolininas útiles para tratar la congestión nasal.

Robertson y col., patente US-4,956,388 (publicada el 11 de setiembre de 1990), describen ciertas propanamidas sustituidas por ariloxi en posición 3 y sustituidas en posición 3, capaces de inhibir la absorción de la serotonina y de la norepinefrina.

Gluchowski y col., patentes US-5,403,847 (publicada el 4 de abril de 1995) y US-5,578,611 (publicada el 26 de noviembre de 1996), describen ciertos compuestos específicos de α_{1C} , útiles para tratar la hiperplasia benigna de próstata.

Cupps y col., patente US-5,541,210 (publicada el 30 de julio de 1996), describen ciertos compuestos de bencimidazol útiles como agonistas de adrenoceptores α_2 para tratar trastornos respiratorios, oculares y/o gastrointestinales.

Bard y col., patente US-5,556,753 (17 de setiembre de 1996), describen ciertos receptores adrenérgicos alfa₁ humanos y el uso de los mismos. Véase también el documento WO 94/08040 (publicado el 14 de abril de 1994).

Meyer y col., patente US-5,597,823 (publicada el 28 de enero de 1997), describen ciertos agonistas adrenérgicos alfa₁ de hexahidrobenzo(E)isoindona tricíclica sustituida, útiles para tratar la hiperplasia benigna de próstata.

Jeon y col., WO 97/31636 (publicado el 4 de setiembre de 1997), publican ciertos derivados de indol y de benzotiazol, que son selectivos de los receptores α_2 humanos clonados.

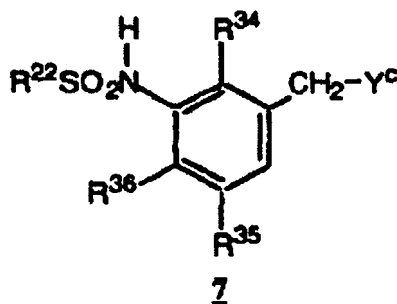
Wong y col., WO 97/42956 (publicado el 20 de noviembre de 1997), publican ciertos compuestos de dihidropiridina que son antagonistas selectivos de receptores α_1 humanos.

Jeon y col., WO 96/04270 (publicado el 15 de febrero de 1996), describen ciertos derivados de bencimidazol que son selectivos de los receptores alfa₂ humanos clonados y que son útiles como agentes analgésicos, sedantes o anestésicos.

En Chemical Abstracts, vol. 67, n° 9, 28 de agosto de 1967, resumen n° 32813t, página 4122; columna 1 & ES 323985 y en Chemical Abstracts, vol. 69, n° 13, 23 de setiembre de 1968, resumen n° 52140q, página 4873; columna 2 & ES 335641 se describen derivados de 2-(3-amino-fenilimino)-imidazolina que no contienen el resto A. Poseen propiedades anticongestivas nasales.

La invención se refiere a nuevos compuestos representados en las fórmulas 7 y 8.

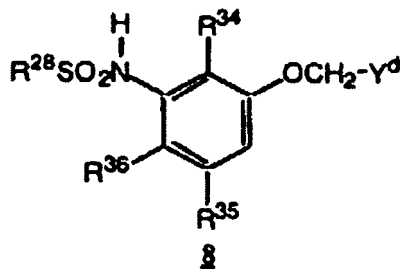
Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen a los compuestos representados en la fórmula 7:



en la que: Y^c es 2-imidazolina; R²² es alquilo inferior; R³⁴, R³⁵ y R³⁶ con independencia entre sí son H, Cl, Br, F o alquilo inferior. Los compuestos incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

ES 2 297 870 T3

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen a los compuestos representados en la fórmula 8:



en la que: Y^d es 2-imidazolina; R^{28} es alquilo inferior; R^{34} , R^{35} y R^{36} con independencia entre sí son H, Cl, Br, F, o alquilo inferior. Los compuestos incluyen a las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

20 La presente invención incluye además a las composiciones idóneas para la administración a un mamífero, en particular a un humano, que tenga esta enfermedad que puede aliviarse por tratamiento con un agonista de adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$, dicha composición contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La invención se refiere además a nuevos compuestos intermedios y a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas anteriores, mezclados con uno o más vehículos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a un compuesto de las anteriores fórmulas como sustancia farmacéuticamente activa.

30 La presente invención incluye además un compuesto de las fórmulas anteriores para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y/o terapia de una enfermedad que se alivia mediante el tratamiento con un agonista de adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$.

35 La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las anteriores fórmulas en combinación con un vehículo terapéuticamente inerte.

40 La presente invención incluye también una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las anteriores fórmulas en combinación con un vehículo terapéuticamente inerte y/o un compuesto adicional útil para la profilaxis y/o terapia de una enfermedad que se alivia mediante el tratamiento con un agonista adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$.

La presente invención incluye además el uso de compuestos de las fórmulas anteriores para la fabricación de medicamentos.

45 La invención se refiere también al uso de los compuestos de las fórmulas anteriores para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y/o terapia de la incontinencia urinaria, congestión nasal, priapismo, depresión, ansiedad, demencia, senilidad, Deficiencias de Alzheimer en atención y cognición, y/o trastornos de ingestión de comida por ejemplo la obesidad, la bulimia y la anorexia.

50 La presente invención incluye también a los compuestos de las fórmulas anteriores que pueden obtenerse por un proceso que se describe a continuación.

55 La presente invención se refiere a varios derivados 2-imidazolina de metilfenil- y metoxifenil-alquilsulfonamidas y a su utilización para el tratamiento de varios estados patológicos, por ejemplo la incontinencia urinaria, la congestión nasal, el priapismo, la depresión, la ansiedad, la demencia, la senilidad, la enfermedad de Alzheimer, las deficiencias de atención y de cognición y los trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, la bulimia y la anorexia. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$, oralmente activos, para el tratamiento médico de la incontinencia urinaria de estrés genuina, entre suave y moderada. Los compuestos son selectivos por el hecho de que aumentan el tono del músculo liso del tracto urinario inferior, con poco o nulo efecto en el sistema vascular (es decir, vasoconstricción), en el corazón o en el sistema nervioso central (SNC).

60 Antes de seguir con la descripción de las formas preferidas de ejecución de la presente invención se va a definir un conjunto de términos.

65

Definiciones

Tal como se emplean aquí:

5 “Alquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo al metilo, etilo, propilo, iso-propilo, tert-butilo, n-hexilo, n-octilo.

“Alquilo inferior” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyendo por ejemplo al metilo, etilo, propilo, iso-propilo, tert-butilo, butilo, n-pentilo.

10 “Alcoxi inferior” significa el grupo -O-(alquilo inferior), en el que alquilo inferior tiene el significado definido antes.

15 “Cicloalquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monocíclico monovalente que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

20 “Alquilenio inferior” significa un resto hidrocarburo saturado divalente, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo al metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, pentileno.

“Alquenilo inferior” significa un resto hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene por lo menos un enlace etenílico y de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo al etenilo, propenilo, n-butenilo, isopropenilo, isobutenilo, n-pentenilo, isopentenilo.

25 “Alquenileno inferior” significa un resto hidrocarburo insaturado divalente, lineal o ramificado que contiene por lo menos un enlace etenílico y de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo al etenileno, propenileno, 2-metilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, pentenileno.

30 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa un disolvente inerte en las condiciones de la reacción descrita en relación al mismo, incluyendo por ejemplo al benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), cloroformo (“CHCl₃”), cloruro de metileno (o diclorometano o “CH₂Cl₂”), éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metiletil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina. A menos que se indique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

35 “Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

“Halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

40 “Haluro” significa fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

“Fenilo” significa todos los restos fenilo isómeros posibles, opcionalmente monosustituídos o disustituídos por un sustituyente elegido entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

45 “Fenil-alquilo inferior” significa fenilo, ya definido antes, unido a un grupo alquilo inferior ya definido antes.

“2-imidazolina” significa el resto representado en la estructura siguiente:



55 Se da por supuesto que el doble enlace de la 2-imidazolina puede adoptar otras formas de resonancia en función de la naturaleza que tenga el resto X en la fórmula anterior. Si X es -NH-, la forma de resonancia estable es la siguiente:



El término 2-imidazolina incluye todas las formas de resonancia.

“Sal farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido, y se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales 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 etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico. “Sal farmacéuticamente aceptable” incluye a los solvatos, en especial los hidratos, de dichas sales.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir o no y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “fenilo opcionalmente sustituido” significa que el fenilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto al fenilo sin sustituir como al fenilo sustituido; “opcionalmente con la conversión posterior de la base libre en la sal de adición de ácido” significa que dicha conversión puede efectuarse o no, dentro del orden del proceso descrito en la invención y que la invención incluye a los procesos en los que la base libre se convierte en sal de adición de ácido y los procesos en los que no se convierte.

“Isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular.

“Tratamiento” significa cualquier tratamiento de cualquier estado patológico de un mamífero, en particular de un humano e incluye:

(i) impedir que surja la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a dicha enfermedad, pero al que todavía no se le ha diagnosticado que la tenga;

(ii) inhibir la enfermedad, es decir, interrumpir su desarrollo; y/o

(iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad.

“Estado patológico que se alivia mediante el tratamiento con un agonista de adrenoceptor alfa₁” tal como se emplea aquí abarca todos los estados patológicos que se conocen en la técnica, de los que se sabe que pueden tratarse útilmente con agonistas de adrenoceptor alfa₁ en general y los estados patológicos, de los que se ha constatado que se tratan útilmente con los agonistas específicos de adrenoceptor alfa₁ de la presente invención, los compuestos de las fórmulas anteriores. Dichos estados patológicos incluyen, por ejemplo, la incontinencia urinaria, en particular la incontinencia urinaria genuina de estrés, entre suave y moderada, la congestión nasal, el priapismo, la depresión, la ansiedad, la demencia, la senilidad, la enfermedad de Alzheimer, las deficiencias de atención y cognición, los trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, la bulimia y la anorexia.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa que la cantidad es suficiente para causar los efectos de tratamiento, descritos antes, cuando se administra a un mamífero que necesite tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar en función del sujeto y del estado patológico a tratar, la severidad de la dolencia y el modo de administración, y los expertos la podrán determinar por métodos rutinarios.

Formas preferidas de ejecución

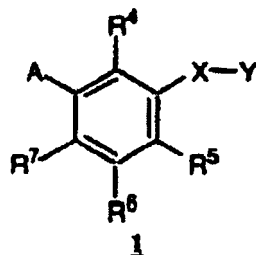
Entre el grupo de compuestos de la presente invención, un subgrupo preferido incluye a los compuestos siguientes de las fórmulas 7 y 8.

En la anterior fórmula 7, las formas preferidas de ejecución que se incluyen son aquellas en las que R²² es metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Otras formas preferidas de ejecución incluidas son aquellas, en las que no más de uno de R³⁴, R³⁵ y R³⁶ es Cl, Br, o F; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Otras formas preferidas de ejecución incluidas son aquellas, en las que R³⁴, R³⁵ y R³⁶ con independencia entre sí son H, Cl, Br, F, metilo o etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En la anterior fórmula 8, las formas preferidas de ejecución que se incluyen son aquellas en las que R²⁸ es metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Otras formas preferidas de ejecución incluidas son aquellas, en las que no más de uno de R³⁴, R³⁵ y R³⁶ es Cl, Br, o F; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Otras formas preferidas de ejecución incluidas son aquellas, en las que R³⁴, R³⁵ y R³⁶ con independencia entre sí son H, Cl, Br, F, metilo o etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

ES 2 297 870 T3

La obtención de los compuestos de la fórmula 1:

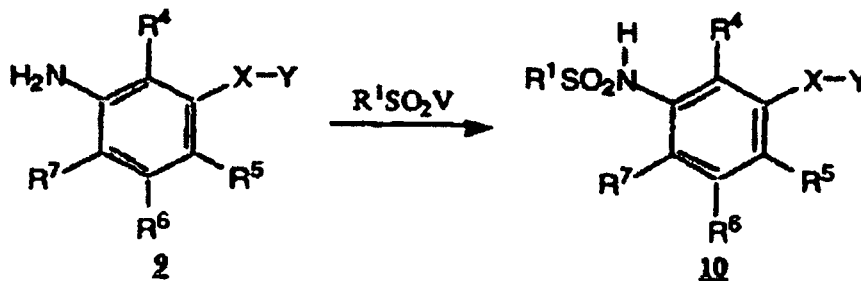


implica por lo general la introducción del resto "A" y del resto "-X-Y" en el anillo fenilo. La siguiente descripción referida a los esquemas A-E contempla la introducción separada de los restos anteriores. Se podrá apreciar que para compuesto determinado, se tiene que tomar consideración la introducción de ambos restos. Por tanto, la siguiente descripción de los esquemas A-E tiene fines de ilustración y no de limitación.

En general, la introducción de A en los compuestos anteriores dependerá de la naturaleza de A. Si A es R¹SO₂NR²- o R³R⁶⁰NCONR²-, se introduce una amina en virtud de que un compuesto aminofenilo apropiado es un producto comercial o un compuesto, cuya síntesis es conocida. Si tal compuesto aminofenilo no es un producto comercial o no se conoce su síntesis, entonces podrá emplearse el correspondiente compuesto nitrofenilo y el grupo nitro se reduce por medios apropiados a grupo amino. Se puede introducir un grupo nitro en un compuesto fenilo por técnicas ya conocidas, si el compuesto nitrofenilo deseado no se puede obtener de otro modo. El grupo amina se hace reaccionar con un haluro de alquilsulfonilo o con un anhídrido alquilsulfónico apropiados.

La introducción de un resto A puede ilustrarse con el siguiente esquema A:

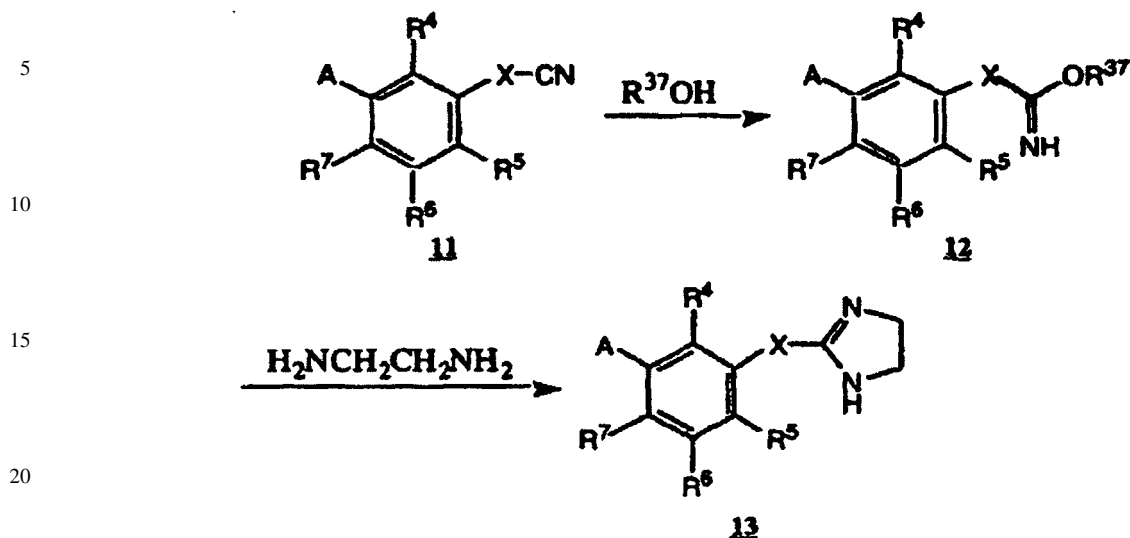
Esquema A



Se hace reaccionar el grupo amina del compuesto previo con el haluro de alquilsulfonilo apropiado (R¹SO₂V, en el que V es un haluro), por ejemplo el cloruro de alquilsulfonilo, para obtener la alquilsulfonamida deseada.

Se dispone de varias estrategias para la introducción del resto -X-Y. En una estrategia de introducción de un grupo 2-imidazolina en los compuestos previos de síntesis, en los que X es -CH₂- u -OCH₂-, se transforma un grupo ciano grupo en un grupo funcional imidato, que se condensa con 1,2-diaminoetano para formar el grupo 2-imidazolina grupo. Esta estrategia se ilustra en el esquema B:

Esquema B

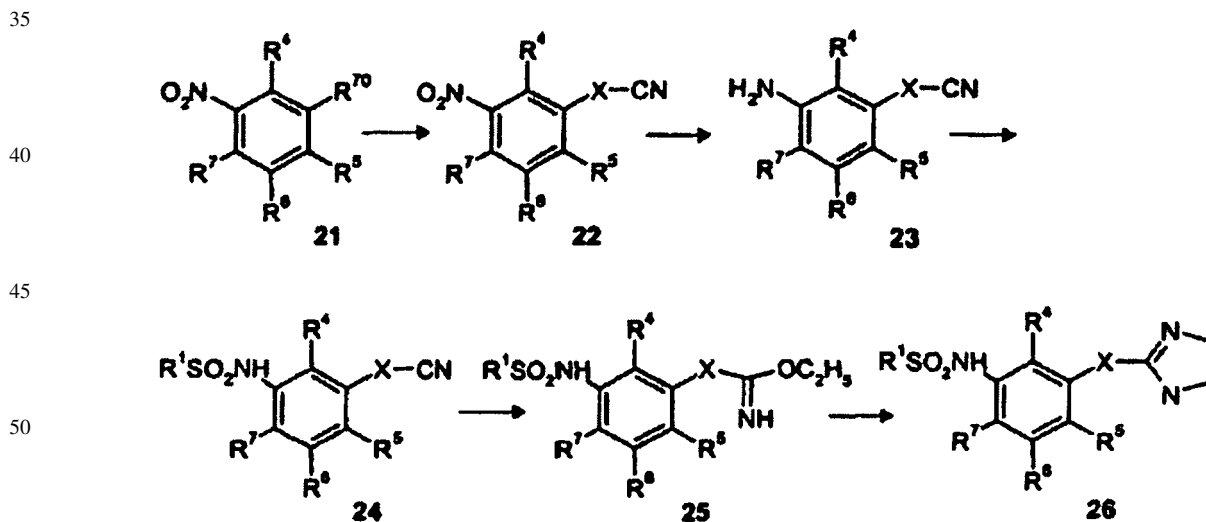


Como alternativa se hace reaccionar el grupo ciano con etilendiamina y trimetil-aluminio en tolueno a reflujo para formar directamente el grupo 2-imidazolina (Wentland y col., J. Med. Chem. 30, 1482, 1987).

Los siguientes esquemas de reacción para la obtención de ciertos compuestos específicos según la presente invención ilustran una o más de las anteriores estrategias generales de síntesis, que se describen con más detalle.

En el esquema F se resumen una estrategia de obtención de compuestos de la fórmula 1, en la que A es R^1SO_2NH- , X es $-CH_2-$ o $-OCH_2-$ e Y es 2-imidazolina.

Esquema F



Se trata el compuesto 21 para introducir un grupo $-CN$. Si X es $-CH_2-$, R^{70} es $X-Cl$ y la estrategia consiste en hacer reaccionar el compuesto 21 con un ion cianuro (de 0,5 a 3, con preferencia de 1 a 2 moles por mol del compuesto 21), por ejemplo con cianuro sódico, cianuro potásico, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo la dimetilformamida, etanol, dioxano, etcétera. La reacción puede acelerarse con la inclusión de un catalizador, por ejemplo el yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de litio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 90°C, con preferencia de 70 a 80°C, durante un período de tiempo de 1 a 24 horas, con preferencia de 3 a 12 horas, normalmente en atmósfera de gas inerte, por ejemplo de nitrógeno, argón. Se aísla el producto resultante enfriando la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y mezclándola con una cantidad de 1 a 20 veces mayor, con preferencia de 5 a 10 veces de un disolvente éter, por ejemplo el éter de dietilo, dimetoxietano, dioxano, tetrahydrofurano. Después se lava el producto resultante, el compuesto 22, con una solución salina saturada, por ejemplo una solución saturada de cloruro sódico.

Si X es $-OCH_2-$ y R^{70} es $-OH$, el grupo CN puede introducirse por tratamiento del compuesto 21 con un haloacetnitrilo, p.ej. $BrCH_2CN$, o el tosilato de cianometilo, en presencia de una base fuerte, por ejemplo el hidruro sódico,

ES 2 297 870 T3

NaN(TMS)₂, o KOtBu en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo dimetilformamida, dioxano, tetrahydrofurano. Normalmente se emplean de 0,5 a 3, con preferencia de 1 a 2 moles del haloacetoniitrilo por cada mol de compuesto 21. Se lleva a cabo la reacción añadiendo el hidruro al disolvente enfriado en un baño de hielo y después se calienta a temperatura ambiente. Después se añade el compuesto 21 al disolvente enfriado en un baño de hielo. Se lleva a cabo la reacción durante un período de tiempo de 1 a 24 horas, con preferencia de 3 a 12 horas. A continuación se recupera el producto resultante, el compuesto 22.

En una forma de ejecución alternativa, en la que X es -OCH₂- y R⁷⁰ es -OH, el grupo CN puede introducirse por tratamiento del compuesto 21 con un haloacetoniitrilo, p.ej. el BrCH₂CN, en presencia de Cs₂CO₃, K₂CO₃ en metiletilcetona, acetona, etcétera. Normalmente se emplean de 1 a 4, con preferencia de 2 a 3 moles de Cs₂CO₃ por cada mol del compuesto 21 y de 0,3 a 3, con preferencia de 1 a 2 moles de haloacetoniitrilo por cada mol del compuesto 21. Se lleva a cabo la reacción durante un período de tiempo de 1 a 24 horas, con preferencia de 2 a 6 horas. A continuación se recupera el producto resultante, el compuesto 22.

El compuesto 22 se trata a continuación para reducir, es decir para hidrogenar el grupo nitro a grupo amino. Esto puede realizarse de muchas maneras. Por ejemplo, en un método se hidrogena el compuesto 22 en un disolvente inerte, por ejemplo acetato de etilo, metanol, etanol, con un catalizador heterogéneo adecuado, por ejemplo paladio sobre carbón, óxido de platino o rodio sobre alúmina, para obtener el compuesto 23. Por ejemplo, por cada gramo del compuesto 22 que se añade se emplean de 0,01 a 0,1 g, con preferencia 0,05 g del catalizador paladio al 10% sobre carbón y se hidrogena la mezcla a una presión de 30 a 60 psi (2068-4137 hPa), con preferencia de 40 a 50 psi (2758-3447 hPa). Se realiza la reacción a una temperatura de 0 a 50°C, con preferencia de 25°C, durante un período de tiempo de 24 a 72 horas, con preferencia de 42 horas. Como alternativa, la hidrogenación puede efectuarse empleando cloruro de estaño (II) en etanol y acetato de etilo. Normalmente se emplean de 1 a 5, con preferencia 3 ó 4 moles de cloruro de estaño (II) por cada mol del compuesto 22. Se realiza la reacción a una temperatura de 20 a 90°C, con preferencia de 60 a 70°C, durante un período de tiempo de 24 a 72 horas, con preferencia de 24 a 48 horas. Después de la hidrogenación con cloruro de estaño (II) se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade un disolvente orgánico inerte, por ejemplo acetato de etilo. Se neutraliza la mezcla reaccionante por adición de una base apropiada, por ejemplo bicarbonato sódico. El producto de reacción del método anterior puede aislarse por medios convencionales y someter la mezcla a cromatografía por ejemplo a través de gel de sílice, eluyendo con un disolvente apropiado, p.ej. el cloruro de metileno o una mezcla de disolventes, p.ej. metanol del 5 al 20% en cloruro de metileno.

Después se trata el anterior compuesto 23 para obtener la alquilsulfonamida (compuesto 24). A tal fin se mezcla el compuesto 23 con un haluro de alquilsulfonilo apropiado, por ejemplo el cloruro de alquilsulfonilo, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo la piridina, el diclorometano, con una base del tipo trietilamina. Normalmente se emplean de 1 a 3, con preferencia de 1,5 a 2 moles del haluro de alquilsulfonilo por cada mol del compuesto 23. Se realiza la reacción a una temperatura de -10 a 50°C, con preferencia de 0 a 10°C, durante un período de tiempo de 4 a 24 horas, con preferencia de 6 a 8 horas. Se trata la mezcla reaccionante para hidrolizar el cloruro de alquilsulfonilo que no haya reaccionado, por ejemplo, añadiendo una cantidad suficiente de agua y calentado la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después se acidifica la mezcla reaccionante a un pH de 1 a 3, con preferencia a pH 1, por adición de un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico. Se obtiene el producto, el compuesto 24, en forma de sólido, que se seca por métodos convencionales.

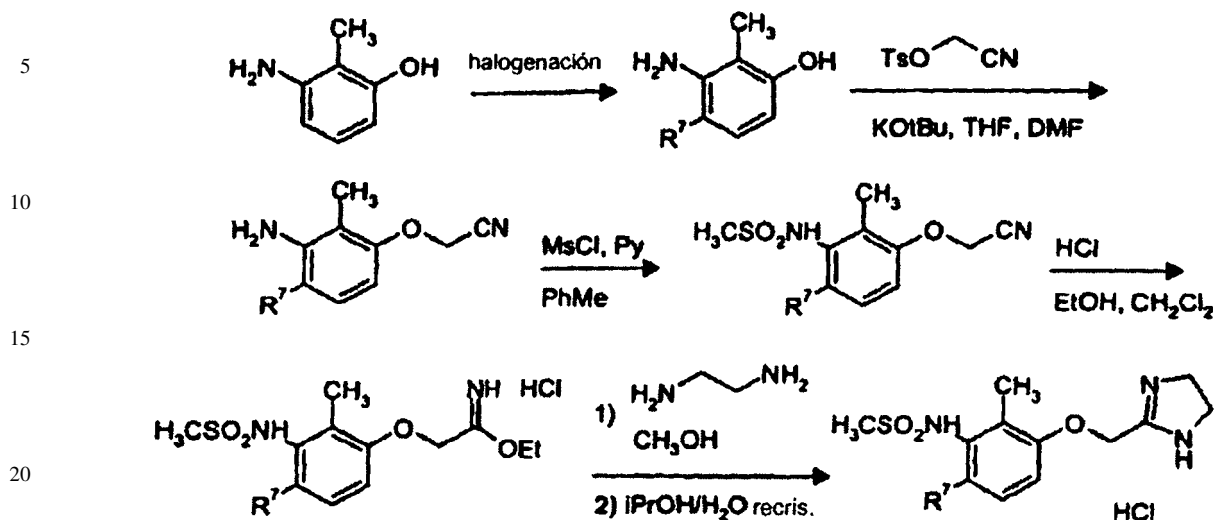
Se trata el anterior compuesto 24 para introducir el resto 2-imidazolina. A tal fin se trata el compuesto 24 en primer lugar para formar un grupo funcional imidato. Se suspende el compuesto 24 en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el cloruro de metileno y de 1 a 4, con preferencia de 2 a 3 moles de etanol por cada mol del compuesto 24 y se enfría la mezcla reaccionante a una temperatura de -10 a 50°C, con preferencia de 0 a 10°C. Se hace burbujear un ácido inorgánico, por ejemplo el HCl anhidro, en forma gaseosa a través de la mezcla para completar la saturación de la mezcla, lo cual requiere de 20 a 60 minutos, normalmente de 25 a 35. Se agita la mezcla reaccionante durante un período de 30 minutos a 5 horas, con preferencia de 1 a 2 horas, y después se eleva la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 6 a 24, con preferencia de 10 a 12 horas. Se obtiene el compuesto 25 por evaporación del disolvente y adición de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el cloruro de metileno y posterior evaporación del mismo.

Se forma el grupo 2-imidazolina a partir del compuesto 25 por adición de 1 a 2, con preferencia de 1,2 a 1,5 moles de 1,2-diaminoetano (etilenodiamina) por cada mol del compuesto 25. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte adecuado, por ejemplo un alcohol, p.ej., el metanol, a una temperatura de 20 a 50°C, con preferencia de 20 a 30°C, durante un tiempo de 4 a 24 horas, con preferencia de 10 a 20 horas, en atmósfera de gas inerte, por ejemplo nitrógeno, argón. Se elimina el disolvente por evaporación y después se trata el producto de la reacción con una base fuerte, por ejemplo el hidróxido amónico, para liberar la sal. A continuación se somete el compuesto resultante 26 a concentración en una serie de disolventes orgánicos inertes, por ejemplo metanol, cloruro de metileno.

Como alternativa puede obtenerse el compuesto 26 directamente a partir del compuesto 24 por tratamiento con etilenodiamina y trimetil-aluminio (Wentland y col., lugar citado).

El siguiente esquema S puede aplicarse para sintetizar compuestos de la invención, en los que A es CH₃SO₂NH, X es -OCH₂-, Y es 2-imidazolina, R⁴ es CH₃, R⁵ es H, R⁶ es H y R⁷ es halógeno (con preferencia cloro, bromo o yodo).

Esquema S



25 Se obtiene el producto deseado a través de los compuestos intermedios 4-halo-3-amino-o-cresol, (2-metil-3-amino-4-halofenoxi)acetoniitrilo y N-(6-halo-3-cianometoxi-2-metilfenil)metanosulfonamida. Para obtener el compuesto intermedio 4-halo-3-amino-o-cresol se efectúa la halogenación del de 3-amino-o-cresol utilizando una fuente de halógeno positivo, por ejemplo, el cloro, p.ej. la N-cloro-succinimida, el ácido tricloroisocianúrico, el hipoclorito de t-butilo, el cloruro de sulfurilo, con preferencia especial la N-cloro-succinimida. La halogenación se lleva a cabo en un ácido fuerte anhidro, p.ej. el ácido metanosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido trifluoroacético, con preferencia especial el ácido metanosulfónico, a una temperatura de 0 a 50°C, con preferencia especial a una temperatura de 5 a 12°C. La reacción de halogenación genera una mezcla del 4-halo-3-amino-o-cresol deseado, el isómero 6-halo-3-amino-o-cresol y una pequeña cantidad de 4,6-dihalo-3-amino-o-cresol. Se aísla el compuesto intermedio deseado por filtración después de haber basificado la mezcla reaccionante con una solución de hidróxido amónico a temperatura elevada (de 50 a 80°C, con preferencia especial de 50 a 60°C). Esto puede efectuarse añadiendo una solución diluida de hidróxido amónico a la mezcla reaccionante o añadiendo la mezcla reaccionante sobre una solución diluida de hidróxido amónico o, con preferencia, añadiendo en primer lugar la mezcla reaccionante sobre agua y añadiendo después la solución concentrada de hidróxido amónico. En cualquier caso, la naturaleza exotérmica de la dilución y la neutralización del ácido hace que la mezcla se caliente de forma significativa. El isómero 4-halógeno es muy cristalino y mucho menos soluble que los demás productos a temperatura elevada, que se traduce en la cristalización selectiva del compuesto intermedio deseado, el 4-halo-3-amino-o-cresol, en un estado purificado. Si fuera necesario podría continuarse la purificación por recristalización en isopropanol acuoso o en tolueno, o, con preferencia, calentando simplemente el compuesto intermedio a ebullición en agua y dejando que la mezcla se enfría a temperatura ambiente, después de lo cual el compuesto intermedio purificado se aísla por filtración.

45 Después se convierte el compuesto intermedio purificado, el 4-halo-3-amino-o-cresol, en el compuesto intermedio (2-metil-3-amino-4-halofenoxi)acetoniitrilo tratando en primer lugar el compuesto intermedio cresol con una solución de un alcóxido de metal alcalino, con preferencia el tert-butoxido potásico, en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona, el sulfóxido de dimetilo o una mezcla de los mismos y después haciendo reaccionar el compuesto intermedio cresol con tosilato de cianometilo en un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona, el sulfóxido de dimetilo o una mezcla de los mismos, a una temperatura de aprox. 20°C. Se reparte la mezcla entre la fase orgánica (por ejemplo tolueno o acetato de etilo) y la fase acuosa y se extrae la fase acuosa con un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno o acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución diluida de NaOH y agua, después se concentran.

55 A continuación se convierte el compuesto intermedio (2-metil-3-amino-4-halofenoxi)acetoniitrilo en la N-(6-halo-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida. Se añade el cloruro de metanosulfonilo a una solución del (2-metil-3-amino-4-halofenoxi)acetoniitrilo en un disolvente del tipo tolueno o acetato de etilo y se calienta la mezcla aprox. a 40°C. Después se le añade lentamente la piridina. Se enfría la mezcla resultante y se agita. Se reparte la mezcla entre ácido clorhídrico 1N y una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Se lava la fase orgánica con agua, después se concentra, lo cual lleva a la cristalización de la N-(6-halo-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida. Se recoge este compuesto intermedio cristalino, se enjuaga con un disolvente orgánico, por ejemplo el tolueno o acetato de etilo, y se seca. Opcionalmente, este material podría recristalizarse en isopropanol.

65 Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una suspensión del compuesto intermedio N-(6-halo-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida en una mezcla de diclorometano y etanol, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente, durante este tiempo precipita el clorhidrato del éster imidato formado inicialmente. Se purga el exceso de cloruro de hidrógeno del reactor y se disuelve por

ES 2 297 870 T3

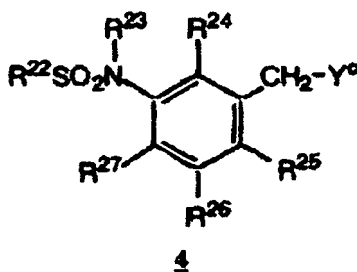
completo la suspensión resultante por adición de metanol. Después se añade esta solución sobre una solución de etilendiamina en etanol, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La sal que constituye el producto deseado, el clorhidrato de la N-[6-halo-3-(4,5-dihidro-1-H-imidazol-2-il-metoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida, precipita de la mezcla reaccionante y se purifica por técnicas convencionales. Opcionalmente, este material puede recristalizarse en isopropanol/agua.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos y compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo por filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de presión baja o elevada o por combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos adecuados de separación y aislamiento podrán encontrarse en los ejemplos que siguen. Sin embargo pueden utilizarse también otros procedimientos equivalentes de separación y aislamiento.

Formas específicas de ejecución de compuestos según la presente invención

Los compuestos preferidos según la presente invención incluyen a los compuestos representados en la fórmula 4 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que Y^c es 2-imidazolina, y

R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	R ²⁷
CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃	H	H	H	Cl	CH ₃
(N-[3-cloro-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					

ES 2 297 870 T3

	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	R ²⁷
5	CH ₃	H	H	H	Br	CH ₃
10	(N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
15	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃
20	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoksi-fenil]-metanosulfonamida)					
25	CH ₃	H	H	H	H	H
30	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida)					
35	CH ₃	H	H	H	H	OH
40	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida)					
45	CH ₃	H	H	F	H	
50	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4-fluor-fenil]-metanosulfonamida)					
55	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
60	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-N-metil-metanosulfonamida)					
65	CH ₃	H	Cl	H	H	H
	(N-[2-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida)					
	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	H	H
	(N-[6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-bifenil-2-il]-metanosulfonamida)					
	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	(N-[6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-bifenil-2-il]-metanosulfonamida)					

ES 2 297 870 T3

	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	R ²⁷
5	CH ₃	H	H	H	H	F
10	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-fluor-fenil]-metanosulfonamida)					
15	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃
20	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetil-fenil]-metanosulfonamida)					
25	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
30	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetil-fenil]-metanosulfonamida)					
35	CH ₃	H	CH=CH ₂	H	H	H
40	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida)					
45	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	H	H
50	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-etil-fenil]-metanosulfonamida)					
55	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
60	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
65	CH ₃	H	H	H	Br	H
	(N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida)					
	CH ₃	H	H	H	H	Cl
	(N-[2-cloro-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida)					
	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃
	(N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-5-isopropil-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					

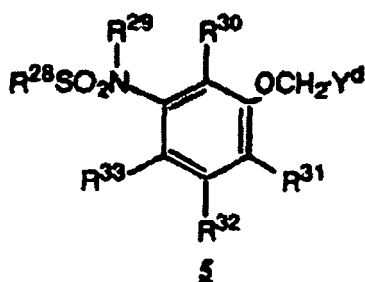
ES 2 297 870 T3

R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	R ²⁷
CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H
(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metoxi-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃ CH ₂	H	H	H	H	CH ₃
([5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-amida del ácido etanosulfónico)					
CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida)					

y en la que Y^c es 4-imidazol, y

R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	R ²⁷
CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
(N-[3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2,5-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
(N-[3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
(N-[5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					

Otra serie de compuestos preferidos según la presente invención incluye a los compuestos representados en la fórmula 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



ES 2 297 870 T3

en la que Y^d es 2-imidazolina y

	R ²⁸	R ²⁹	R ³⁰	R ³¹	R ³²	R ³³
5	CH ₃	H	H	H	H	H
10	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-metanosul- fonamida)					
15	CH ₃	H	H	H	H	F
20	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-fluor-fenil]- metanosulfonamida)					
25	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
30	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]- metanosulfonamida)					
35	CH ₃	H	H	H	H	Cl
40	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]- metanosulfonamida)					
45	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
50	([3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico)					
55	C ₃ H ₇	H	H	H	H	H
60	([3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico)					
65	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-benceno- sulfonamida)					
	CH ₃	H	H	H	H	OH

ES 2 297 870 T3

	R ²⁸	R ²⁹	R ³⁰	R ³¹	R ³²	R ³³
5	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida)					
10	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
15	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
20	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
25	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-4-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
30	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃
35	(N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,4-dimetil-fenil]-metanosulfonamida)					
40	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃
45	(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetil-fenil]-metanosulfonamida)					
50	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Cl
55	(N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
60	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Br
65	(N-[6-bromo-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
	CH ₃	H	H	H	F	H
	(N-[3-fluor-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-metanosulfonamida)					
	CH ₃	H	H	H	Cl	H
	(N-[3-cloro-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-metanosulfonamida)					

ES 2 297 870 T3

R ²⁸	R ²⁹	R ³⁰	R ³¹	R ³²	R ³³
H	H	CH ₃	H	H	Br
(N-[6-bromo-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃	H	CH ₃	H	Cl	H
(N-[5-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida)					
CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-metanosulfonamida)					

Otra serie de compuestos especialmente preferidos está formada por:

(N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-metanosulfonamida);

(N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida);

(N-[6-bromo-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida);

N-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-fluor-fenil)-metanosulfonamida;

N-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil)-metanosulfonamida;

N-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil)-metanosulfonamida;

N-(2-fluor-5-(1H-imidazol-4(5)-ilmetoxi)-fenil)-metanosulfonamida;

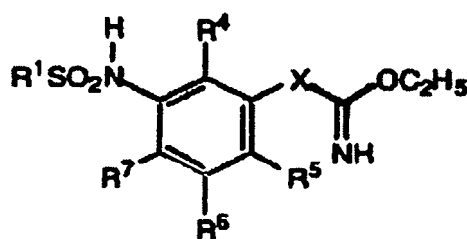
clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil)-sulfamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Procesos preferidos

En resumen, los compuestos representados en la fórmula 1 se obtienen con arreglo a los siguientes pasos:

1. Un proceso para obtener compuestos de la fórmula 1, en la que A es R¹SO₂NH-, X es -CH₂- u -OCH₂- e Y es 2-imidazolina, consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

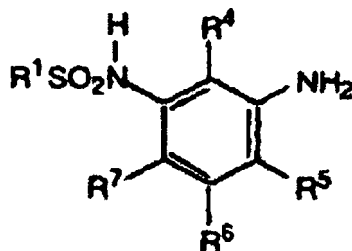


con el 1,2-diaminoetano.

ES 2 297 870 T3

5. Como alternativa, un proceso para obtener compuestos de la fórmula 1, en la que A es R^1SO_2NH- , X es $-NH-$ e Y es 2-imidazolina, consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

5

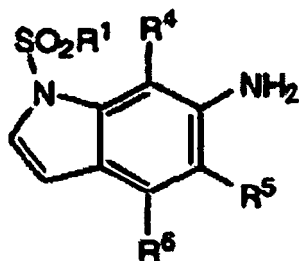


10

15 con la 2-cloroimidazolina.

7. Como alternativa, un proceso para obtener compuestos de la fórmula 1, en la que X es $-NH-$ e Y es 2-imidazolina, consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



25

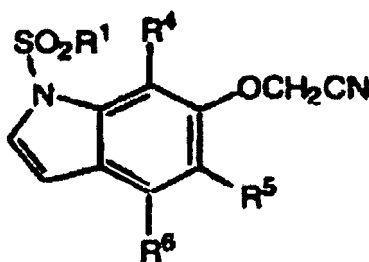
30

con una 2-haloimidazolina para obtener directamente el compuesto deseado.

35

8. Como alternativa, un proceso para obtener compuestos de la fórmula 1, en la que X es $-OCH_2-$ e Y es 2-imidazolina, consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

40

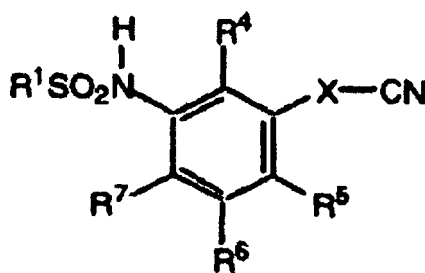


45

50 con el 1,2-diaminoetano para obtener el grupo 2-imidazolina.

10. Como alternativa, un proceso para obtener compuestos de la fórmula 1, en la que A es R^1SO_2NH- , X es $-CH_2-$ o $-OCH_2-$ e Y es 2-imidazolina, consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

55

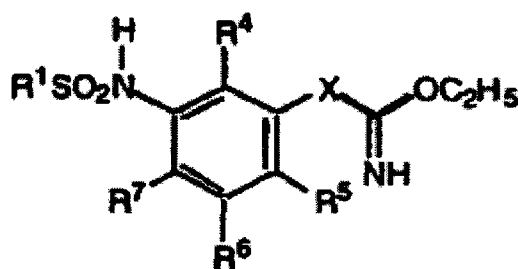


60

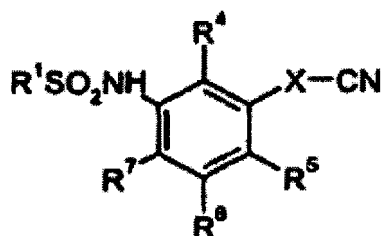
65

con etilendiamina y trimetil-aluminio.

La presente invención incluye además a los compuestos intermedios de fórmulas siguientes, que se han descrito anteriormente:



y las sales de los mismos, en la que X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{OCH}_2-$, y R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1;



y las sales de los mismos, en la que X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{OCH}_2-$, y R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

35 *Sales de compuestos de la presente invención*

Los compuestos de la fórmula 1 pueden convertirse en la correspondiente sal de adición de ácido gracias a la presencia de átomos de nitrógeno terciario.

40 La conversión se realiza por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo ácidos inorgánicos, p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales 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 etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico. Por ejemplo, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte del tipo éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol, y se añade el ácido en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0 y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución añadiendo un disolvente menos polar.

50 Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula 1 pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco.

55 **Utilidad y administración**

Utilidad general

60 Se ha constatado que los compuestos de la fórmula 1 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos poseen propiedades farmacológicas valiosas y, en particular, se ha demostrado en ensayos estándar de laboratorio que son agonistas selectivos del adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$. Por consiguiente, estos compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen son útiles para la regulación de fenómenos fisiológicos relacionados con los agonistas de adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$, por ejemplo el tratamiento de la incontinencia urinaria (sin efectos secundarios adversos en la tensión sanguínea de los mamíferos), la congestión nasal, el priapismo, la depresión, la ansiedad, la demencia, la senilidad, la enfermedad de Alzheimer, las deficiencias de atención y de cognición y los trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, la bulimia y la anorexia.

65

Ensayos

Estrategia general para identificar los agonistas de adrenoceptor alfa_{1A/1L}:

5 *“In vitro”*

Se determina la actividad potencial de agonista de adrenoceptor alfa_{1A/1L} “*in vitro*” evaluando la potencia y la actividad intrínseca relativa (con respecto a la norepinefrina o fenilefrina) de los compuestos estándar y los nuevos para contraer tiras de cuello de vejiga de conejo aislados (adrenoceptor alfa_{1A/1L}) y de discos aorta de rata aislados (adrenoceptor alfa_{1D}), del modo que se describe a continuación en el ejemplo 18.

“In vivo”

15 A continuación se evalúan “*in vivo*” los compuestos estándar y los nuevos, que contraen selectivamente tiras de cuello de vejiga de conejo, en cerdos enanos hembra anestesiados para evaluar la actividad uretral con respecto a los efectos de la tensión sanguínea diastólica. Los compuestos que tienen la actividad deseada en los cerdos anestesiados se evalúan en cerdos enanos hembra conscientes, instrumentados por telemetría, para medir la presión sanguínea diastólica y con un transductor extensímetro para medir la tensión uretral, del modo que se describe seguidamente en el ejemplo 18.

20

Administración general

25 Cuando se aplican los compuestos de la presente invención al tratamiento de los estados patológicos mencionados anteriormente, la administración de los compuestos activos y sales aquí descritas puede realizarse por cualquiera de los modos aceptados de administración de agonistas de adrenoceptor alfa. Puede aplicarse cualquier modo de administración farmacéuticamente aceptable, ya sea enteral o parenteral, y las formas de dosificación pueden incluir cualquier forma sólida, semisólida, líquida, vaporizada o gaseosa, por ejemplo tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, soluciones elixires, suspensiones emulsiones, aerosoles, nebulizadores, con preferencia en formas de dosificación unitarias, idóneas para la administración única o múltiple de dosis precisas, o en formas de dosificación de liberación continua o controlada para la administración prolongada del compuesto con una velocidad predeterminada. Si fuera posible, para el uso terapéutico, el compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de compuesto químico tal cual, pero en general es preferible presentar el compuesto en forma de ingrediente activo dentro de una composición o formulación farmacéutica. Obviamente, la cantidad de compuesto activo administrado dependerá del estado patológico a tratar, del sujeto tratado, de la severidad de la dolencia, del modo de administración y del criterio del facultativo que atiende al paciente o del profesional médico o veterinario. Sin embargo, la dosis eficaz se sitúa por ejemplo en el intervalo de 0,15 a 1,5 mg/kg/día, con preferencia de 0,35 a 0,70 mg/kg/día. Para un adulto humano de 70 kg de peso, esta cantidad podría ser de 10 a 100 mg al día o, con preferencia, de 25 a 50 mg/día.

40 La invención proporciona además una composición o formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El o los vehículos tienen que ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición o formulación no ser perjudiciales para el recipiente que los contiene. Las composiciones incluirán por ejemplo un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto activo de la fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes.

50 Las composiciones o formulaciones farmacéuticas incluyen a las destinadas a la administración oral, nasal, pulmonar, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal o parenteral (incluidas la intratecal, intraarterial, intramuscular, subcutánea e intravenosa) o las formas idóneas para la administración por inhalación o insuflación.

55 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, pueden alojarse dentro de la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas y en tal forma pueden emplearse como sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con las mismas, todas ellas para el uso oral, en forma de supositorios para la administración rectal o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral (incluido el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diaria que se pretenda emplear. Las formulaciones, que contienen un (1) milígramo de ingrediente activo o, en sentido más amplio, de 0,01 a cien (100) milígramo por tableta, son por tanto formas de dosificación unitarias representativas idóneas.

65 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una gran variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Para los expertos es obvio que las siguientes formas de dosificación pueden contener como componente activo ya sea un compuesto de la invención, ya sea una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

ES 2 297 870 T3

Las preparaciones de forma sólida incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y granulados dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que actúen también como diluyentes, saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o material de encapsulado.

5

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido.

10

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

15

Los polvos y tabletas contienen con preferencia del 0,5 por ciento al 95 por ciento del compuesto activo. Los vehículos idóneos incluyen al carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, glucosa, sucrosa, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, manita, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, sacarina sódica, croscarmelosa sódica, una cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao. El término "preparación" incluye a la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, que da lugar a una cápsula, en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por el vehículo, que está asociado con el mismo. De manera similar se incluyen las píldoras y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, pastillas y grageas pueden ser formas sólidas idóneas para la administración oral.

20

Para fabricar supositorios se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa del ingrediente activo de modo homogéneo en la masa fundida por agitación. Después se vierte la mezcla fundida homogénea en moldes del tamaño conveniente, se dejan enfriar y, de este modo, solidificar. Como vehículos pueden utilizarse también polialquilenglicoles, por ejemplo el propilenglicol.

25

Las formulaciones idóneas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del ingrediente activo, contienen vehículos ya conocidos en la técnica como apropiados.

30

Las preparaciones de forma líquida incluyen a las soluciones, suspensiones y emulsiones; los vehículos idóneos incluyen, por ejemplo, al agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerina y etanol.

35

Los compuestos según la presente invención pueden formularse por tanto para la administración parenteral (p.ej., para la inyección, por ejemplo en forma de bolo o por infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria en viales, jeringuillas prerrellenadas, recipientes de infusión de volumen pequeño o recipientes multidosis que llevan un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución, para la constitución con un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

40

Las soluciones acuosas idóneas para el uso oral pueden fabricarse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados, si se desea.

45

Las suspensiones acuosas idóneas para el uso oral pueden fabricarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

50

Se incluyen también las preparaciones de forma sólida, que se deben convertir poco antes del uso en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen a las soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales o naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizantes.

55

Para la administración tópica sobre la epidermis, los compuestos según la invención pueden formularse en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa por adición de agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

60

Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las píldoras que contienen los agentes activos en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y los enjuagues bucales que contiene el ingrediente activo en un vehículo líquido idóneo.

65

Las soluciones, emulsiones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrarse en forma individual o multidosis. En el último caso de cuentagotas o pipeta, esto puede llevarse a cabo por el mismo paciente que se

administra un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, esto puede llevarse a cabo por ejemplo mediante una bomba pulverizadora calibrada. Los medios líquidos idóneos incluyen al agua, propilenglicol y otros alcoholes farmacéuticamente aceptables y aceite de sésamo o de cacahuete y otros aceites vegetales farmacéuticamente aceptables. En general, el compuesto activo se administra en forma de nebulización de solución acuosa que tiene una concentración del 0,0001 al 1,0, con preferencia del 0,025 al 0,10 por ciento.

La administración al tracto respiratorio puede efectuarse también mediante una formulación de aerosol, en la que el ingrediente activo se suministra en un envase presurizado con un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo el diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoretano, el dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse dotando el envase de una válvula calibrada.

Como alternativa pueden suministrarse los ingredientes activos en forma de polvo seco, por ejemplo en forma de mezcla pulverulenta del compuesto con una base polvo idónea, por ejemplo la lactosa, el almidón, los derivados de almidón, tales como la hidroxipropilmetil-celulosa, y la polivinilpirrolidona (PVP). De modo conveniente, el vehículo pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en una dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o envases blíster, a partir de los cuales se podrá administrar el polvo mediante un inhalador.

En formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá en general un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 5 micras o menos. Dicho tamaño de partícula se consigue por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronizado.

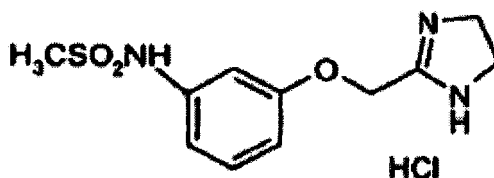
Las composiciones o formulaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitarias. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contiene cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser también una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, p.ej. tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o botellines. La forma de dosificación unitaria puede ser además una cápsula, una tableta, una gragea o una pastilla tal cual o puede tener un número apropiado de las mismas en forma envasada. Los métodos actuales de fabricación de tales formas de dosificación ya son conocidos o serán obvios para los expertos en la materia; véase, p.ej. el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16ª edición, 1980.

Ejemplos

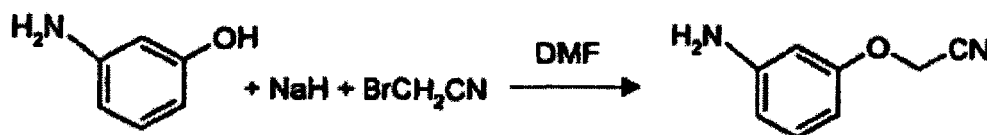
La invención se describe además con los siguientes ejemplos ilustrativos. Las partes y porcentajes se refieren al peso, a menos que se especifique lo contrario. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se indica otra cosa, todos los reactivos proceden de la empresa Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin. Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la invención, pero con ellos no se pretende limitar su alcance.

Ejemplo 1

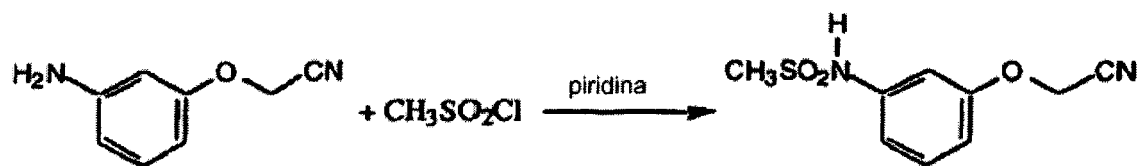
Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-metanosulfonamida



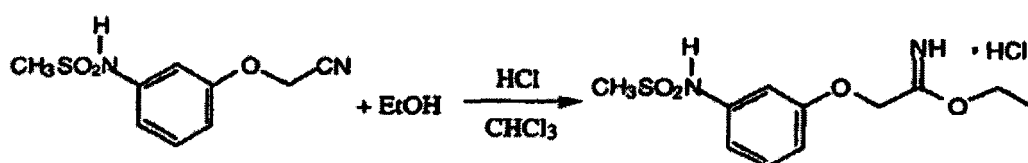
Clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-metanosulfonamida



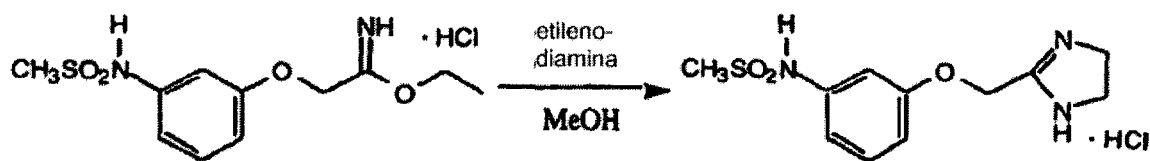
Se enjuaga el hidruro sódico (3,5 g, al 60% en aceite mineral) con hexano para eliminar el aceite y después se suspende en 40 ml de N,N-dimetilformamida (DMF). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se trata por goteo con una solución de 8,0 g de 3-aminofenol en 40 ml de N,N-dimetilformamida. Después de la adición del 3-aminofenol, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 horas. Se enfría de nuevo la mezcla en un baño de hielo y se trata con 9,2 g de bromoacetonitrilo. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vierte la mezcla sobre éter, se lava con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 5,8 g del (3-aminofenoxi)-acetonitrilo en forma de aceite oscuro.



10 Se disuelve el (3-aminofenoxi)-acetonitrilo (3,0 g) en 12 ml de piridina, se enfría en un baño de hielo, se trata con 3,47 g de cloruro de metanosulfonilo y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vierte la mezcla sobre acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico, después con agua, se seca y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:7), de este modo se obtienen 3,0 g de la N-(3-cianometoxifenil)-metanosulfonamida. Se cristaliza una parte alícuota de este producto en acetato de etilo:hexano (3:7), obteniéndose un sólido, de p.f. = 91-92°C.



25 Se disuelve la N-(3-cianometoxifenil)-metanosulfonamida (1,0 g) en una mezcla de 20 ml de cloroformo y 0,25 ml de etanol absoluto (EtOH). Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se deja que la mezcla vuelva lentamente a la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se evapora el disolvente, obteniéndose 1,1 g del clorhidrato del 2-(3-metanosulfonilaminofenoxi)-acetimidato de etilo.



35 Se suspende el clorhidrato del 2-(3-metanosulfonilaminofenoxi)-acetimidato de etilo (0,8 g) en 12 ml de metanol absoluto (MeOH) y se trata con 0,16 g de etileno-diamina. Después de 8 horas a temperatura ambiente se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano:hidróxido amónico (16:84:0,1). Después de la conversión en la sal clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno 1,0 M en éter se obtienen 0,16 g del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]metanosulfonamida, de p.f. = 183-187°C.

Ejemplo 1A

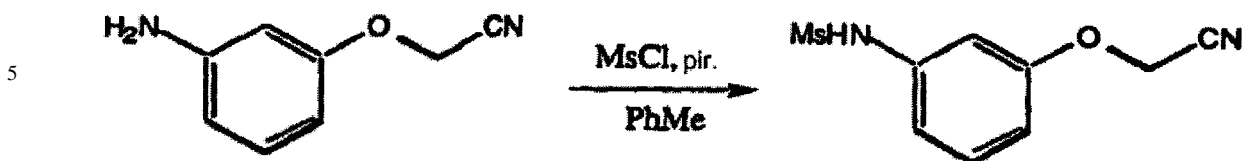
45 *Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-metanosulfonamida monohidratado*

1. Obtención de (3-aminofenoxi)acetonitrilo



55 A una solución de tert-butóxido potásico (9,8 g) en 40 ml de tetrahidrofurano/12 ml de N,N-dimetilformamida se le añade una solución de 3-aminofenol (10,0 g) en 16 ml de tetrahidrofurano/4 ml de N,N-dimetilformamida a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no rebase los 25°C. Después de 30 min se añade lentamente una solución de tosilato de cianometilo (17,5 g) en 12 ml de tetrahidrofurano/4 ml de N,N-dimetilformamida a la solución del fenóxido, manteniendo la temperatura en o por debajo de 25°C. Se agita la suspensión resultante durante 3 h, en este momento, el análisis por CCF indica que la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla en bruto entre tolueno (200 ml) y agua (200 ml) y se extrae la fase acuosa con una porción de 100 ml de tolueno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaOH 1N y agua, después se concentran, obteniéndose un aceite (16,0 g). El producto en bruto se utiliza directamente para el siguiente paso sin purificación.

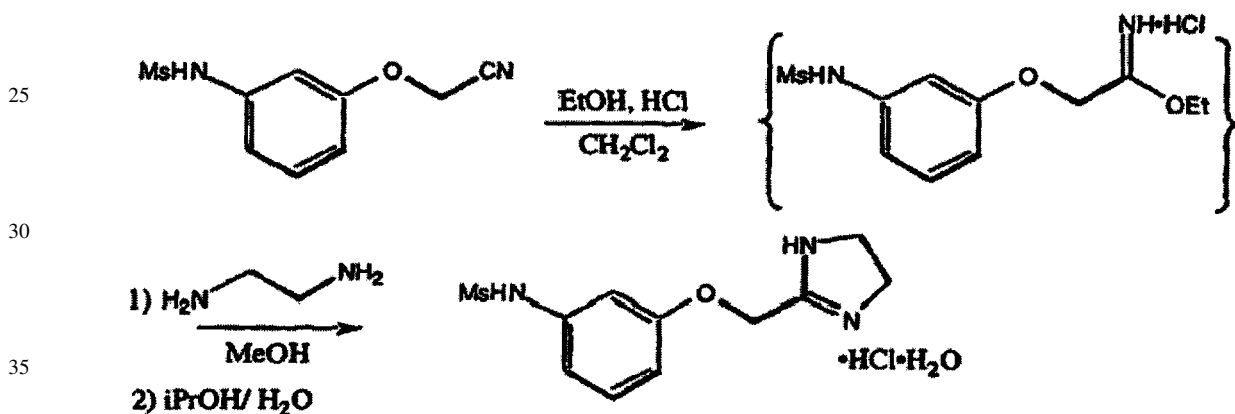
2. Obtención de la N-(3-cianometoxifenil)metanosulfonamida



10 A una solución del (3-aminofenoxi)acetonitrilo en bruto (aprox. 12,1 g) en tolueno (50 ml) se le añade a 5°C la piridina (6,6 ml) y cloruro de metanosulfonilo (6,3 ml) y se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de 2 h se reparte la mezcla del producto en bruto entre ácido clorhídrico 1N (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con agua, se concentran y después se reemplaza el disolvente por isopropanol. Después de enfriar la mezcla

15 g (rendimiento = 65,1% referido al tosilato de cianometilo) de la N-(3-cianometoxifenil)metanosulfonamida (pureza del 99,8% según HPLC). Opcionalmente se puede recrystalizar este material en isopropanol.

3. Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1-H-imidazol-2-il-metoxi)fenil]-metanosulfonamida monohidratado

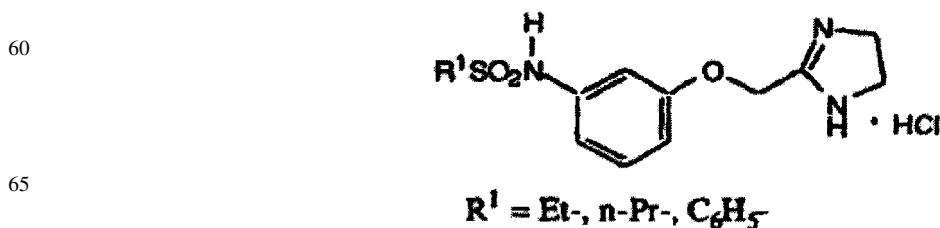


40 Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una suspensión de N-(3-cianometoxifenil)metanosulfonamida (10,0 g) en una mezcla de diclorometano (60 ml) y etanol (3,0 ml) durante 8 min (hasta saturación), manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h, durante este tiempo precipita el compuesto intermedio clorhidrato del éster imidato en la solución transitoriamente homogénea. Se purga el exceso de cloruro de hidrógeno del reactor con nitrógeno y se disuelve por completo la suspensión resultante por adición de metanol (60 ml). Después se añade esta solución durante 15 min a una solución de etileno-diamina (2,85 ml, 2,56 g) en metanol (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Después de 1 h se sustituye el disolvente por una mezcla 9:1 de isopropanol y agua (100 ml) por destilación. Se concentra la mezcla a aprox. 90 ml, se enfría la suspensión resultante y se recoge el producto cristalino. Se enjuaga con isopropanol y se seca el sólido, obteniéndose 11,97 g del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1-H-imidazol-2-il-metoxi)fenil]metanosulfonamida monohidratado (rendimiento = 86,8%, pureza del 99,8% según HPLC). Opcionalmente puede recrystalizarse

50 este material en 9:1 isopropanol/agua.

Ejemplo 1B

55 Obtención de del clorhidrato de la [3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico (R = Et), el clorhidrato de la [3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (R = n-Pr) y el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-bencenosulfonamida (R = C₆H₅)



ES 2 297 870 T3

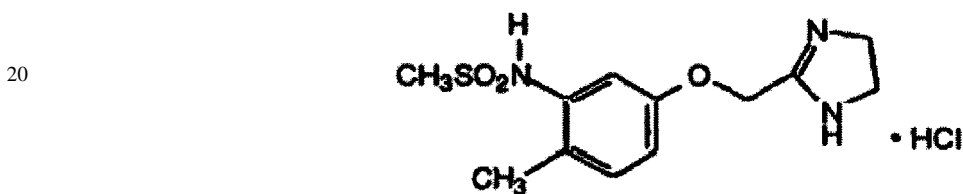
Se obtiene el clorhidrato de la [3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido etanosulfónico (R = Et), de p.f. = 155,7-157,7°C, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, excepto que se emplea el cloruro de etanosulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo.

5 Se obtiene el clorhidrato de la [3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido propano-1-sulfónico (R = n-Pr), de p.f. = 129,3-132,9°C, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, excepto que se emplea el cloruro de 1-propanosulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo.

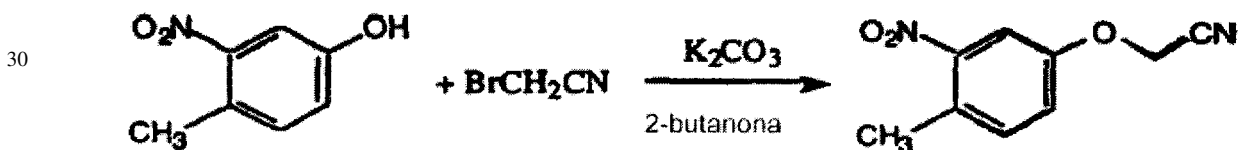
10 Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-bencenosulfonamida (R = C₆H₅), de p.f. = 241,5-243,5°C, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, excepto que se emplea el cloruro de bencenosulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo.

Ejemplo 2

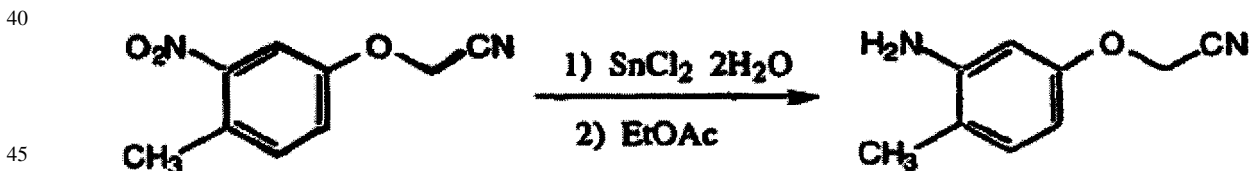
15 *Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida*



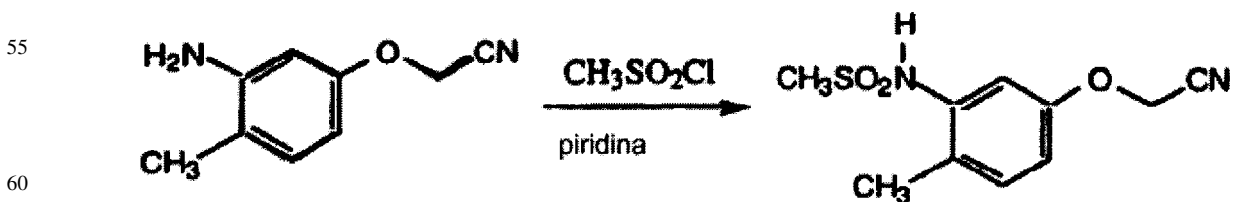
Clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



Se disuelven el 4-metil-3-nitrofenol (5,0 g) (TCI America, Portland, OR) y 4,70 g de bromoacetonitrilo en 30 ml de 2-butanona; después se añaden 13,5 g de carbonato potásico y se agita la mezcla y se calienta a 70°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 6,1 g del (4-metil-3-nitrofenoxi)-acetonitrilo en forma de aceite marrón.

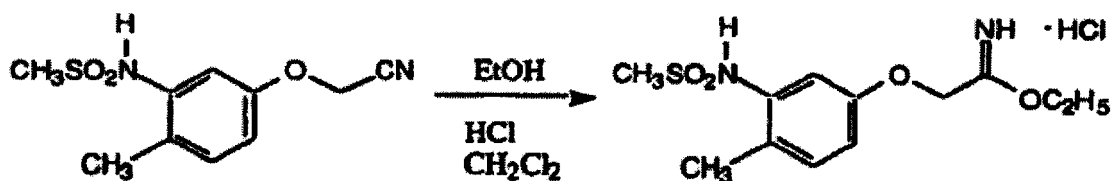


Se disuelve el (4-metil-3-nitrofenoxi)-acetonitrilo (6,0 g) en 120 ml de acetato de etilo, se trata con 21,8 g de cloruro de estaño (II) dihidratado y se agita la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla, se vierte sobre una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (7:3), obteniéndose 2,7 g del (3-amino-4-metilfenoxi)-acetonitrilo.



Se disuelve el (3-amino-4-metilfenoxi)-acetonitrilo (2,6 g) en 10 ml de piridina, se enfría en un baño de hielo; se le añaden 2,29 g de cloruro de metanosulfonilo; y se agita la mezcla reaccionante a 5°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla sobre acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico, después con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 3,5 g de la N-(5-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida.

65



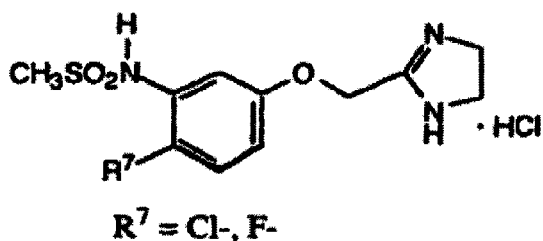
10 Se disuelve la N-(5-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida (3,48 g) en una mezcla de 70 ml de diclorometano y 3,5 ml de etanol. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo, se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso (Matheson, Newark, CA), se deja volver lentamente a temperatura ambiente y se mantiene durante 16 horas. Se evapora el disolvente, obteniéndose 5,2 g del clorhidrato del 2-(4-metil-3-metanosulfonilaminofenoxi)-acetimidato de etilo.



25 Se disuelve el clorhidrato del 2-(4-metil-3-metanosulfonilaminofenoxi)-acetimidato de etilo (5,2 g) en 50 ml de metanol. A esta mezcla se le añaden 1,05 g de etileno-diamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente eluyente una mezcla 92:5:3 de acetato de etilo:metanol:isopropil-amina, obteniéndose 3,3 g de producto. Se obtiene la sal clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno 1M en éter y se cristaliza el producto en metanol:éter (1:3), obteniéndose 3,3 g del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 211°C.

Ejemplo 2A

35 *Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida (R = Cl) y del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-fluor-fenil]-metanosulfonamida (R = F)*

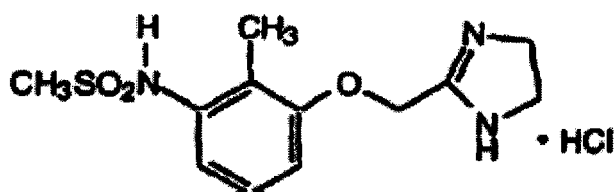


50 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida (R = Cl), de p.f. = 228,2-228,5°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 2, excepto que se parte del 4-cloro-3-nitrofenol en lugar del 4-metil-3-nitrofenol.

55 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-fluor-fenil]-metanosulfonamida (R = F), de p.f. = 211,7-212,4°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 2, excepto que se parte del 4-fluor-3-nitrofenol (en lugar del 4-metil-3-nitrofenol), que se obtiene con arreglo al método general descrito por Meurs y col., Tetrahedron 47, 705, 1991.

Ejemplo 2B

60 *Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida*



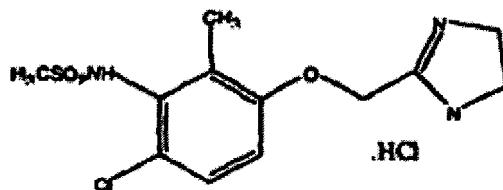
ES 2 297 870 T3

Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p. f. = 236,7-237,3°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 2, excepto que se parte del 2-metil-3-nitrofenol en lugar del 4-metil-3-nitrofenol.

5 Ejemplo 2C

Obtención del clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida

10



15

Clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida

20

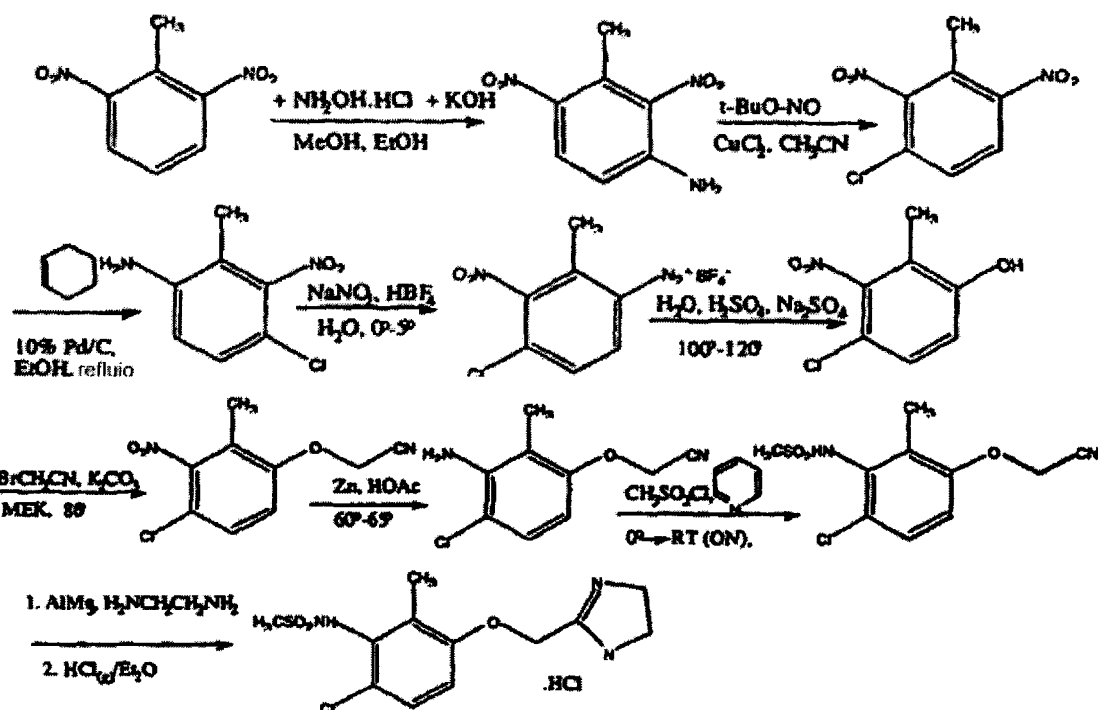
25

30

35

40

45



1. Obtención de la 2,4-dinitro-3-metilanilina

50

55

60

Se obtiene la 2,4-dinitro-3-metilanilina por una modificación del procedimiento descrito por Meisenheimer y col., Chem. Ber. 39, 2533, 1906. Se agita una mezcla de 2,6-dinitrotolueno (55,0 g) y clorhidrato de hidroxilamina (55,0 g) en 1,4 l de etanol hasta que se disuelve. Se añade de una vez una solución 2N de hidróxido potásico (550 ml) y se mantiene la mezcla resultante en agitación durante 24 h. Se añade una solución de cloruro amónico (71 g) en agua (350 ml) y se agita la mezcla durante una hora más. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (750 ml) y una solución saturada de cloruro sódico al 50% (500 ml). Se separa el extracto de acetato de etilo y se seca con sulfato magnésico. Por concentración a presión reducida se obtiene un producto en bruto (52,6 g) que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye primer con acetato de etilo:hexano (1:3) y después con acetato de etilo:hexano (1:2), obteniéndose 36,0 g de producto, de p.f. = 126,7-131,4°C.

2. Obtención del 3-cloro-2,6-dinitrotolueno

65

En un matraz de 1 l de tres bocas, equipado con agitador en cabeza, condensador y tubo para la introducción de nitrógeno, se depositan el cloruro de cobre (II) (29,5 g) y acetonitrilo seco (350 ml) y se calientan a 60-65°C. Se añade en una porción el nitrito de t-butilo (32,6 ml) y se añade en porciones la 2,4-dinitro-3-metilanilina (36,0 g) a la mezcla anterior. Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura durante 15 min más. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre éter etílico (650 ml) y una solución 6N de ácido clorhídrico (650 ml). Se separa la solución etérea, se lava con una solución saturada de cloruro sódico

ES 2 297 870 T3

(500 ml), después se seca con sulfato magnésico, obteniéndose el producto en bruto. Se somete al material en bruto a una cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye con éter de etilo, obteniéndose 37,8 g de un sólido amarillo.

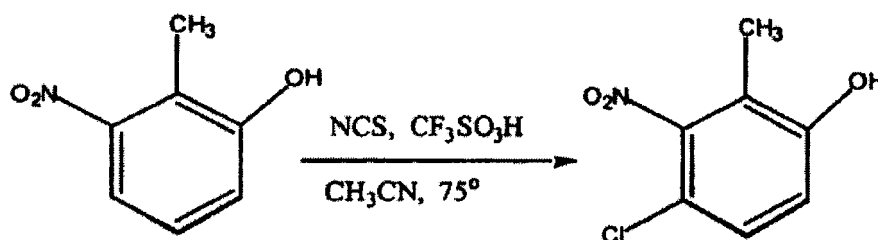
3. Obtención de 4-cloro-2-metil-3-nitroanilina

5 Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h una mezcla de 3-cloro-2,6-dinitrotolueno (18,0 g), ciclohexeno (51 ml) y paladio al 10% sobre carbón (4,5 g) en etanol (350 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite® y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en éter de etilo y se filtra en una columna corta de gel de sílice. Por evaporación del éter se obtienen 14,8 g de un sólido anaranjado.

4. Obtención de 4-cloro-2-metil-3-nitrofenol

15 Se calienta a ebullición hasta alcanzar la disolución casi completa una suspensión de la 4-cloro-2-metil-3-nitroanilina (20,9 g), agua (200 ml) y ácido fluorbórico (86 ml), después se enfría a 0-5°C. A la mezcla anterior se le añade por goteo una solución de nitrito sódico (8,11 g) en agua (20 ml) y se agita la mezcla en frío durante 30 min más. Se separa por filtración la sal de diazonio precipitada y se lava con un poco de agua fría. Se añade en una porción la sal de diazonio húmeda a una solución caliente (100-120°C) de agua (230 ml), ácido sulfúrico concentrado (115 ml) y sulfato sódico (35 g) y se mantiene en agitación durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con éter de etilo (700 ml de en dos porciones). Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se secan con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene un producto en bruto (17,5 g), que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno, obteniéndose 7,6 g de un sólido amarillo.

25 Se obtiene el fenol por cloración del 2-metil-3-nitrofenol con la NCS, de modo similar a la descrita en Oberhauser, J. Org. Chem. 62, 4504-4506, 1997, del modo siguiente.



40 Se mezclan el 2-metil-3-nitrofenol (25,5 g), la N-clorosuccinimida (44,5 g) y el ácido trifluorometanosulfónico (50,0 g) en acetonitrilo seco (500 ml) y se mantienen en agitación en atmósfera de nitrógeno a 75°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter de etilo (650 ml), se lava con agua, una solución de bisulfito sódico al 10%, agua y finalmente una solución saturada de cloruro sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene un material en bruto, que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye con acetona:hexano (1:9), obteniéndose 16,8 g de un sólido amarillo.

5. Obtención del (4-cloro-2-metil-3-nitrofenoxi)acetonitrilo

45 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 80°C durante 2 h una mezcla de 4-cloro-2-metil-3-nitrofenol (7,6 g), bromoacetonitrilo (3,4 ml) y carbonato potásico (16,8 g) en 2-butanona (80 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y después se filtra para eliminar las sales. Se diluye el líquido filtrado con éter de etilo (200 ml), se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtiene un sólido amarillo (9,1 g).

6. Obtención de (3-amino-4-cloro-2-metilfenoxi)acetonitrilo

55 En atmósfera de nitrógeno se calienta a 60-65°C durante 4 h una mezcla de (4-cloro-2-metil-3-nitrofenoxi)acetonitrilo (9,1 g) y cinc (en polvo) (10,5 g) en ácido acético glacial (90 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, después se filtra a través de Celite®. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se reparte el residuo entre éter de etilo (500 ml) y una solución de hidróxido amónico al 10% (500 ml). Se separa la solución etérea, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se somete el residuo a cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:4), obteniéndose 4,76 g de un aceite ligeramente amarillo, que cristaliza en reposo.

7. Obtención de la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metil-fenil)metanosulfonamida

65 Se disuelve el (3-amino-4-cloro-2-metilfenoxi)acetonitrilo (4,76 g) en piridina (45 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfría en un baño de hielo. Se le añade por goteo el cloruro de metanosulfonilo (2,06 ml) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad a

presión reducida, obteniéndose un residuo, que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye en primer lugar con acetato de etilo:hexano (1:2) y después con acetato de etilo: hexano (1:1), obteniéndose 5,36 g de una mezcla 80:20 de producto mono- y bis-mesilado, respectivamente. Se utiliza esta mezcla para el paso siguiente sin más purificación.

5

8. *Obtención de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida*

En un matraz de 200 ml de 3 bocas, equipado con varilla agitadora, tubo para la entrada de nitrógeno, septo y embudo de decantación, se introducen la etilendiamina (5,21 g) y tolueno (40 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo, se le añade por goteo una solución 2,0M de trimetil-aluminio en tolueno (39 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añade en una porción la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metil)metanosulfonamida (5,36 g). Se calienta la mezcla a reflujo durante 6 h y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade metanol (150 ml) con precaución, se calienta a reflujo durante 30 min y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite® y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se somete el residuo a cromatografía flash a través de gel de sílice y se eluye en primer lugar con acetato de etilo:metanol:2-propilamina (40:5:1) y después con acetato de etilo:metanol:2-propilamina (40:10:2), obteniéndose 4,74 g después de la concentración del sólido.

15

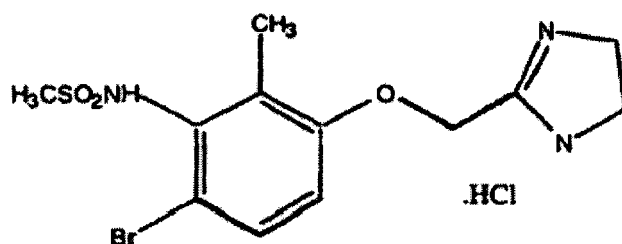
Se suspende el sólido (base libre) en metanol (50 ml), se le añade rápidamente HCl 1,0M en éter de etilo (30 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una h. Se separa el producto por filtración, se lava con un poco de éter y se seca, obteniéndose 4,83 g, de p.f. = 268,0-269,1°C.

20

Ejemplo 2D

25 *Obtención del clorhidrato de la N-[6-bromo-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida*

30



35

Se obtiene la N-[6-bromo-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida, de p.f. = 271,5-271,9°C, de manera similar a la descrita antes para la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida, excepto que ahora se emplea el bromuro de cobre (II) en lugar del cloruro de cobre (II).

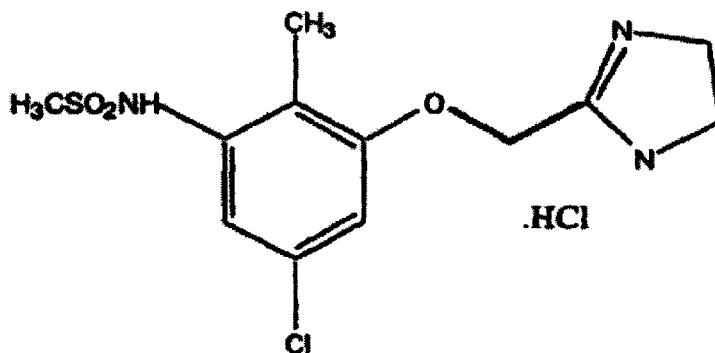
40

Ejemplo 2E

45

Obtención del clorhidrato de la N-[5-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida

50



55

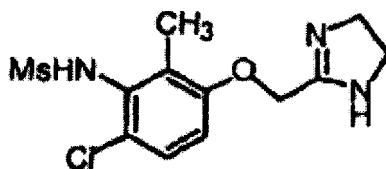
60

Se obtiene la N-[5-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metanosulfonamida, de p.f. = 198,1-199,3°C, de manera similar a la descrita antes para la N-[4-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metano-sulfonamida, excepto que el material de partida es ahora la 5-cloro-2-metil-3-nitroanilina descrita en el esquema Q (ejemplo 6D).

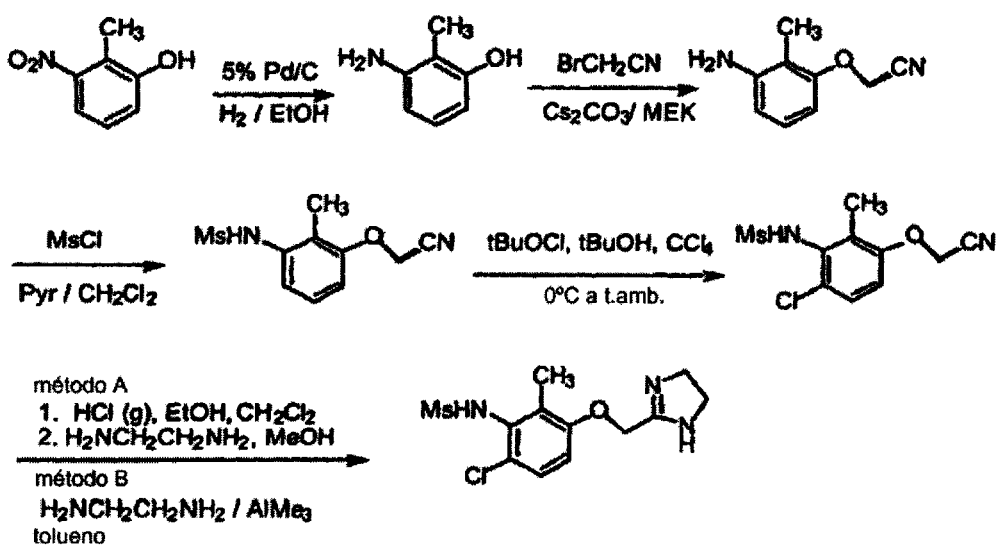
65

Ejemplo 2F

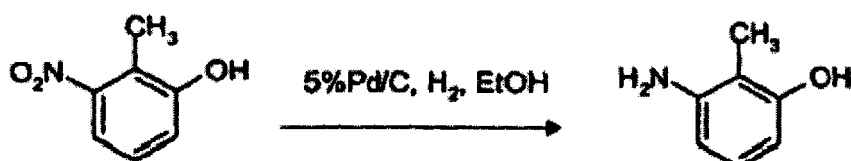
Obtención alternativa del clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida



Clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida

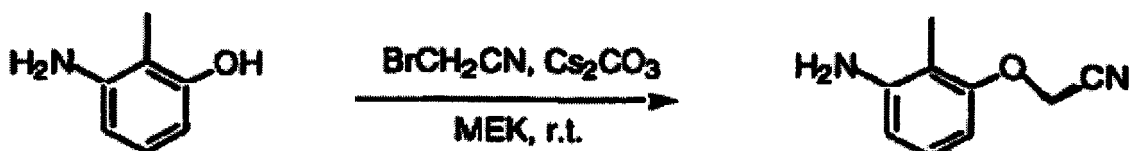


1. Obtención de 2-metil-3-aminofenol



En un matraz Parr de hidrogenación de 1 l se disuelve el 2-metil-3-nitrofenol (25 g, 0,163 moles) en 170 ml de etanol absoluto. Se purga el matraz con nitrógeno. Se añade paladio al 10% sobre carbón (1,73 g, 1,6 mmoles) y se hidrogena la mezcla (presión de H₂ = 40 psi) durante 1,5 h en un aparato Parr. Se somete el matraz a vacío y se purga con nitrógeno. Se separa el catalizador por filtración en un filtro de Whatman® GF/F. Después de eliminar el etanol a presión reducida se obtienen 20,1 g (rendimiento = 100%) del 2-metil-3-aminofenol en forma de sólido ligeramente marrón.

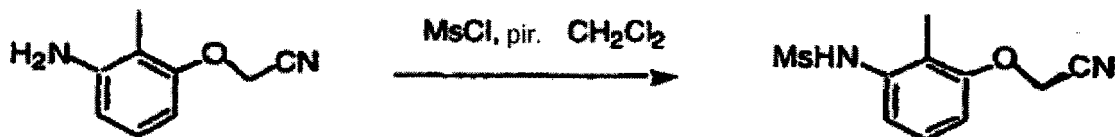
2. Obtención del (2-metil-3-aminofenoxy)acetonitrilo



ES 2 297 870 T3

Se disuelve el 2-metil-3-aminofenol (20,1 g, 0,163 moles) en metiletilcetona (MEK) (150 ml). Se le añade en porciones el carbonato de cesio (106 g, 0,326 mmoles) y después se añade por goteo el bromoacetonitrilo (29,3 g, 0,245 moles) durante 30 min. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 14 h, después se filtra a través de un embudo de tipo fritta gruesa. Se lavan los sólidos con acetato de etilo (2 x 100 ml), se reúnen los líquidos de lavado y se concentran los líquidos filtrados a presión reducida, obteniéndose 20,8 g (rendimiento = 79%) del (2-metil-3-aminofenoxi)acetonitrilo, que no requiere más purificación.

3. Obtención de la N-(3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida



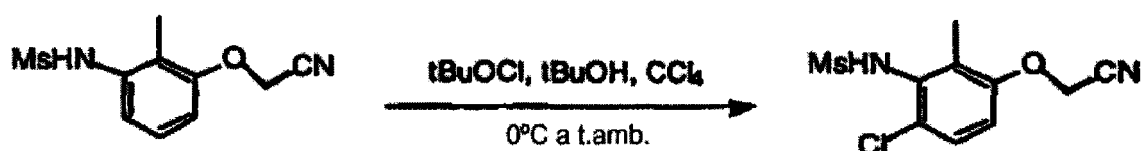
10

15

20

Se obtiene la N-(3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida a partir del (2-metil-3-aminofenoxi)acetonitrilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 1 para la obtención de la N-(3-cianometoxifenil)-metanosulfonamida a partir del (3-aminofenoxi)acetonitrilo.

4. Obtención de la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida



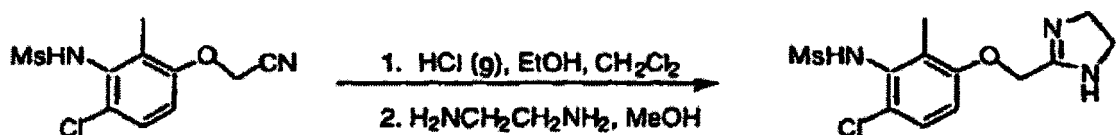
25

30

35

Se suspende la N-(3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida (1,87 g, 7,78 mmoles) en una mezcla 1:1 de t-butanol y tetracloruro de carbono (80 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade por goteo el hipoclorito de t-butilo (TCl, 0,85 g, 7,78 mmoles). Se mantiene la mezcla a -4°C durante una noche, después se calienta a temperatura ambiente. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida. Se obtiene la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida (1,05 g, rendimiento = 49%) por recristalización en tolueno.

5. clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida



40

45

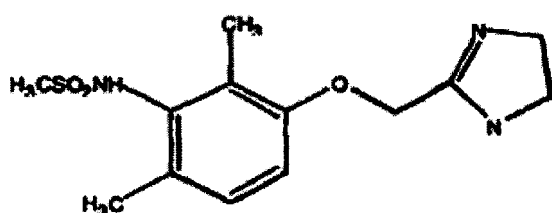
50

Se obtiene el clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida a partir de la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1 para la obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil] metanosulfonamida a partir del (3-aminofenoxi)acetonitrilo.

55

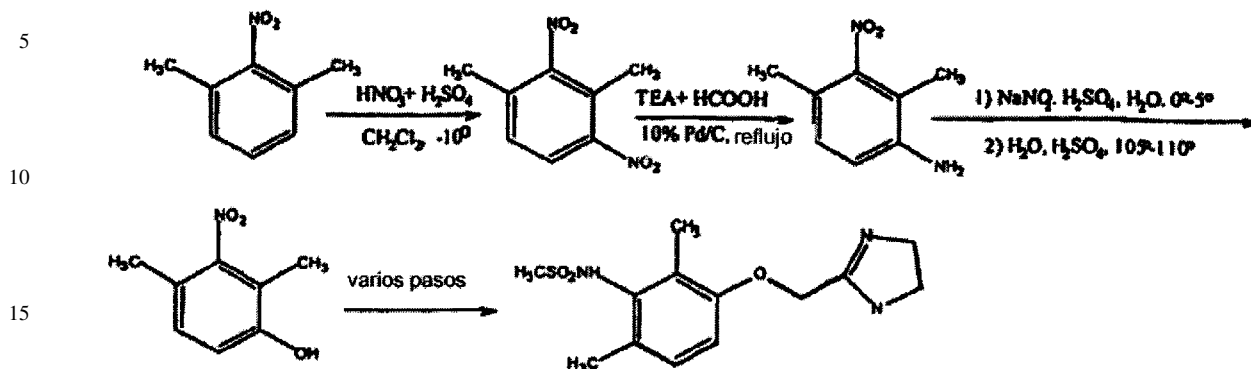
Ejemplo 2G

Obtención de N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil]metanosulfonamida



60

65

N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil]metanosulfonamida1. *Obtención del 2,4-dinitro-m-xileno*

Se obtiene el 2,6-dinitro-m-xileno con arreglo a los métodos descritos en US 4,564,640.

2. *Obtención de la 2,4-dimetil-3-nitroanilina*

Se agita en atmósfera de nitrógeno una mezcla de 2,6-dinitro-m-xileno (11,2 g) y paladio al 10% sobre carbón (620 mg) en trietilamina (36 ml) y se calienta a reflujo. Se añade por goteo el ácido fórmico (9,25 ml) a la mezcla anterior con agitación vigorosa. Una vez finalizada la adición se mantiene la mezcla en agitación a reflujo durante 15 min más, después se enfría a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml) y se filtra a través de Celite®. Se lava el líquido filtrado con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtienen 9,51 g de un sólido amarillo.

3. *Obtención del 2,4-dimetil-3-nitrofenol*

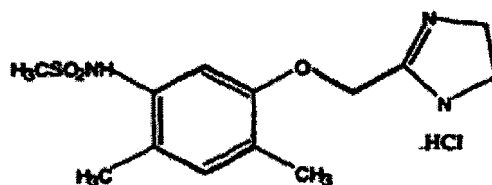
Se calienta la 2,4-dimetil-3-nitroanilina (9,5 g) en una solución de ácido sulfúrico concentrado (15,5 ml) y agua (57 ml) hasta conseguir la disolución, después se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua (143 ml) y se enfría la mezcla a 0-5°C. A la solución anterior se le añade por goteo una solución de nitrito sódico (4,03 g) en agua (8 ml) y se mantiene en agitación en frío durante 15 min más.

Se añade por goteo la anterior solución de diazonio (mediante un embudo de decantación forrado con hielo) sobre una solución caliente (105-110°C) de ácido sulfúrico concentrado (60 ml) y agua (91 ml); la velocidad de la adición se ajusta para mantener la temperatura a 105-110°C. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla durante 15 min más. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con tres porciones de acetato de etilo (250 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato magnésico. Se somete al material en bruto a cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno, obteniéndose 5,15 g de un sólido anaranjado.

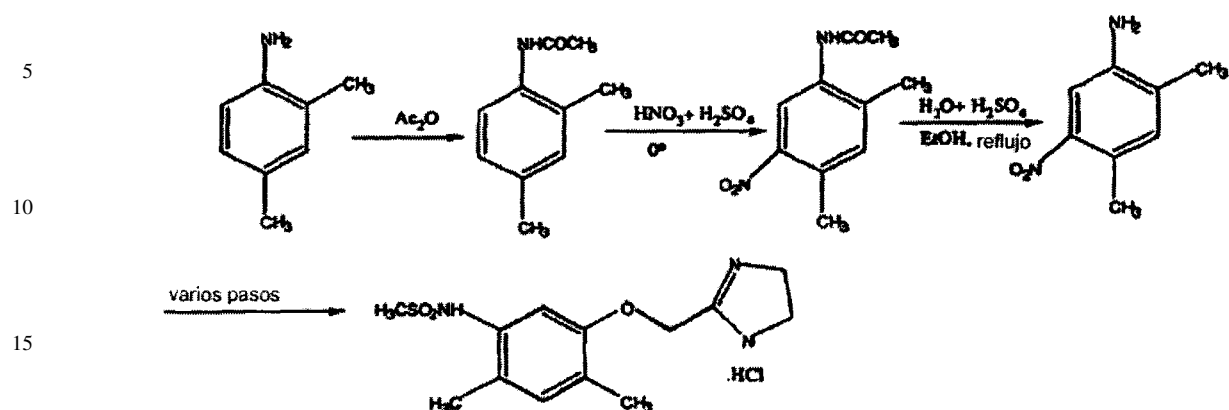
4. *Obtención de la N*-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil]metanosulfonamida

Se obtiene la *N*-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil]metanosulfonamida, de p.f. = 216,3-216,8°C, de manera similar a la descrita antes para la *N*-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metano-sulfonamida, excepto que el material de partida es ahora el anterior 2,4-dimetil-3-nitrofenol.

Ejemplo 2H

Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,4-dimetilfenil]metanosulfonamida

Clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,4-dimetilfenil]metanosulfonamida



1. Obtención de N-(2,4-dimetilfenil)acetamida

25 Se mezclan en una vez la 2,4-dimetilanilina (10,0 g) y el anhídrido acético (9,26 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disuelve la masa sólida resultante en acetato de etilo (300 ml), se lava con una solución 0,5 M de hidróxido sódico, salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtienen 10,5 g de un sólido blanco.

2. Obtención de la N-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)acetamida

30 Se enfría a 0°C en un baño de hielo y se añade una mezcla de ácido nítrico concentrado (20 ml) y ácido sulfúrico concentrado (20 ml). Se añade en porciones la N-(2,4-dimetilfenil)acetamida (9,5 g) a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 5°C. Se mantiene la mezcla en agitación en frío durante una hora más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo (500 g) con agitación y se extrae con acetato de etilo (1 l). Se lava el extracto de acetato de etilo con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por evaporación se obtiene un material en bruto, que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1), obteniéndose 9,64 g de un sólido ligeramente amarillo.

3. Obtención de la 2,4-dimetil-5-nitroanilina

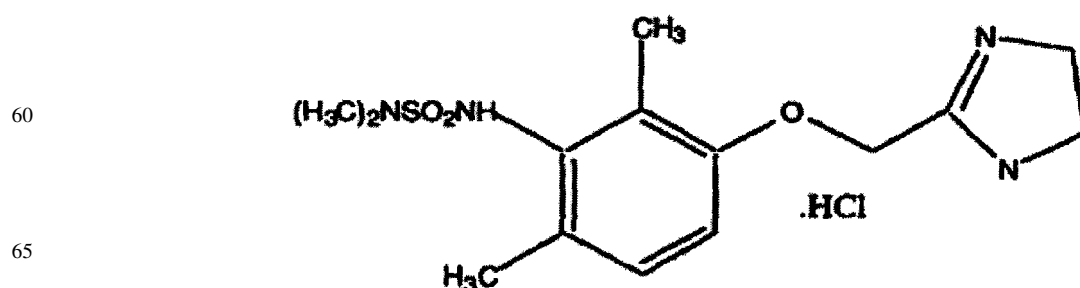
40 En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de N-(2,4-dimetil-5-nitrofenil)acetamida, agua (24 ml), ácido sulfúrico concentrado (12 ml) y etanol (120 ml). Se evapora el etanol a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo (250 ml) y salmuera (150 ml). Se extrae de nuevo la solución de salmuera con acetato de etilo. Se reúnen los extractos de acetato de etilo y se secan con sulfato magnésico. Por evaporación se obtiene un producto en bruto, que se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:4), obteniéndose 4,63 g de un sólido amarillo pálido.

4. Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,4-dimetilfenil]metanosulfonamida

50 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,4-dimetilfenil]metanosulfonamida, de p.f. = 219,7-219,9°C, de manera similar a la descrita antes para la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]metano-sulfonamida, excepto que el material de partida es ahora la anterior 2,4-dimetil-5-nitroanilina.

Ejemplo 2I

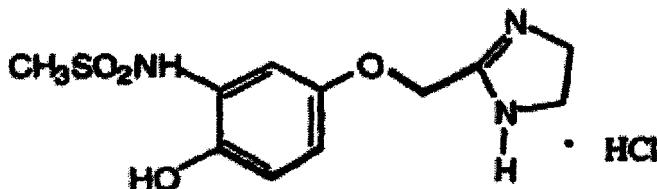
55 Obtención del clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil]sulfamida



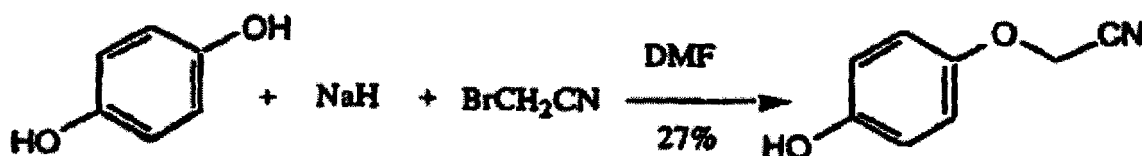
Se obtiene el clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil]sulfamida, de p.f. = 227,7-228,1°C, de manera similar a la descrita antes para la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2,6-dimetilfenil] metano-sulfonamida, excepto que el material de partida es ahora el anterior 3-amino-2,4-dimetilfenoxiacetonitrilo y Cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo.

Ejemplo 2J

Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida



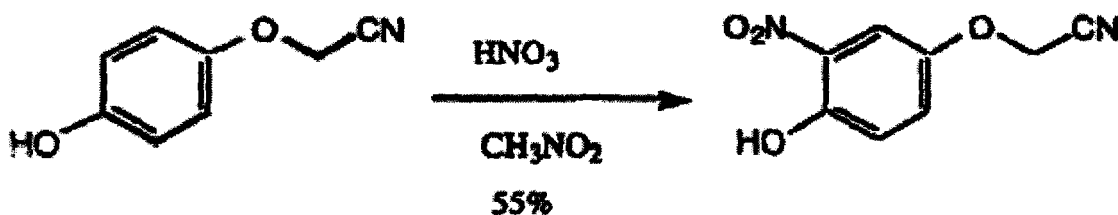
Clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida



1. Obtención del (4-hidroxi-fenoxi)-acetonitrilo

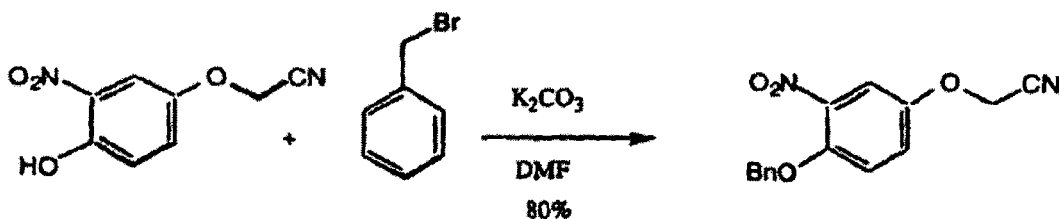
En un baño de hielo se enfría una suspensión de 4,36 g de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (el aceite se elimina por lavado con hexano) en 50 ml de N,N-dimetilformamida y se añade a una solución de 10 g de hidroquinona en 50 ml de N,N-dimetilformamida. Una vez ha cesado el desprendimiento de burbujas, se calienta la mezcla a 70°C durante 3 horas y se enfría de nuevo en un baño de hielo. Se añaden por goteo 12,0 g de bromoacetonitrilo. Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vierte la mezcla sobre acetato de etilo y se añade agua-hielo. Se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico concentrado, se lava con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (3:97), de este modo se obtienen 3,86 g del (4-hidroxi-fenoxi)-acetonitrilo en forma de aceite amarillo.

2. Obtención de (4-hidroxi-3-nitro-fenoxi)-acetonitrilo



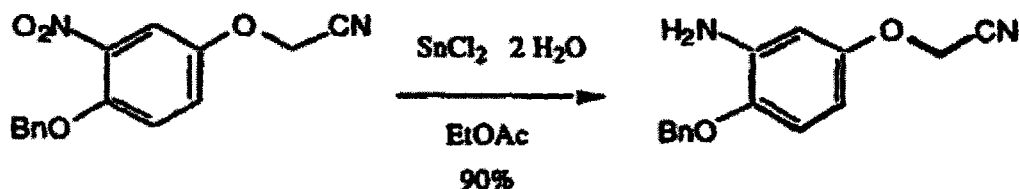
En un baño de hielo se enfría una solución de 7,5 g de (4-hidroxi-fenoxi)-acetonitrilo disueltos en 60 ml de nitrometano y se le añade por goteo 3,88 ml de ácido nítrico del 70%. Pasados 45 minutos se vierte la mezcla reaccionante sobre acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:3), de este modo se obtienen 5,45 g del (4-hidroxi-3-nitro-fenoxi)-acetonitrilo en forma de sólido amarillo, de p.f. = 113,1-114,1°C.

3. Obtención del (4-benciloxi-3-nitro-fenoxi)-acetonitrilo



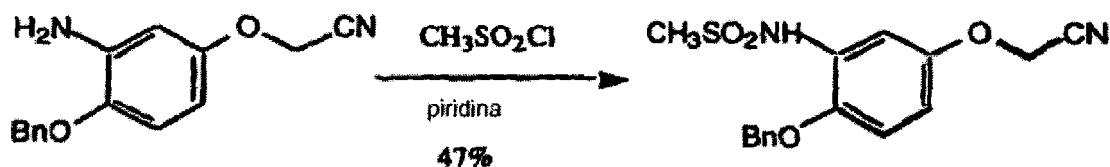
Se calienta con agitación a 70°C durante 22 horas una mezcla heterogénea de 6,0 g del (4-hidroxi-3-nitro-fenoxi)-acetonitrilo, 50 ml de N,N-dimetilformamida, 12,8 g de carbonato potásico y 5,8 g de bromuro de bencilo. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre acetato de etilo, se lava con agua, se lava con hidróxido sódico 1N, de nuevo con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose 7,06 g del (4-benciloxi-3-nitro-fenoxi)-acetonitrilo en forma de sólido marrón.

4. Obtención del (3-amino-4-benciloxi-fenoxi)-acetonitrilo



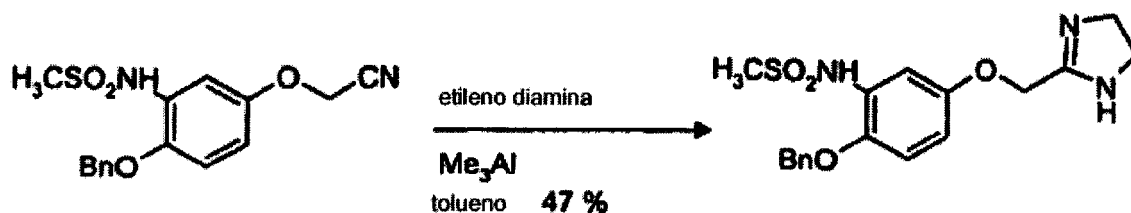
Se agita a temperatura ambiente durante 17 horas una solución de 6,9 g del (4-benciloxi-3-nitro-fenoxi)-acetonitrilo, 200 ml de acetato de etilo y 27,4 g de cloruro de estaño (II) dihidratado, se vierte sobre acetato de etilo, se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae dos veces con acetato de etilo, se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose 6,0 g del (3-amino-4-benciloxi-fenoxi)-acetonitrilo en forma de aceite ligeramente marrón.

5. Obtención de la N-(2-benciloxi-5-cianometoxi-fenil)-metanosulfonamida



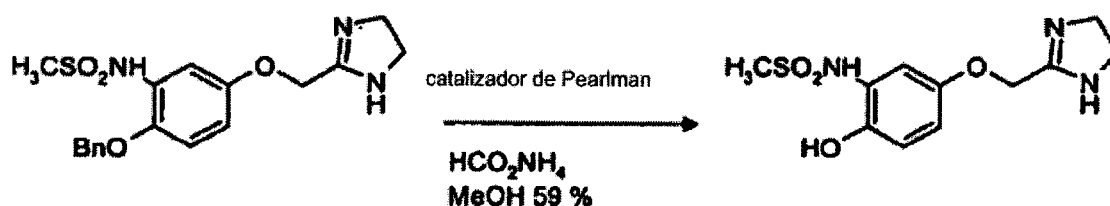
En un baño de hielo se enfría una solución de 5,9 g del (3-amino-4-benciloxi-fenoxi)-acetonitrilo y 24 ml de piridina, se trata en porciones con 3,46 g de cloruro de metanosulfonilo y se agita durante 1 hora. Se trata la mezcla con 5 ml de agua, se retira el baño de hielo y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vierte la mezcla sobre acetato de etilo, se le añade hielo, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:5), obteniéndose 3,57 g de la N-(2-benciloxi-5-cianometoxi-fenil)-metanosulfonamida en forma de sólido de color crema.

6. Obtención de la N-[2-benciloxi-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-metanosulfonamida



En un baño de hielo se enfría una solución de 1,49 g de etileno-diamina en 20 ml de tolueno y se le añade lentamente una solución de 12,4 ml de trimetil-aluminio 2M en tolueno. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se trata una mezcla de 2,73 g de N-(2-benciloxi-5-cianometoxi-fenil)-metanosulfonamida y 40 ml de tolueno con el complejo anterior y se calienta a 125°C durante 14 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano, se descompone el exceso de reactivo con metanol, se filtra a través de un lecho de Celite® y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol/isopropilamina (96:2:2), obteniéndose 1,43 g de la N-[2-benciloxi-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-metanosulfonamida en forma de sólido blanco.

7. Obtención de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida

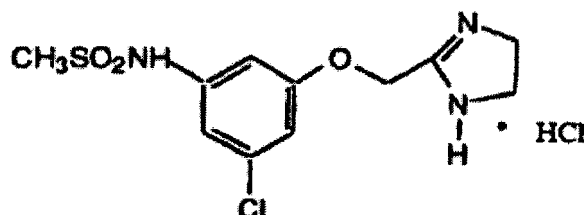


ES 2 297 870 T3

Se trata una solución de 900 mg de la N-[2-benciloxi-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-metanosulfonamida en 40 ml de metanol con 900 mg de formiato amónico y 450 mg del catalizador de Pearlman (Pd al 20%) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se separa el catalizador por filtración y se concentra la mezcla a sequedad. Se purifica la mezcla por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol/isopropilamina (85:10:5), obteniéndose 404 mg de la base libre que se convierte en la sal, el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 202,5-202,9°C.

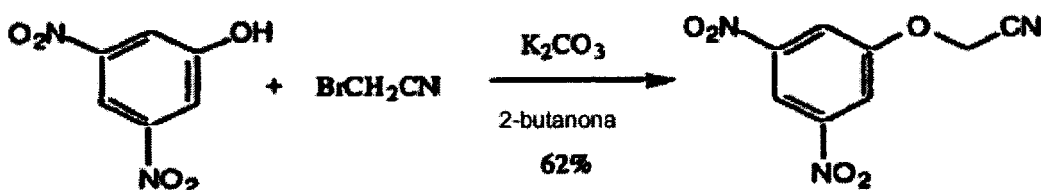
Ejemplo 2K

Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-3-cloro-fenil]-metanosulfonamida



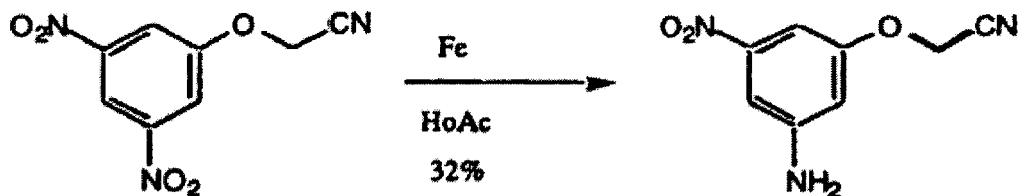
Clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-3-cloro-fenil]-metanosulfonamida

1. Obtención del (3,5-dinitrofenoxi)-acetonitrilo



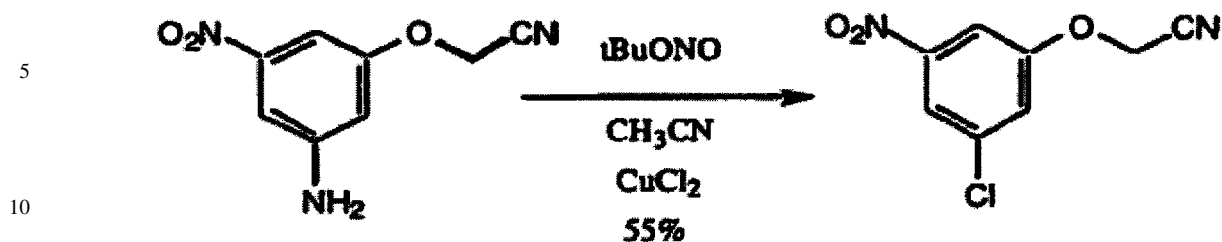
Se disuelven el 3,5-dinitrofenol (15,0 g) y 10,75 g de bromoacetonitrilo en 85 ml de 2-butanona y se trata la solución con 33,78 g de carbonato potásico. Se agita la mezcla heterogénea y se calienta a 70°C durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre acetato de etilo, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/hexano (3:1), obteniéndose 11,24 g del (3,5-dinitrofenoxi)-acetonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

2. Obtención del (3-amino-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo



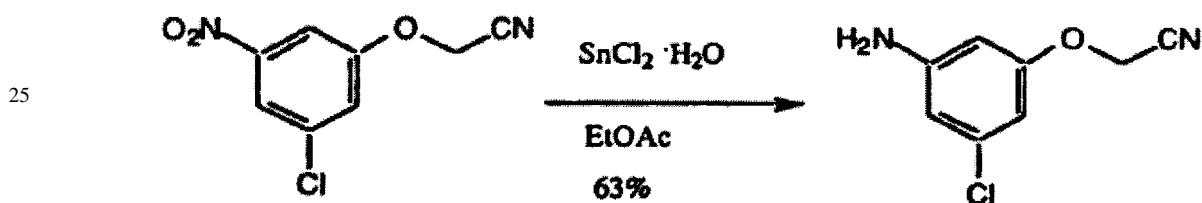
Se disuelve el (3,5-dinitrofenoxi)-acetonitrilo (12,5 g) en 150 ml de ácido acético caliente y se le añaden 9,4 g de hierro en polvo. Se agita la mezcla y se calienta 50°C para que tenga lugar una reacción exotérmica. Se calienta la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua-hielo, se filtra, se disuelve el residuo sólido en acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose 7,76 g del (3-amino-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo en forma de un sólido amarillo.

3. Obtención del (3-cloro-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo



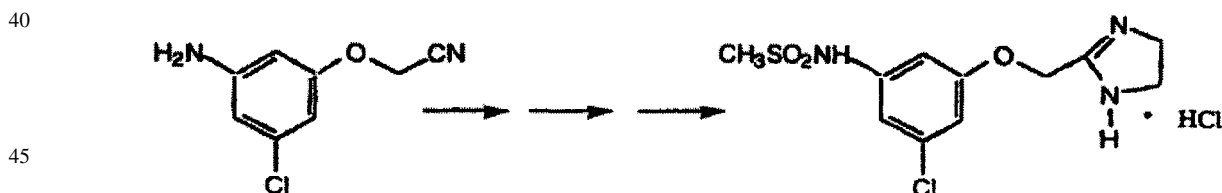
15 Se agita y se calienta a 60°C una suspensión oscura de 9,05 g de cloruro de cobre (II) en 100 ml de acetonitrilo y 10 ml de nitrito de tert-butilo. A esta mezcla se le añade una solución de 10,84 g de (3-amino-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo en 100 ml de acetonitrilo. Pasados 15 minutos a 60°C se evapora el disolvente, se añade agua, se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo, se seca (MgSO_4) y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano, de este modo se obtienen 9,89 g del (3-cloro-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo en forma de sólido de color crema.

20 4. Obtención del (3-amino-5-cloro-fenoxi)-acetonitrilo



35 Se trata una solución caliente de 8,23 g de (3-cloro-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo en 150 ml de acetato de etilo con 34,9 g de cloruro de estaño (II) dihidratado y se calienta la solución a 70°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se basicifica con una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae dos veces con acetato de etilo, se seca (MgSO_4) y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente una mezcla 35:65 de acetato de etilo/hexano, de este modo se obtienen 4,42 g del (3-amino-5-cloro-fenoxi)-acetonitrilo en forma de sólido de color crema.

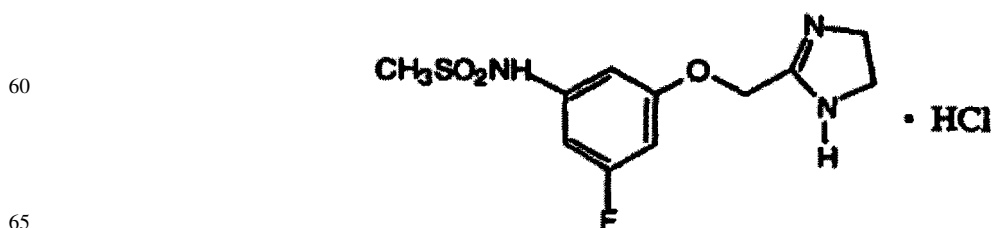
40 5. Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-3-cloro-fenil]-metanosulfonamida



55 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-3-cloro-fenil]-metanosulfonamida, de p. f. = 176,5-180,5°C, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, excepto que se parte del (3-amino-5-cloro-fenoxi)-acetonitrilo.

Ejemplo 2L

55 Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-5-fluor-fenil]-metanosulfonamida

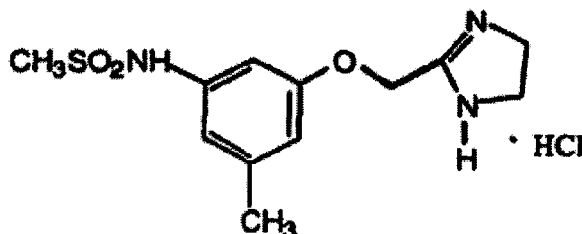


Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-5-fluor-fenil]-metanosulfonamida, de p. f. = 203,2-204,2°C, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, excepto que se parte del 3-fluor-5-nitro-fenol, que se obtiene con arreglo al método de Degiorgi y col., Bull. Soc. Chim. Fr. 1636, 1937.

5 Ejemplo 2M

Clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-metanosulfonamida

10



15

20 Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-5-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p. f. = 207,8-208,6°C, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, excepto que se parte del 3-metil-5-nitro-fenol, que se obtiene con arreglo al método de Nevile y col., Chem. Ber. 15, 2986, 1882.

Ejemplo 2N

25 *Obtención alternativa del clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida*

1. *Obtención del 3-amino-4-cloro-o-cresol*

30

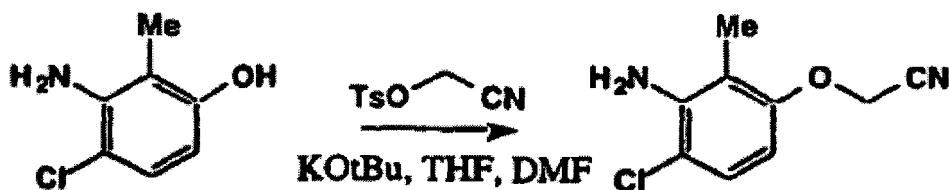
A una solución agitada del 3-amino-o-cresol (60 g) en ácido metanosulfónico anhidro (300 ml) se le añade la N-clorosuccinimida (68,3 g, en cinco porciones iguales) durante 2 h y 10 min, manteniendo la temperatura de reacción entre 10 y 12°C utilizando un baño de enfriamiento. Se mantiene la mezcla oscura en agitación durante una noche y se calienta a temperatura ambiente. Se vierte sobre 1000 ml de agua con agitación (final temperatura aprox. 51°C). Se le añade con agitación hidróxido amónico concentrado (370 ml) manteniendo la temperatura entre 50 y 60°C utilizando para ello un baño de enfriamiento. El producto cristaliza casi al término de la adición a 50-53°C. Se enfría la suspensión del producto a la temperatura de un baño de hielo y se mantiene durante 1 h. Por filtración, lavado con agua-hielo y secado con vacío a 50°C se aísla el producto en un rendimiento del 70,5% que presenta una pureza del 98,44% según HPLC de áreas normalizadas con corrección para los factores de respuesta relativa. Contiene solamente un 0,8% del isómero 6-cloro y un 0,68% de la impureza 4,6-dicloro. Por recrystalización en isopropanol-agua y tratamiento con carbón activo se recupera un 94% de producto purificado, que presenta una pureza del 99,67% según la HPLC (p.f. = 143-144°C).

35

40

2. *Obtención del (2-metil-3-amino-4-clorofenoxi)acetonitrilo*

45



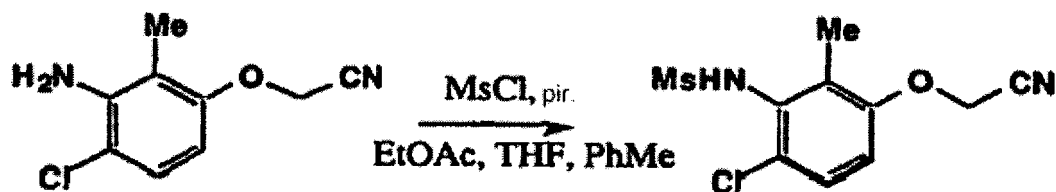
50

55 A una solución de tert-butoxido potásico (KOtBu) (7,15 g) en una mezcla 4:1 de tetrahidrofurano (THF)/N,N-dimetilformamida (DMF) (36 ml) se le añade una solución de 3-amino-4-cloro-o-cresol (10,0 g) en el mismo sistema de disolventes (20 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción no rebase los 25°C. Pasados 30 min se añade lentamente una solución de tosilato de cianometilo (13,00 g) en una mezcla 4:1 de tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida (16 ml) a la solución del fenóxido, manteniendo la temperatura en o por debajo de 25°C. Se agita la suspensión resultante durante 3 h, en este momento el análisis de CCF indica que la reacción ha finalizado. Se reparte la mezcla en bruto entre tolueno (100 ml) y agua (100 ml) y se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de tolueno. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaOH 1N y agua y se concentran, obteniéndose un aceite (11,81 g, rendimiento bruto = 97,6%). El producto en bruto se utiliza directamente para el siguiente paso sin purificación. Como alternativa, puede recrystalizarse el producto en una mezcla de tolueno y ciclohexano, obteniéndose un sólido cristalino de color marrón pálido (pureza de >98% según HPLC).

60

65

3. Obtención de N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida

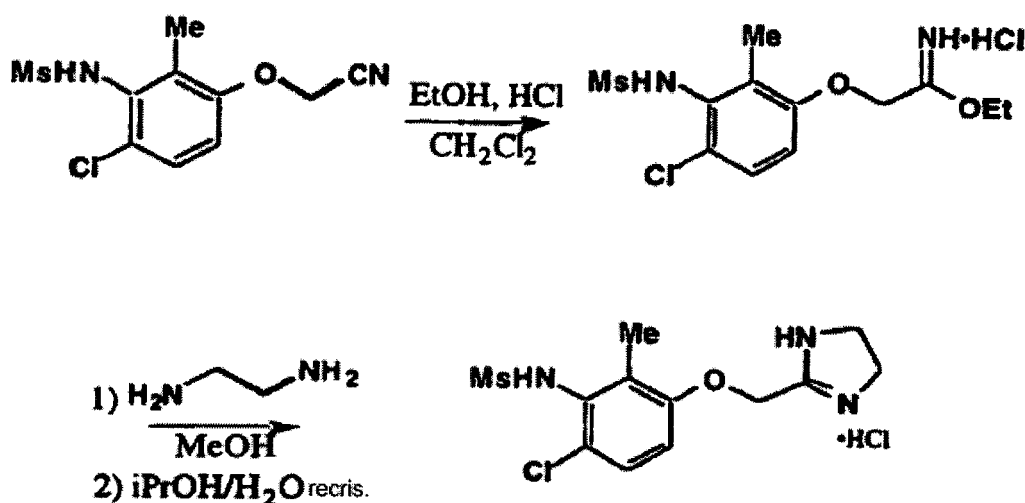


15

20

A una solución del (2-metil-3-amino-4-clorofenoxi)acetonitrilo (11,53 g) en tolueno (PhMe) (60 ml) se le añade el cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (4,5 ml, 6,7 g) y se calienta la solución resultante a 35-40°C. Se añade lentamente la piridina (pir.) (4,7 ml, 4,6 g) durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 24 h. Se reparte la mezcla del producto en bruto entre ácido clorhídrico 1N (100 ml) y una mezcla de acetato de etilo (300 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua y se concentra a aprox. 200 ml, lo cual provoca la cristalización del producto deseado. Se recoge un producto cristalino blanco, se enjuaga con tolueno y se seca, obteniéndose 10,40 g (rendimiento = 65,1%) de la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida (pureza de >97% según HPLC). Opcionalmente se puede recrystalizar este material en isopropanol.

4. Obtención del clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1-H-imidazol-2-il-metoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida



50

55

60

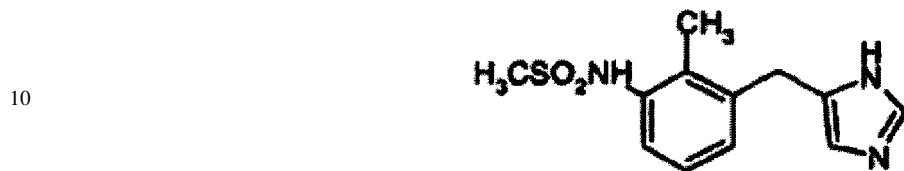
65

Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una suspensión de la N-(6-cloro-3-cianometoxi-2-metilfenil)-metanosulfonamida (10,0 g) en una mezcla de diclorometano (100 ml) y etanol (2,5 ml) durante 5 min (hasta saturación), manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h, durante este tiempo precipita el compuesto intermedio clorhidrato del éster imidato. Se purga el exceso de cloruro de hidrógeno del reactor con nitrógeno y se disuelve por completo la suspensión resultante por adición de metanol (40 ml). Durante 15 min se vierte esta solución sobre una solución de etileno-diamina (2,4 ml, 2,2 g) en metanol (40 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. La sal, que es el producto deseado, empieza a precipitar espontáneamente de la mezcla reaccionante al cabo de 5 min. Pasada 1 h, se reemplaza el disolvente por una mezcla 4:1 de isopropanol y agua (100 ml) mediante destilación. Se concentra la mezcla hasta aprox. 90 ml, se enfría la suspensión resultante y se recoge el producto cristalino. Se enjuaga con isopropanol y se seca el sólido, obteniéndose 8,69 g del clorhidrato de la N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1-H-imidazol-2-il-metoxi)-2-metilfenil]-metanosulfonamida (rendimiento = 68,3%, pureza del 98,6% según HPLC). Opcionalmente, este material puede recrystalizarse en una mezcla 4:1 de isopropanol/agua.

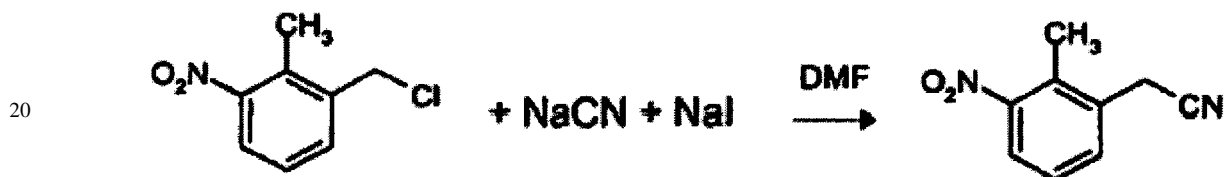
Ejemplo 3

(No reivindicado)

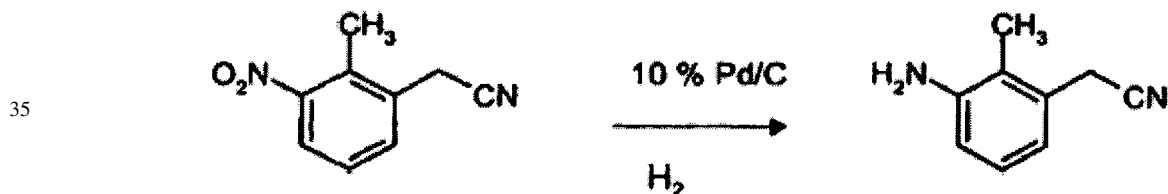
5 Obtención de la N-[3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



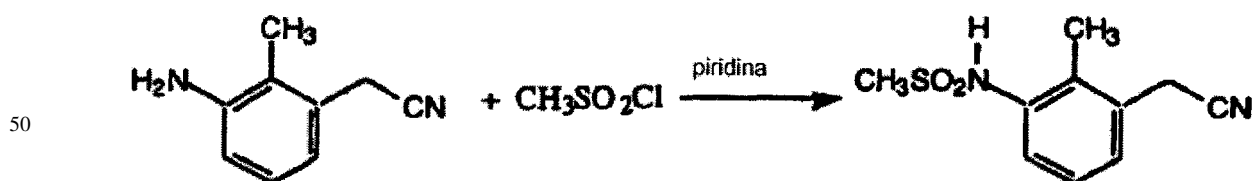
15 N-[3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



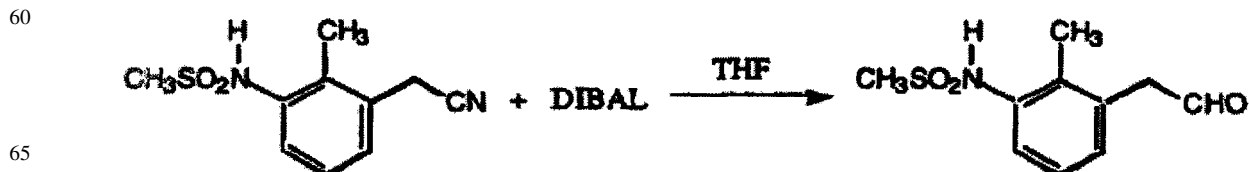
25 Se disuelve el 1-clorometil-2-metil-3-nitro-benceno (25 g) en 125 ml de N,N-dimetilformamida. A esta mezcla se le añaden 10,89 g de cianuro sódico (Mallinckrodt, Paris, Kentucky) y 0,4 g de yoduro sódico (Mallinckrodt) y se calienta la mezcla heterogénea a 80°C durante 21 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre éter, se lava varias veces con agua, se seca y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano, de este modo se obtienen 16,83 g del (2-metil-3-nitro-fenil)-acetonitrilo en forma de sólido de color crema.



40 Se disuelve el (2-metil-3-nitro-fenil)-acetonitrilo (16,6 g) en 400 ml de acetato de etilo y se le añaden 0,83 g de paladio al 10% sobre carbón (tipo Degussa); y la mezcla reaccionante se introduce en un reactor Parr con una presión de hidrógeno de 50 lb/in² durante 4 h. Se separa el catalizador por filtración; se evapora el disolvente; y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (2:3), de este modo se obtienen 11,1 g del (3-amino-2-metil-fenil)-acetonitrilo en forma de sólido blanco.



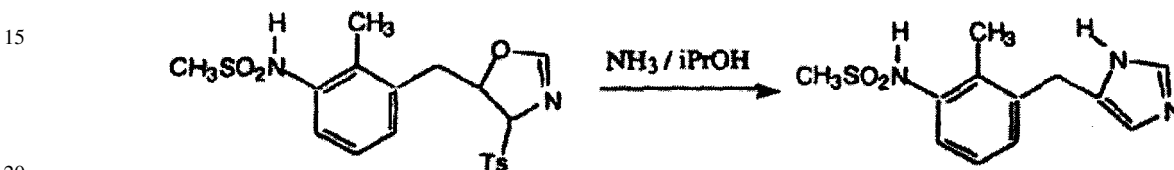
55 Se disuelve el (3-amino-2-metil-fenil)-acetonitrilo (11,1 g) en 80 ml de piridina. Se enfría la solución en un baño de hielo y se le añaden 11,3 g de cloruro de metanosulfonilo. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos; se le añaden 10 ml de agua, se agita la mezcla durante 30 minutos, se vierte sobre acetato de etilo (EtOAc), se lava con ácido clorhídrico frío, se lava con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 16,1 g de la N-(3-cianometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida en forma de sólido ligeramente amarillo.



ES 2 297 870 T3

Se disuelve la N-(3-cianometil-2-metil-fenil)-metanosulfonamida (3,75 g) en 50 ml de tetrahidrofurano seco y se enfría en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añaden 67 ml de hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL) 1 M en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla a 5°C durante 75 minutos. Se descompone el exceso de reactivo con metanol y se evapora el disolvente. Se trata el residuo con EtOAc, se lava con ácido clorhídrico 1M frío, se lava con salmuera, se seca y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (5:95), obteniéndose 1,1 g de la N-[2-metil-3(2-oxo-etil)-fenil]-metanosulfonamida en forma de aceite amarillo.

Se disuelve la N-[2-metil-3(2-oxo-etil)-fenil]-metanosulfonamida (1,08 g) en 30 ml de etanol absoluto y se le añaden 1,02 g de isocianuro de (p-tolilsulfonyl)-metilo (TosMIC) y 23 mg de cianuro sódico. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h. Se filtra el sólido precipitado, obteniéndose 1,24 g de la N-{2-metil-3-[4-(tolueno-4-sulfonyl)-4,5-dihidro-oxazol-5-metil-fenil]-metanosulfonamida en forma de sólido marrón.

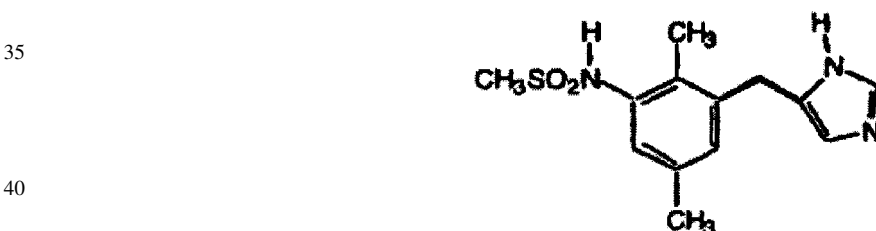


Se suspende la N-{2-metil-3-[4-(tolueno-4-sulfonyl)-4,5-dihidro-oxazol-5-metil]-fenil}-metanosulfonamida (1,2 g) en 15 ml de amoníaco 2M en 2-propanol, dentro de un tubo sellado, y se calienta a 100°C durante 5 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (5:95), de este modo se obtienen 437 mg, que se recristalizan en etanol, obteniéndose 249 mg de la N-[3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 223,8-224,4°C.

Ejemplo 3A

(No reivindicado)

Obtención del oxalato de la N-[3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida

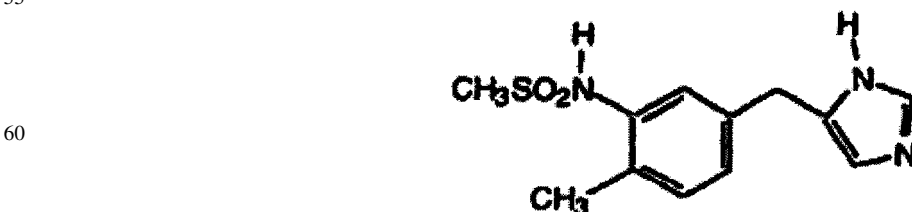


Se obtiene el oxalato de la N-[3-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 181,1-182,9°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 3, excepto que se parte del 1-clorometil-2,5-dimetil-3-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por Winchester y col., J. Heterocyclic Chemistry 12, 547, 1975.

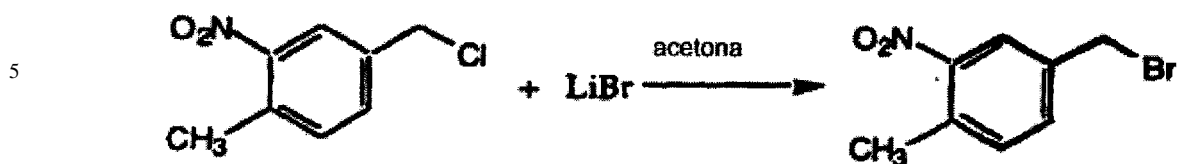
Ejemplo 4

(No reivindicado)

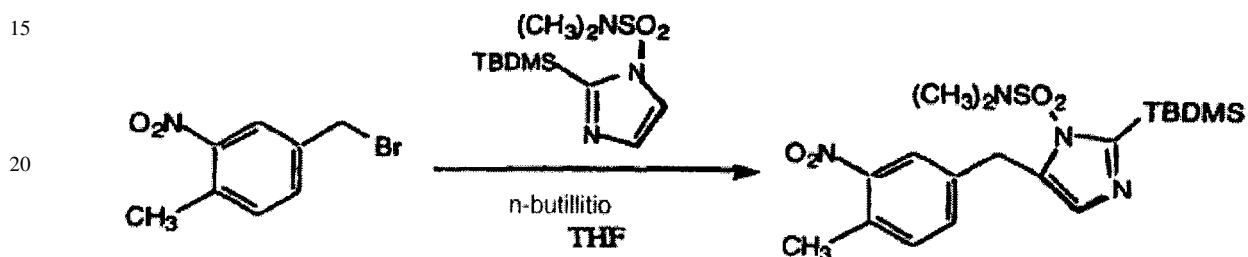
Obtención de la N-[5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



65

N-[5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

Se disuelve el 4-clorometil-1-metil-2-nitro-benceno (5 g) en 50 ml de acetona y se le añaden 23,4 g de bromuro de litio. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con hexano, obteniéndose 5,3 g del 4-bromometil-1-metil-2-nitro-benceno en forma de sólido marrón.

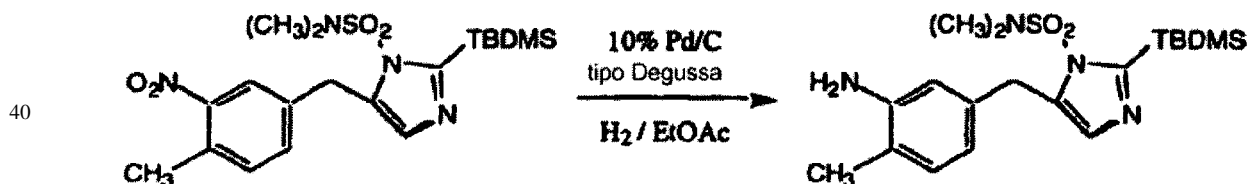


25

Se disuelve la dimetilamida del ácido 2-(tert-butil-dimetil-silil)-4,5-dihidro-imidazol-1-sulfónico (5,03 g) (obtenida del modo descrito por Ngochindo, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1645, 1990) en 100 ml de tetrahidrofurano seco y se enfría en un baño de hielo seco-acetona a -78°C ; a esta mezcla se les añaden 11,9 ml de n-butillitio 1,6 M en hexano. Después de 1 h a -78°C , se trata la mezcla reaccionante por goteo con 5,0 g de 4-bromometil-1-metil-2-nitro-benceno disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano seco (THF). Se agita la mezcla a -78°C durante 1 h y se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla con una solución saturada de cloruro amónico, se extrae con acetato de etilo, se reúnen los extractos, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:4), obteniéndose 2,39 g de la dimetilamida del ácido 2-(tert-butil-dimetil-silil)-5-(4-metil-3-nitro-bencil)-imidazol-1-sulfónico en forma de aceite amarillo.

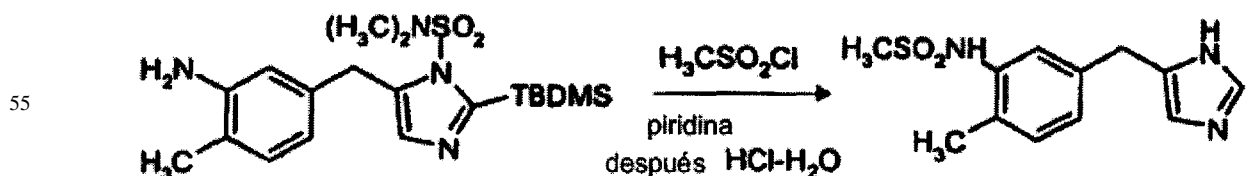
30

35



Se disuelve la dimetilamida del ácido 2-(tert-butil-dimetil-silil)-5-(4-metil-3-nitro-bencil)-imidazol-1-sulfónico (2,32 g) en 125 ml de acetato de etilo y se le añaden 0,50 g de paladio al 10% sobre carbón (Pd/C). Se hidrogena la mezcla reaccionante en un reactor Parr con una presión de hidrógeno de 44 lb/in² (3034 hPa) durante 14 h. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:3), obteniéndose 1,05 g de la dimetilamida del ácido 5-(3-amino-4-metil-bencil)-2-(tert-butil-dimetil-silil)-imidazol-1-sulfónico en forma de sólido blanco.

50

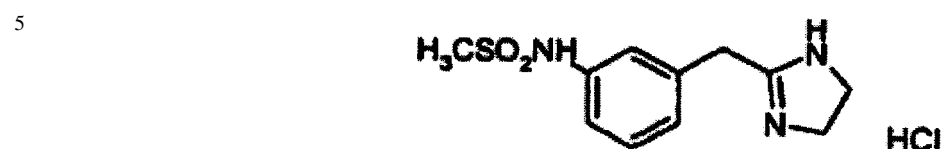


Se disuelve la dimetilamida del ácido 5-(3-amino-4-metil-bencil)-2-(tert-butil-dimetil-silil)-imidazol-1-sulfónico (1,02 g) en 7 ml de piridina, se enfría en un baño de hielo y se le añaden 0,34 g de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar la mezcla reaccionante a 5°C durante 1 h se le añaden 2 ml de agua y se concentra la mezcla a un volumen pequeño, se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 0,85 g de un aceite marrón. Se disuelve el residuo en 25 ml de metanol, se trata con 2 ml de ácido clorhídrico 6M y se calienta a 70°C durante 16 h. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:isopropilamina (92:5:3), de este modo se obtienen 0,42 g, que se cristalizan en etanol, obteniéndose 0,31 g de la *N*-[5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = $170,1-170,4^{\circ}\text{C}$.

65

Ejemplo 5

Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida

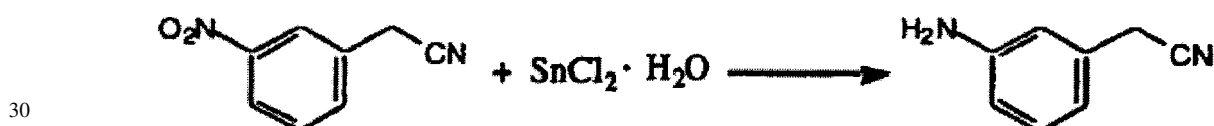


Clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida

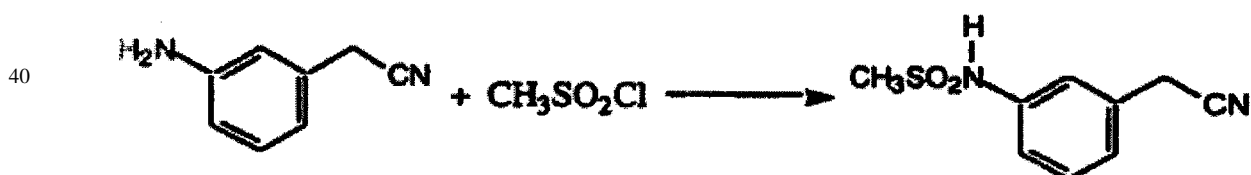


25

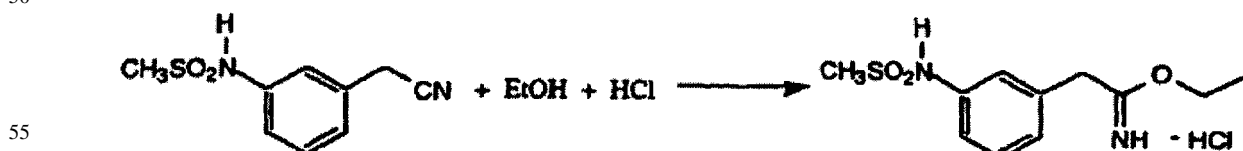
Se disuelven el 1-clorometil-3-nitro-benceno (5 g) y 4,28 g de cianuro sódico en una mezcla de 15 ml de agua y 50 ml de dioxano y se calienta la mezcla de dos fases a 100°C durante 12 h. Se elimina el dioxano por evaporación y se extrae la solución acuosa con diclorometano. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash eluyendo con EtOAc:hexano (1:4), obteniéndose 2,86 g de un sólido marrón, de p.f. = 51,7-52,7°C, de (3-nitro-fenil)-acetonitrilo.



Se disuelve el (3-nitro-fenil)-acetonitrilo (2,79 g) en 50 ml de acetato de etilo, se trata la mezcla con 19,5 g de cloruro de estaño (II) dihidratado y se agita a temperatura ambiente durante 72 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico, se separa y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan y se concentran, obteniéndose 2,1 g de un aceite marrón de (3-amino-fenil)-acetonitrilo.

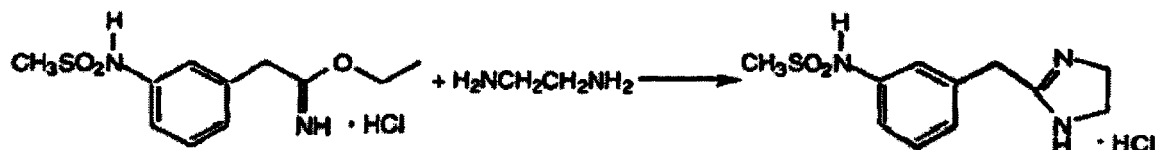


Se disuelve el (3-amino-fenil)-acetonitrilo (2,9 g) en 8 ml de piridina, se enfría en un baño de hielo, se trata con 2,6 g de cloruro de metanosulfonilo y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico, después con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose 2,6 g de un sólido crema de la N-(3-cianometil-fenil)-metanosulfonamida.



Se disuelve la N-(3-cianometil-fenil)-metanosulfonamida (1,5 g) en 50 ml de diclorometano y 0,49 ml de alcohol etílico y se enfría en un baño de hielo. Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso hasta formarse una solución saturada. Se agita la mezcla a 5°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 14 h. Se evapora el disolvente, obteniéndose 2,2 g de un sólido blanco del clorhidrato del 2-(3-metanosulfonilamino-fenil)-acetimidato de etilo.

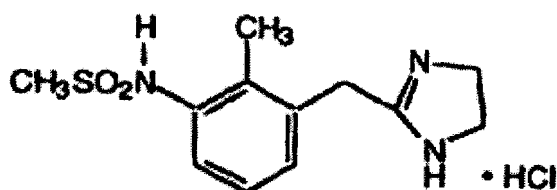
65



Se disuelve el clorhidrato del 2-(3-metanosulfonilamino-fenil)-acetimidato de etilo (2,1 g) en 30 ml de alcohol etílico, se trata con 0,51 g de etileno-diamina y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con alcohol metílico:diclorometano (15:85), obteniéndose la base libre, que se convierte en la sal clorhidrato por adición de cloruro de hidrógeno 1M en éter, clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 194,8-195,2°C.

15 Ejemplo 5A

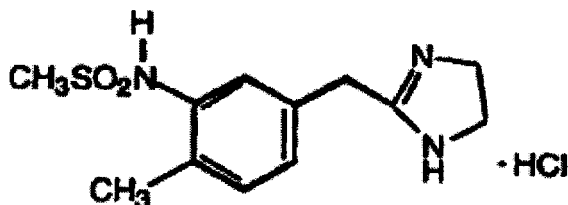
Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 185,3-185,5°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que el material de partida ahora es el 1-clorometil-2-metil-3-nitro-benceno.

30 Ejemplo 5B

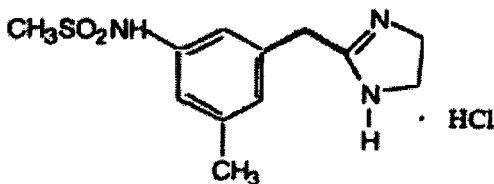
Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 262-263°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que el material de partida es ahora el 1-clorometil-4-metil-3-nitro-benceno.

45 Ejemplo 5C

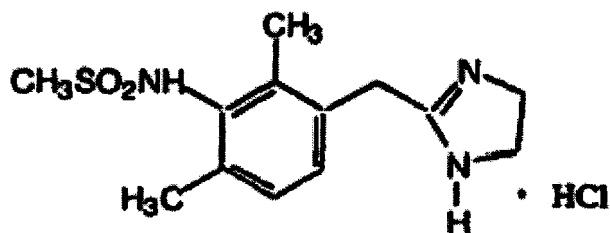
Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metil-fenil]-metanosulfonamida



Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-5-metil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 182,9-183,4°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 1-bromometil-3-metil-5-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por Makosza y col., Tetrahedron 40, 1863, 1984.

Ejemplo 5D

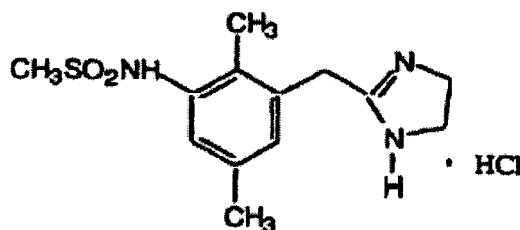
Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,6-dimetil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 245-245,7°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 1-clorometil-2,4-dimetil-3-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por Goldstein y col., J. Org. Chem. 49, 1613, 1984.

Ejemplo 5E

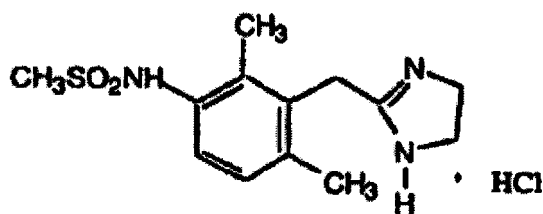
Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



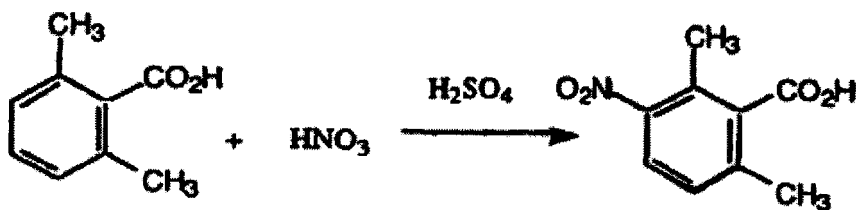
Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 177-178,5°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 1-clorometil-2,5-dimetil-3-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por Winchester y col., J. Het. Chem. 12, 547, 1975.

Ejemplo 5F

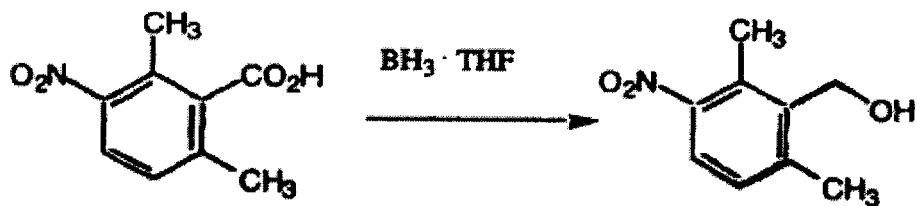
Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



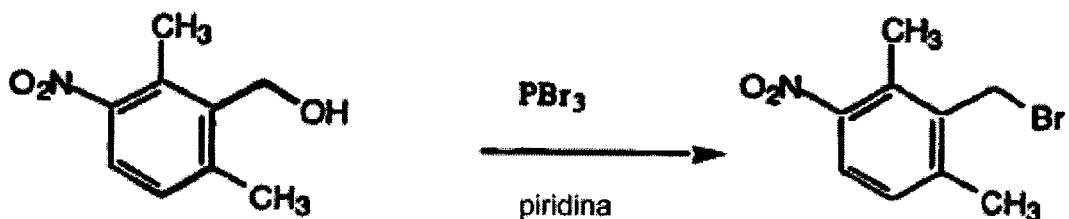
Clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



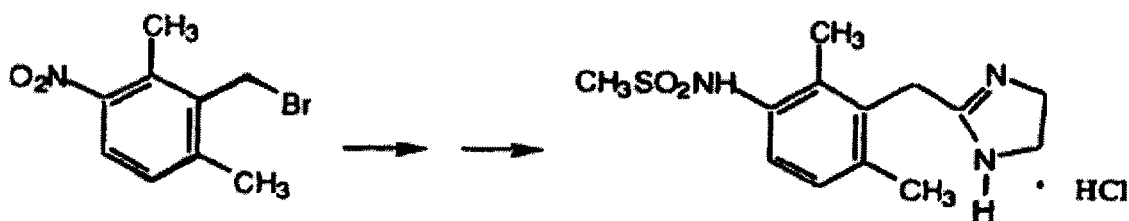
Se disuelve el ácido 2,6-dimetilbenzoico (15 g) en 350 ml de nitrometano, se enfría en un baño de hielo y se trata con 18,9 ml de ácido nítrico del 70% y después con 14 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se retira el baño y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 22 h. Se vierte la mezcla sobre acetato de etilo, se lava varias veces con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 17,2 g del ácido 2,6-dimetil-3-nitrobenzoico, de p.f. = 115,9-116,5°C.



10 Se disuelve el ácido 2,6-dimetil-3-nitrobenzoico (10 g) en 100 ml de tetrahidrofurano seco y se le añaden 165 ml de borano 1M en tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla a 75°C durante 4 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se descompone lentamente con agua el exceso de reactivo y se evapora el disolvente. Se trata el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1M, después con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 8,71 g del (2,6-dimetil-3-nitro-fenil)-metanol, de p.f. = $94,5-96,1^\circ\text{C}$.



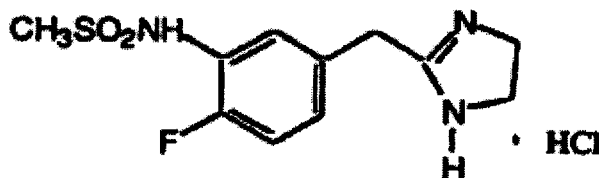
25 Se disuelve el (2,6-dimetil-3-nitro-fenil)-metanol (7,3 g) en 73 ml de diclorometano y se le añaden 3,6 ml de piridina. Se enfría la mezcla en un baño de hielo, se le añaden 12,3 g de tribromuro de fósforo y se agita a 5°C durante 30 minutos. Se vierte la mezcla sobre acetato de etilo, se lava dos veces con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad, obteniéndose 8,3 g del 2-bromometil-1,3-dimetil-4-nitro-benceno en bruto, en forma de sólido de color crema.



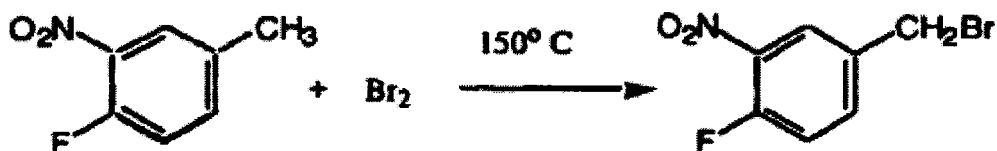
40 Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = $107-124^\circ\text{C}$, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 2-bromometil-1,3-dimetil-4-nitro-benceno.

Ejemplo 5G

50 Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-fluor-fenil]-metanosulfonamida

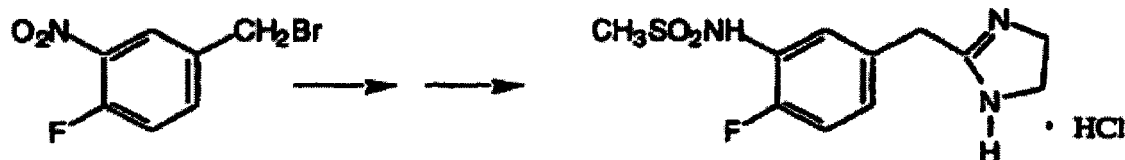


60 Clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-fluor-fenil]-metanosulfonamida



ES 2 297 870 T3

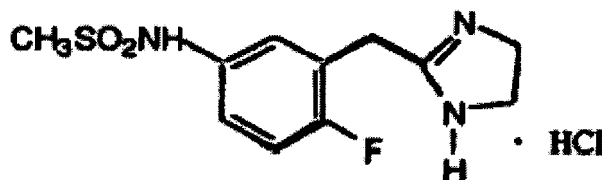
A una masa fundida de 1-fluor-4-metil-2-nitro-benceno (10 g) a 150°C por acción de una lámpara solar se le añaden lentamente 3,65 ml de bromo durante un período de 5 h. Se enfría la mezcla marrón a 50°C y se vierte sobre 125 ml de hexano. Se enfría en un baño de hielo y se filtra, obteniéndose 10,1 g del 4-bromometil-1-fluor-2-nitro-benceno en forma de cristales blancos.



15 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-fluor-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 205,2-205,7°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 4-bromometil-1-fluor-2-nitro-benceno.

Ejemplo 5H

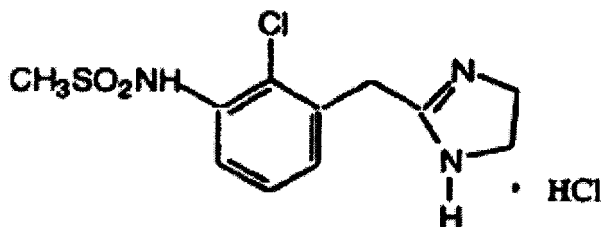
20 *Obtención del clorhidrato de la N-[3-(3,4-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4-fluor-fenil]-metanosulfonamida*



30 Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(3,4-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-4-fluor-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 245,4-245,7°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 2-bromometil-1-fluor-4-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por O'Neill y col., J. Med. Chem. 37, 1362, 1994.

Ejemplo 5I

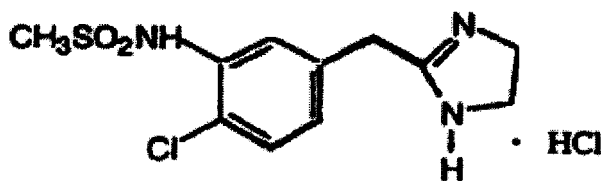
35 *Obtención del clorhidrato de la N-[2-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida*



50 Se obtiene el clorhidrato de la N-[2-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 199,9-201,0°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 1-bromometil-2-cloro-3-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por Uneme y col., Biosci. Biotechnol. Biochem. 56, 2023, 1992.

Ejemplo 5J

55 *Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida*



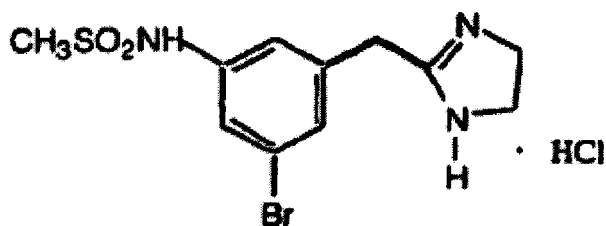
65 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-cloro-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 238,9-240,4°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 4-bromometil-1-cloro-2-nitro-benceno, que se obtiene con arreglo al método descrito por Kelley y col., J. Med. Chem. 32, 1757, 1989.

Ejemplo 5K

Obtención del clorhidrato de la N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida

5

10

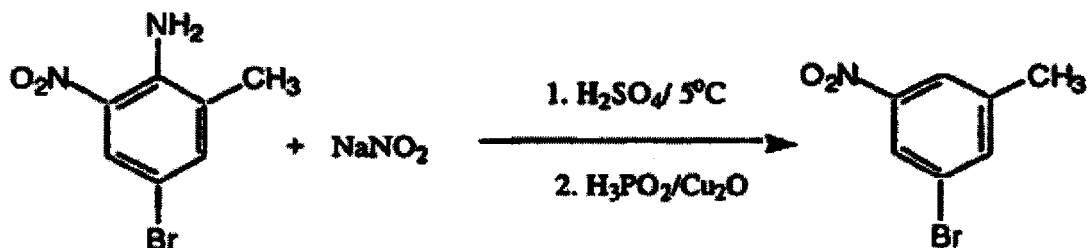


15

Clorhidrato de la N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida

20

25

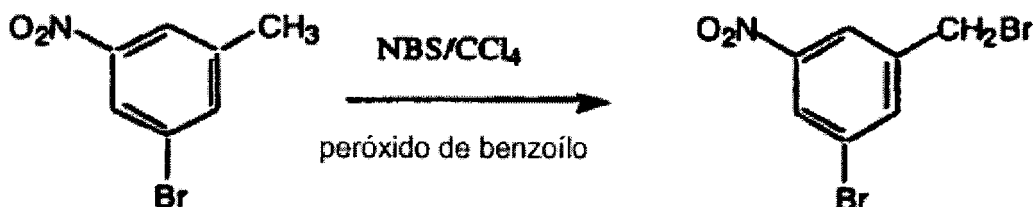


30

Se trata una solución de 10 g de 4-bromo-2-metil-6-nitro-fenilamina en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado en un baño de hielo por goteo con 3,58 g de nitrito sódico en 10 ml de agua manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se trata la mezcla simultáneamente durante 1 h con 6,81 g de óxido de cobre (I) y 31,4 ml de ácido hipofosforoso. Se vierte sobre agua-hielo, se extrae con éter, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9), de este modo se obtienen 7,73 g del 1-bromo-3-metil-5-nitrobenceno.

35

40

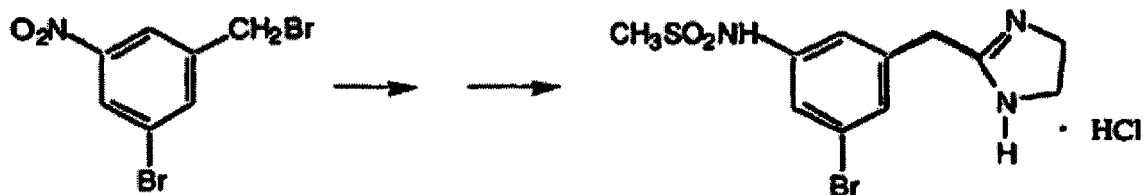


45

50

Se calienta a 90°C durante 16 h una solución de 7,68 g de 1-bromo-3-metil-5-nitro-benceno, 6,64 g de N-bromo-succinimida y 86 mg de peróxido de benzoilo en 100 ml de tetracloruro de carbono, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 11 g del 1-bromo-3-bromometil-5-nitrobenceno en bruto, en forma de un aceite marrón, parcialmente cristalizado. Este aceite se emplea sin purificación.

55



60

Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 216,9-217,5°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 1-bromo-3-bromometil-5-nitrobenceno.

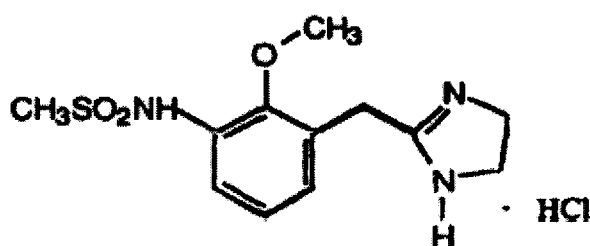
65

Ejemplo 5L

Obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida

5

10

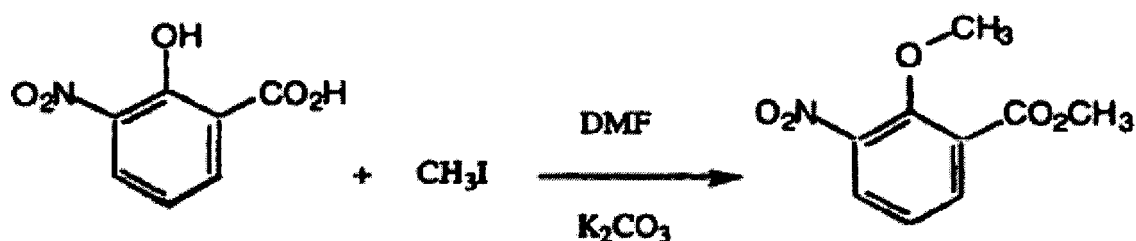


15

Clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida

20

25

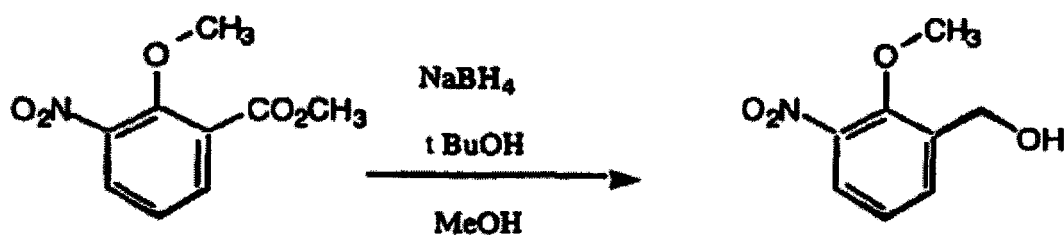


30

Se trata una solución de 15 g del ácido 2-hidroxi-3-nitro-benzoico en 200 ml de N,N-dimetilformamida con 58,1 g de yodometano y 56,6 g de carbonato potásico, se agita la mezcla heterogénea resultante y se calienta a 45°C durante 20 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre éter, se lava con agua, se lava con una solución saturada de carbonato sódico, se lava con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose 14,2 g de 2-metoxi-3-nitro-benzoato de metilo en forma de aceite, que cristaliza en un sólido blanco.

35

40

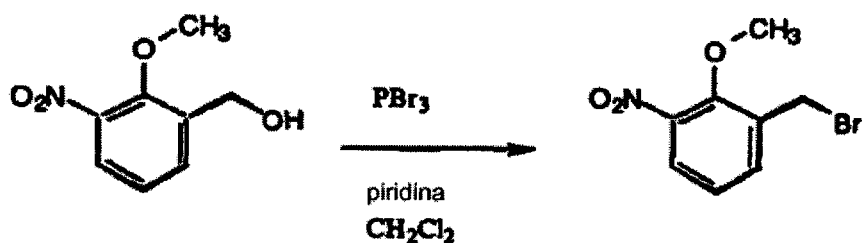


45

Se trata una solución de 14,0 g de 2-metoxi-3-nitro-benzoato de metilo en 245 ml de tert-butanol con 6,75 g de borhidruro sódico y se calienta la mezcla heterogénea a 80°C. Se añade lentamente el metanol (62 ml) por goteo durante 2 h. Después de 3 h a 80°C, se evapora el disolvente a 40°C a presión reducida y se trata el residuo con agua, se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos con salmuera, se secan y se concentran a sequedad. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtienen 8,3 g del (2-metoxi-3-nitro-fenil)-metanol en forma de sólido marrón.

50

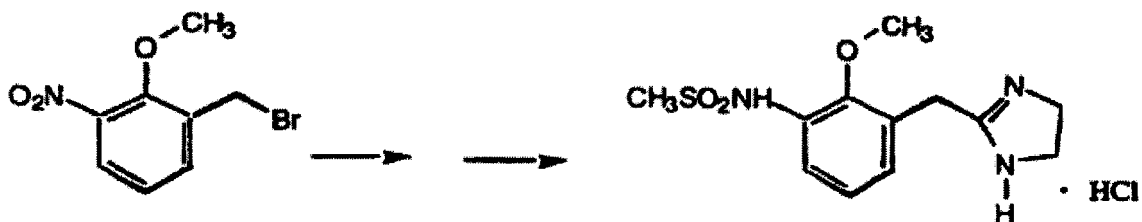
55



60

65

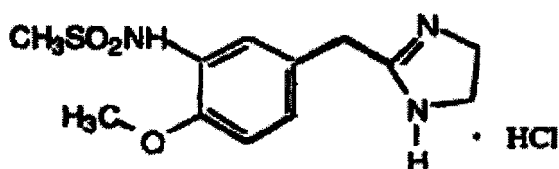
En un baño de hielo se enfría una solución de 14,7 g de (2-metoxi-3-nitro-fenil)-metanol disueltos en 140 ml de diclorometano y 5,5 ml de piridina y se le añaden lentamente 6,48 ml de tribromuro de fósforo. Después de 45 minutos a 5°C se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (5:95), de este modo se obtienen 7,3 g de 1-bromometil-2-metoxi-3-nitrobenzeno en forma de sólido amarillo.



10 Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 207,6-208,1°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 1-bromometil-2-metoxi-3-nitrobenceno.

15 Ejemplo 5M

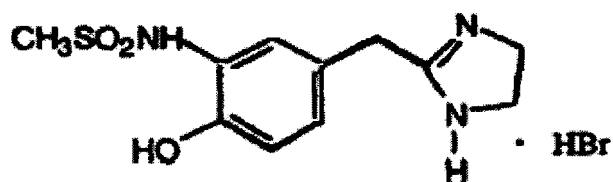
Obtención del clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida



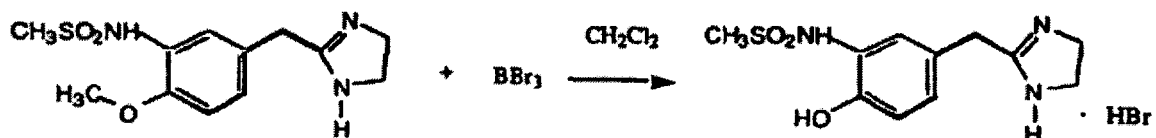
25 Se obtiene el clorhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida, de p. f. = 201,2-201,5°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 5, excepto que se parte del 4-bromometil-1-metoxi-2-nitrobenceno, que se obtiene con arreglo al método descrito en Shoosmith y col., J. Chem. Soc. 125, 1317, 1924.

30 Ejemplo 5N

Obtención del bromhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida



40 *Bromhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida*

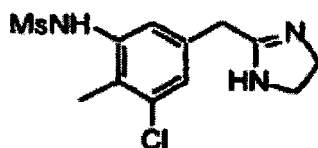


50 En un baño de hielo se enfría una solución de 420 mg de N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-metanosulfonamida (base libre) en 24 ml de diclorometano en un baño de hielo y se trata con 10,3 ml de tribromuro de boro 1M en diclorometano. Se retira el baño de hielo, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, se le añade metanol y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido amónico concentrado (85:5:3) y se cristaliza en etanol/éter, obteniéndose 58 mg del bromhidrato de la N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-hidroxi-fenil]-metanosulfonamida, de p.f. = 209-209,5°C.

Ejemplo 50

Clorhidrato de la *N*-[3-cloro-5-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]-metanosulfonamida

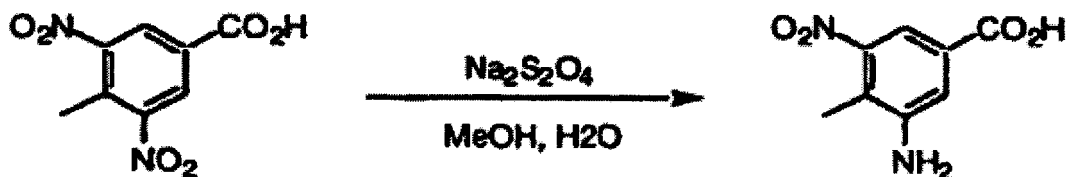
5



10

1. Obtención del ácido 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoico

15



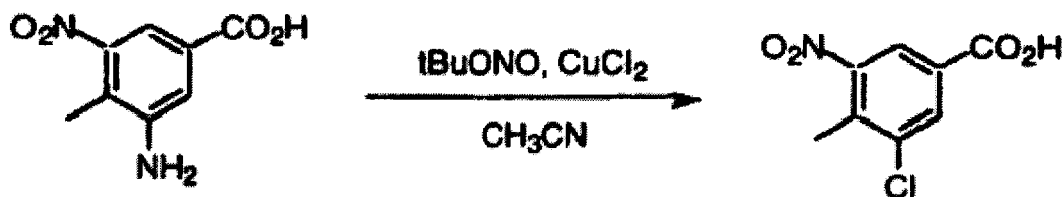
20

Se obtiene el ácido 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoico a partir del ácido 4-metil-3,5-dinitrobenzoico de manera similar a la descrita en el ejemplo 6D para la obtención de la 5-cloro-2-metil-3-nitrofenilamina a partir de la 5-cloro-2-metil-1,3-dinitrofenilamina.

25

2. Obtención del ácido 3-cloro-4-metil-5-nitrobenzoico

30



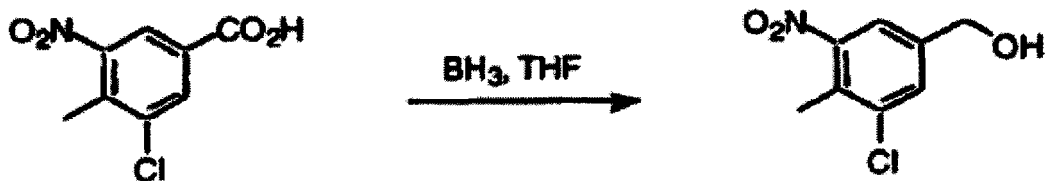
35

Se obtiene el ácido 3-cloro-4-metil-5-nitrobenzoico a partir del ácido 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoico de manera similar a la descrita en el ejemplo 24 para la obtención del 3-cloro-2,6-dinitrotolueno a partir de la 2,4-dinitro-3-metil-anilina.

40

3. Obtención del (3-cloro-4-metil-5-nitrofenil)-metanol

45



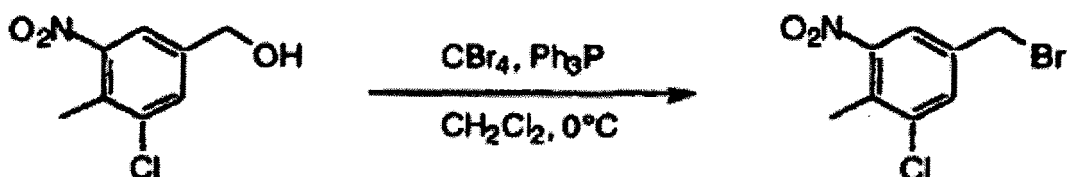
50

Se disuelven 4,2 g del ácido 3-cloro-4-metil-5-nitrobenzoico en 20 ml de THF seco y se enfría la solución a 0°C. Se añade una solución de BH₃-THF (28 ml) en porciones de 2 ml. Después de 1 h se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 g de hielo que contiene una solución saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla con éter (3 x 75 ml). Se lavan los extractos con salmuera, se secan (MgSO₄ anhidro), se filtran y se concentran. Se introduce el aceite marrón resultante en la parte alta de una columna de SiO₂ en forma de solución en tolueno y se eluye con acetato de etilo al 25% en hexano, obteniéndose 1,96 g del (3-cloro-4-metil-5-nitrofenil)metanol.

55

4. Obtención del 5-bromometil-1-cloro-2-metil-3-nitrobenzono

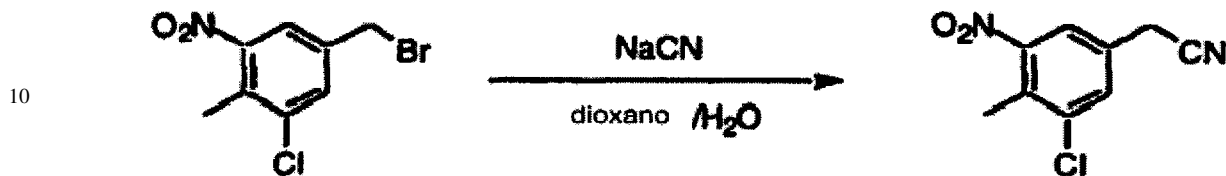
60



65

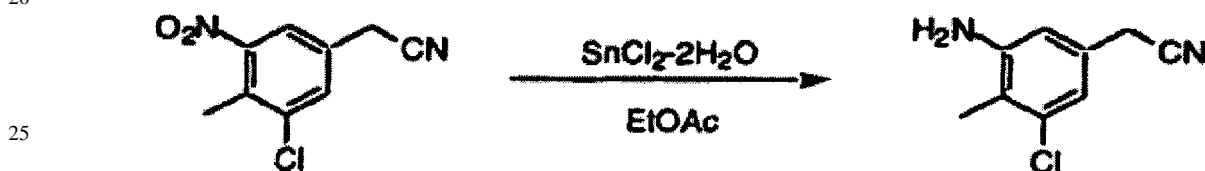
Se obtiene el 5-bromometil-1-cloro-2-metil-3-nitrobenzoceno a partir del (3-cloro-4-metil-5-nitrofenil)metanol de manera similar a la descrita en el ejemplo 10 para la obtención del N-metanosulfonyl-6-bromometilindol a partir del N-metanosulfonyl-6-hidroximetil-indol.

5. Obtención del (3-cloro-4-metil-5-nitrofenil) acetonitrilo



15 Se obtiene el (3-cloro-4-metil-5-nitrofenil)-acetonitrilo a partir del 5-bromometil-1-cloro-2-metil-3-nitrobenzoceno de manera similar a la descrita en el ejemplo 10 para la obtención del N-metanosulfonyl-6-cianometil-indol a partir del N-metanosulfonyl-6-bromometil-indol.

20 6. Obtención del (3-amino-5-cloro-4-metilfenil)-acetonitrilo



30 Se obtiene el (3-amino-5-cloro-4-metilfenil)-acetonitrilo a partir del (3-cloro-4-metil-5-nitrofenil)-acetonitrilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 2 para la obtención del (3-amino-4-metilfenoxi)-acetonitrilo a partir del (4-metil-3-nitrofenoxi)-acetonitrilo.

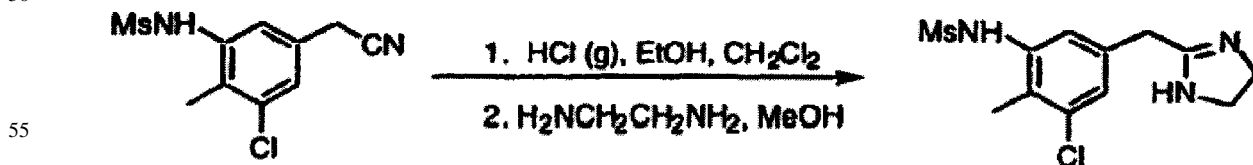
35 7. Obtención de la N-(3-cloro-5-cianometil-2-metilfenil)-metanosulfonamida



en el que Ms=CH₃SO₂

45 Se obtiene la N-(3-cloro-5-cianometil-2-metilfenil)-metanosulfonamida a partir del (3-amino-5-cloro-4-metilfenil)-acetonitrilo de manera similar a la descrita en el ejemplo 1 para la obtención de la N-(3-cianometoxifenil)-metanosulfonamida a partir del (3-aminofenoxi)-acetonitrilo.

50 8. Obtención del clorhidrato de la N-[3-cloro-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]-metanosulfonamida



en el que Ms=CH₃SO₂

60 Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-cloro-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (p.f. = 256,2-256,7°C) a partir de la N-(3-cloro-5-cianometil-2-metilfenil)metanosulfonamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1 para la obtención del clorhidrato de la N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]metanosulfonamida a partir del (3-aminofenoxi)acetonitrilo.

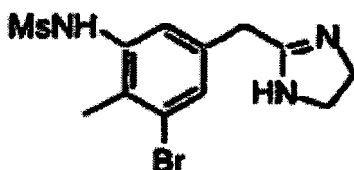
65

Ejemplo 5P

Clorhidrato de la N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]-metanosulfonamida

5

10



en el que Ms=CH₃SO₂

15

Se obtiene el clorhidrato de la N-[3-bromo-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]metanosulfonamida (p.f. = 262,4-262,8°C) a partir del clorhidrato de la N-[3-cloro-5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]metanosulfonamida, de manera similar a la descrita, excepto que ahora se emplea el bromuro de cobre (II) en lugar del cloruro de cobre (II).

20

Ejemplo 6

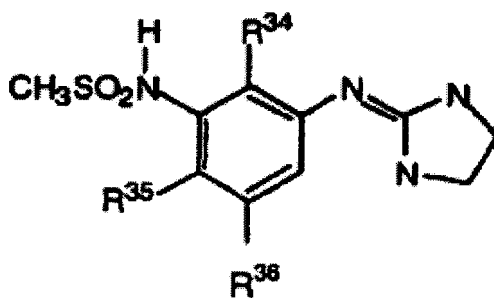
(No reivindicado)

25

Obtención de la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

30

35



40

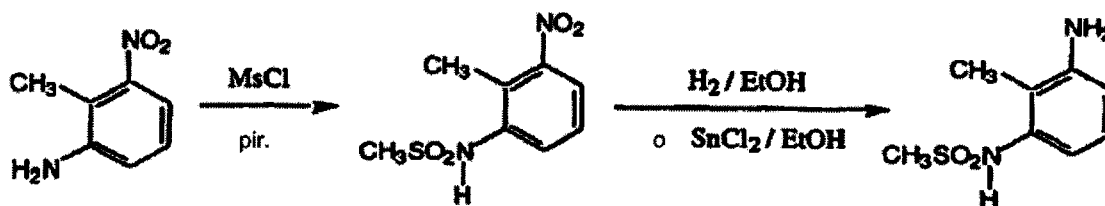
N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

45

1. Obtención de la N-(2-metil-3-nitro-fenil)-metanosulfonamida y de la N-(3-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida

50

55



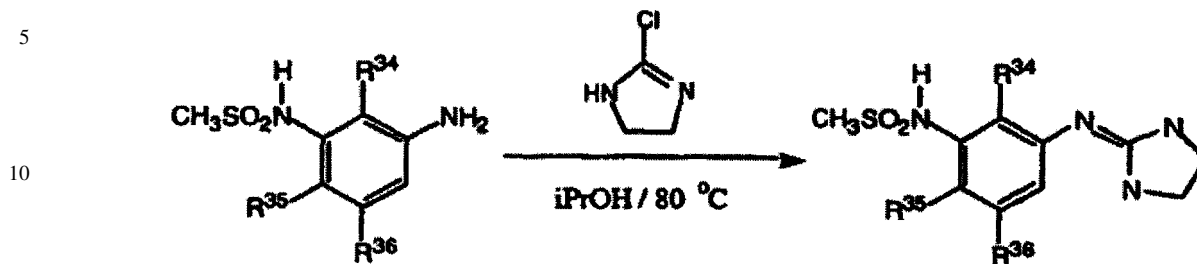
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 2-metil-3-nitro-fenilamina (3 g) y cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml) en piridina (30 ml, de Mallinckrodt). Se elimina la piridina a presión reducida. Se recoge el residuo con diclorometano (Mallinckrodt) y se lava con agua y salmuera. Después de secar con sulfato sódico y evaporar el disolvente se obtiene la N-(2-metil-3-nitro-fenil)-metanosulfonamida (4 g).

60

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de N-(2-metil-3-nitro-fenil)-metanosulfonamida (1,5 g) y cloruro de estaño (II) dihidratado (7,4 g) en etanol (15 ml) y acetato de etilo (15 ml, de Burdick and Jackson, Muskegon, MI). Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico a pH >9. Se filtra la mezcla y se lava el líquido filtrado con agua y salmuera. Después de secar con sulfato sódico anhidro y evaporar el disolvente se obtiene la N-(3-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida (1 g).

65

2. Obtención de la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



Se obtiene la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida ($R^{34} = \text{CH}_3$, R^{35} y $R^{36} = \text{H}$) del modo siguiente: se trata la sal sulfato de 2-cloro-2-imidazolina (0,5 g, obtenida a partir de la 2-imidazolina-tiona y cloro gaseoso con arreglo al procedimiento descrito por Trani y col., J. Heterocycl. Chem. **11**, 257, 1974) con una solución 1N de NaOH (10 ml). Se extrae rápidamente la 2-cloro-2-imidazolina con CH_2Cl_2 , se seca con K_2CO_3 y se filtra a un matraz con N-(3-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida (0,3 g, de antes) en alcohol isopropílico (10 ml). Se concentra la mezcla con vacío hasta un volumen de 5-6 ml y se diluye con alcohol isopropílico (unos 10-12 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h y se evapora el disolvente. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:isopropilamina (85:10:5), aislándose el producto deseado (0,2 g), que se recristaliza en metanol, obteniéndose la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida pura, de p.f. = 243-244°C.

Ejemplo 6A

(No reivindicado)

Obtención de la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida

1. Obtención de la N-(3-nitro-fenil)-metanosulfonamida y la N-(5-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida

Se obtienen la N-(3-nitro-fenil)-metanosulfonamida y la N-(5-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, parte 1, empleando como material de partida la 3-nitroanilina.

2. Obtención de la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida

Se obtiene la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida (R^{34} , R^{35} y $R^{36} = \text{H}$), de p.f. = 229,1-229,6°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, parte 2, empleando la anterior N-(5-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida.

Ejemplo 6B

(No reivindicado)

Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

1. Obtención de la N-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanosulfonamida y la N-(5-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida

Se obtienen la N-(2-metil-5-nitro-fenil)-metanosulfonamida y la N-(5-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, parte 1, empleando como material de partida la 2-metil-5-nitroanilina.

2. Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

Se obtiene la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida (R^{34} , $R^{35} = \text{CH}_3$ y $R^{36} = \text{H}$), de p. f. = 123,8-125,5°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6 excepto que el material de partida es ahora la anterior N-(5-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida.

Ejemplo 6C

(No reivindicado)

Obtención del clorhidrato de la N-[2-cloro-5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida

1. Obtención de la N-(2-cloro-5-nitro-fenil)-metanosulfonamida y la N-(5-amino-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida

Se obtienen la N-(2-cloro-5-nitro-fenil)-metanosulfonamida y la N-(5-amino-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, parte 1, empleando como material de partida la 2-cloro-5-nitroanilina.

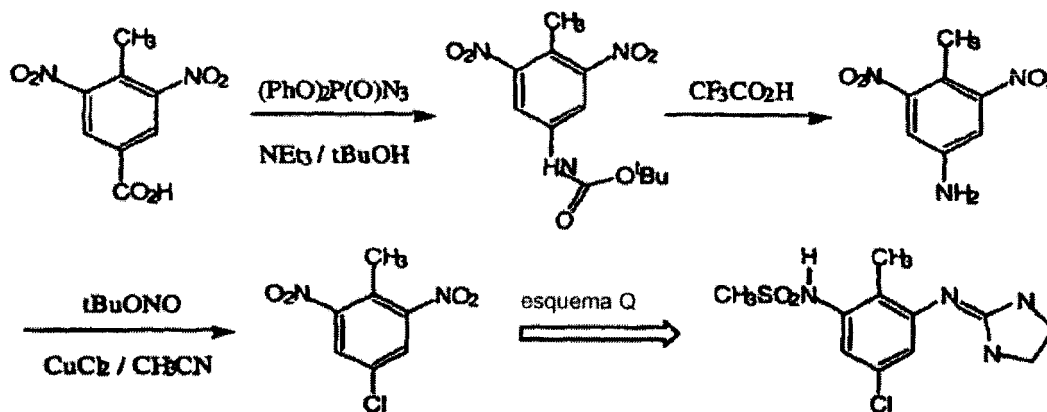
2. Obtención del clorhidrato de la N-[2-cloro-5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida

Se obtiene el clorhidrato de la N-[2-cloro-5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida (R^{34} , R^{35} = Cl, R^{36} = H), de p.f. = 253,5-254°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, excepto que el material de partida es ahora la anterior N-(5-amino-2-cloro-fenil)-metanosulfonamida.

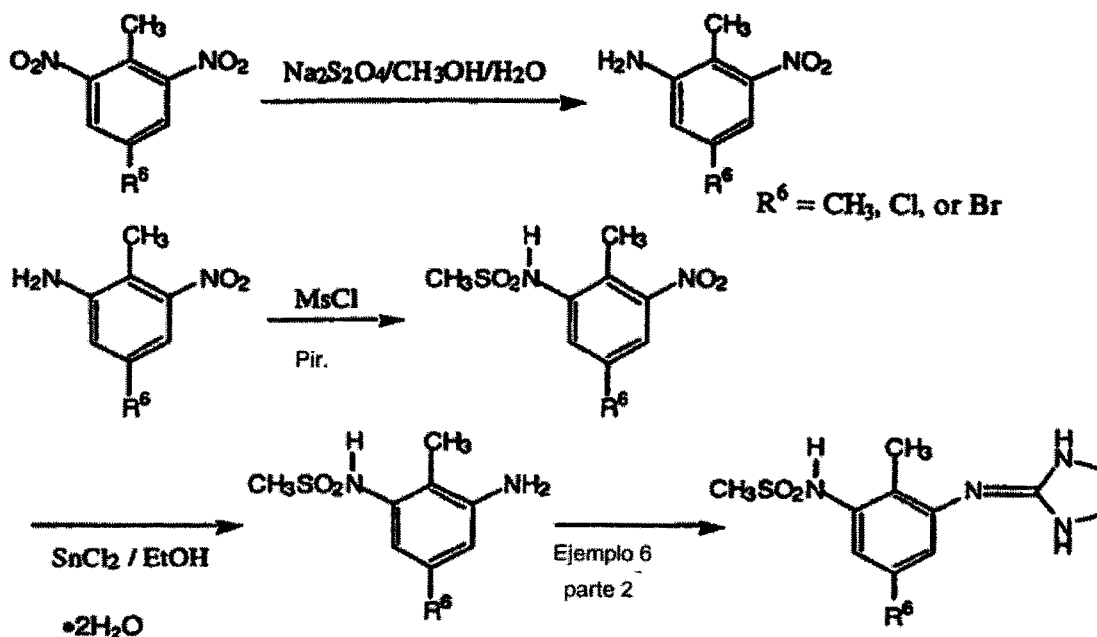
Ejemplo 6D

(No reivindicado)

Obtención de la N-[5-cloro-3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida



Esquema Q



ES 2 297 870 T3

1. Obtención de la N-t-butiloxicarbonil-3,5-dinitro-4-metil-anilina

En atmósfera de nitrógeno se calienta a reflujo durante 1 h una mezcla del ácido 3,5-dinitro-p-toluico (20 g), difenilfosforil-azida (29,2 g) y trietil-amina (10,7 g, de Mallinckrodt) en alcohol tert-butílico (200 ml). Se evapora el disolvente a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (300 ml) y HCl 1N (300 ml). Se lava la solución de acetato de etilo con una solución semisaturada de cloruro sódico, una solución 1N de hidróxido sódico (300 ml) y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:9), de este modo se obtiene la N-t-butiloxicarbonil-3,5-dinitro-4-metil-anilina (7,8 g).

2. Obtención de la 4-metil-3,5-dinitro-fenilamina

Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una mezcla de la N-t-butiloxicarbonil-3,5-dinitro-4-metil-anilina (7,8 g, de antes) y ácido trifluoroacético (100 ml). Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se recoge el residuo en acetato de etilo (100 ml), se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, una solución semisaturada de cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con acetona:hexano (1:3), obteniéndose la 4-metil-3,5-dinitro-fenilamina (2,45 g).

3. Obtención del 5-cloro-2-metil-1,3-dinitro-benceno

A una mezcla de nitrito de t-butilo (1,65 g) y cloruro de cobre (II) (1,72 g) en acetonitrilo (40 ml, de Mallinckrodt) se le añade en porciones la 4-metil-3,5-dinitro-fenilamina (2,1 g, de antes) durante 5 min. Se calienta la mezcla a 65°C durante 10 min y se enfría a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla entre HCl 6N (200 ml) y éter de dietilo (200 ml, de Mallinckrodt). Se separa la fase etérea y se lava con HCl 6N (200 ml) y salmuera. Después de secar con sulfato magnésico y evaporar el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (5:95), de este modo se aísla el 5-cloro-2-metil-1,3-dinitro-benceno (2,2 g).

4. Obtención de la 5-cloro-2-metil-3-nitro-fenilamina

En atmósfera de N₂ se suspende el 5-cloro-2-metil-1,3-dinitro-benceno (1,96 g, de antes) en metanol (80 ml) y agua (20 ml). Se añade en porciones el ditionito sódico (5,51 g) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava con metanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo (150 ml) y salmuera (150 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose la 5-cloro-2-metil-3-nitro-fenilamina (1,45 g).

5. Obtención de la N-[5-cloro-3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

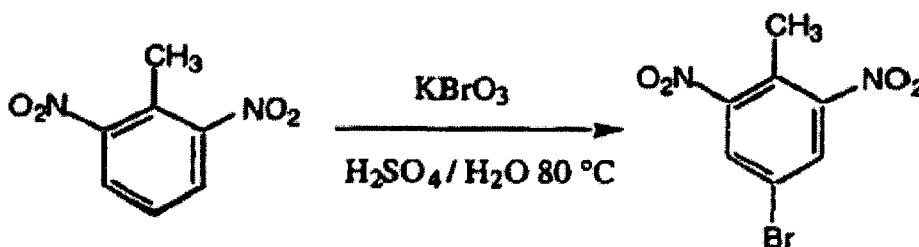
Se obtiene la N-[5-cloro-3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida (R³⁴ = CH₃, R³⁵ = H, R³⁶ = Cl), de p.f. = 230,5-233°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, excepto que el material de partida es ahora la anterior 5-cloro-2-metil-3-nitro-fenilamina.

Ejemplo 6E

(No reivindicado)

Obtención de la N-[5-bromo-3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

1. Obtención del 5-bromo-2-metil-1,3-dinitro-benceno



A una mezcla de 2-metil-1,3-dinitro-benceno (10 g) y una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico concentrado-agua (100 ml) se le añade en porciones a 80°C durante 2-2,5 h el bromato potásico (10,1 g). Se agita la mezcla a 80°C durante 2 h más y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre 500 g de hielo y después se extrae con éter de dietilo (300 ml). Se lava la fase etérea con una solución de bicarbonato sódico al 10% (250 ml), salmuera y se seca con sulfato magnésico. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (4:96), obteniéndose el 5-bromo-2-metil-1,3-dinitro-benceno (5,3 g).

2. Obtención de la 5-bromo-2-metil-3-nitro-fenilamina

Se obtiene este compuesto de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6D empleando el 5-bromo-2-metil-1,3-dinitro-benceno (5,3 g) obtenido antes.

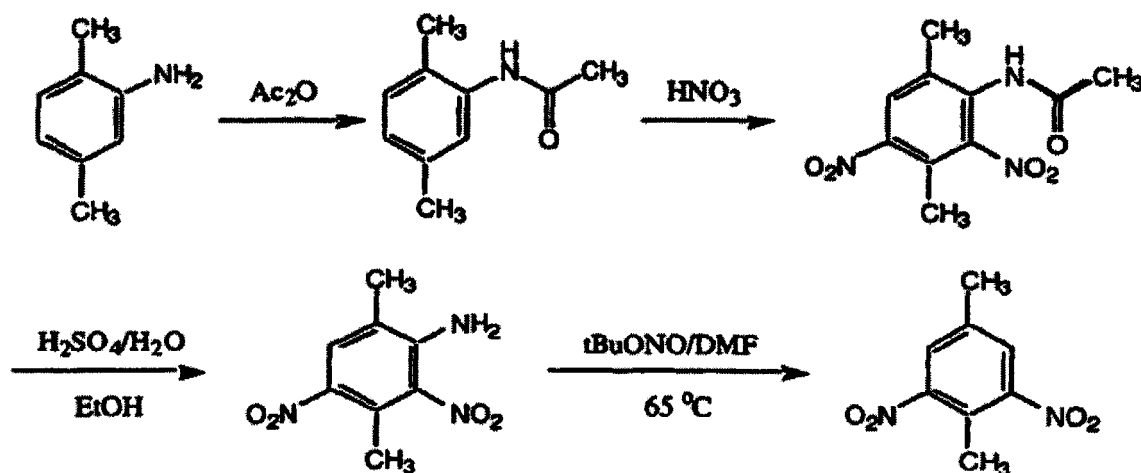
3. Obtención de la N-[5-bromo-3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida

Se obtiene la N-[5-bromo-3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida ($R^{34} = \text{CH}_3$, $R^{35} = \text{H}$, $R^{36} = \text{Br}$), de p.f. = 261,8-262,3°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, excepto que el material de partida es ahora la 5-bromo-2-metil-3-nitro-fenilamina obtenida antes.

Ejemplo 6F

(No reivindicado)

Obtención de la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



1. Obtención de la N-(2,5-dimetil-fenil)-acetamida

Se añade cuidadosamente el anhídrido acético (9,2 g) a la 2,5-dimetilanilina (10,0 g). La mezcla se calienta y cristaliza al enfriar a temperatura ambiente. Se recrystaliza la masa gris, obteniéndose 12,6 g del producto deseado.

2. Obtención de la N-(3,6-dimetil-2,4-dinitro-fenil)-acetamida

En un baño de hielo se enfría el ácido nítrico fumante (90 ml) y se le añade en porciones durante 30 min la N-(2,5-dimetil-fenil)-acetamida (11,2 g, de antes). Se mantiene la mezcla en agitación en frío durante 1 h más, después se deja calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre 900 g de hielo. Una vez fundido el hielo se filtra la mezcla y se lava el producto ligeramente amarillo con agua. Se seca a 80°C con vacío, obteniéndose la N-(3,6-dimetil-2,4-dinitro-fenil)-acetamida (15,5 g).

3. Obtención de la 3,6-dimetil-2,4-dinitro-fenilamina

Se calienta a reflujo durante 24 h una mezcla de N-(3,6-dimetil-2,4-dinitro-fenil)-acetamida (14,4 g, de antes), ácido sulfúrico concentrado (15 ml), agua (30 ml) y etanol (150 ml). Se filtra el producto precipitado, se lava con un poco de etanol y se seca, obteniéndose la 3,6-dimetil-2,4-dinitro-fenilamina (10,3 g).

4. Obtención del 2,5-dimetil-1,3-dinitro-benceno

A una solución de nitrito de t-butilo (t-BuONO) (7,32 g) en dimetilformamida (DMF) (50 ml, de Mallinckrodt) se le añade por goteo a 65°C una solución de 3,6-dimetil-2,4-dinitro-fenilamina (10 g, de antes) en DMF (50 ml) durante 5-10 min. Se calienta la mezcla a 65°C durante 15 min y se elimina el disolvente a presión reducida. Se reparte el residuo entre diclorometano (300 ml) y una solución semi-saturada de cloruro sódico. Se lava la solución de diclorometano con más solución semi-saturada de cloruro sódico (300 ml) y se seca con sulfato magnésico. Después de la evaporación del disolvente se recoge el residuo en diclorometano (250 ml) y se pasa a través de una columna corta (gel de sílice). Eluyendo con diclorometano se obtiene el 2,5-dimetil-1,3-dinitro-benceno (7,75 g).

5. Obtención de la 2,5-dimetil-3-nitro-fenilamina

Se obtiene la 2,5-dimetil-3-nitro-fenilamina a partir del 2,5-dimetil-1,3-dinitro-benceno (7,32 g, de antes) de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6D4.

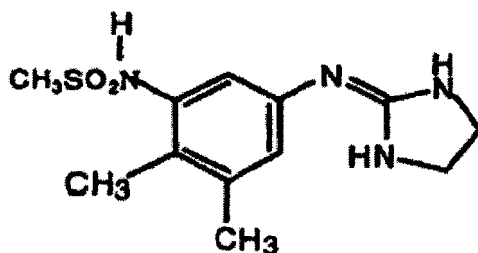
6. Obtención de la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida

Se obtiene la N-[3-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,5-dimetil-fenil]-metanosulfonamida (R^{34} y $R^{35} = \text{CH}_3$, $R^{36} = \text{H}$), de p.f. = 232,2-233,4°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, excepto que el material de partida es ahora la 2,5-dimetil-3-nitro-fenilamina de antes.

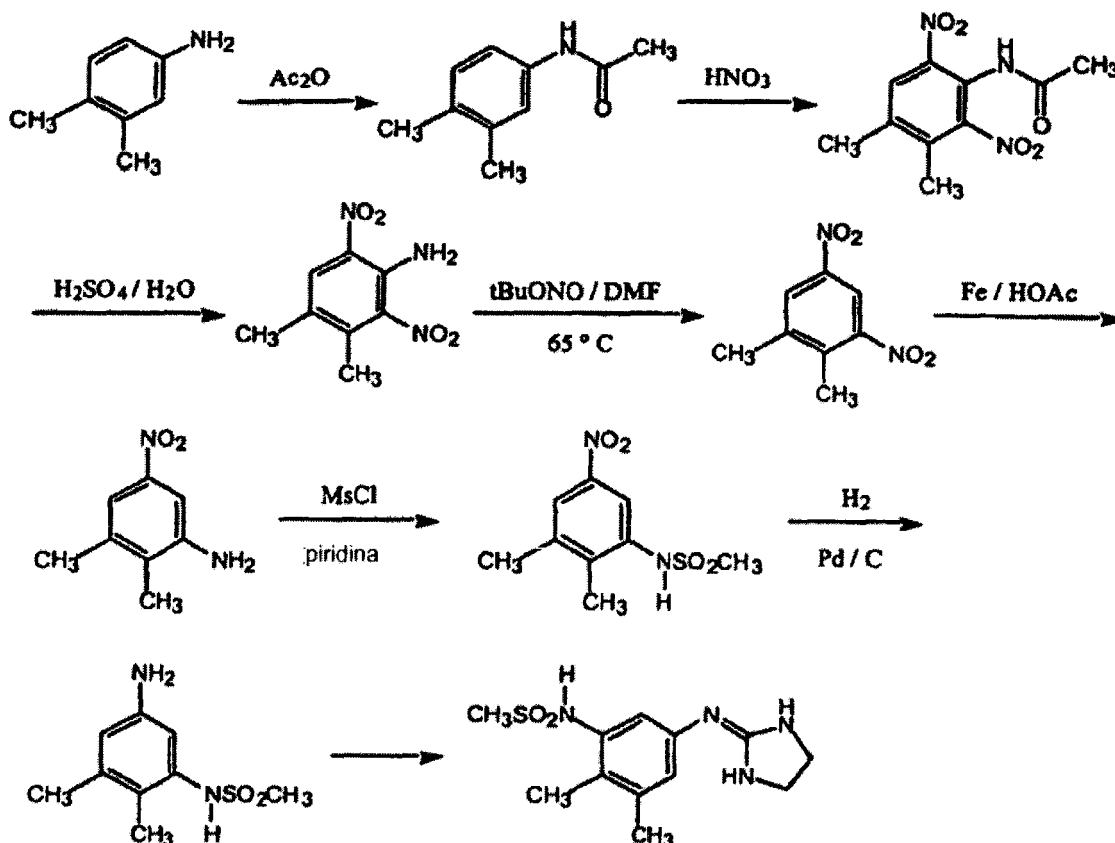
Ejemplo 6G

(No reivindicado)

Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,3-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,3-dimetil-fenil]-metanosulfonamida



Se obtienen la N-(3,4-dimetil-fenil)acetamida, la N-(3,4-dimetil-2,6-dinitro-fenil)acetamida, la 3,4-dimetil-2,6-dinitro-fenilamina y el 1,2-dimetil-3,5-dinitrobenceno de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6F.

1. Obtención de la 2,3-dimetil-5-nitro-fenilamina

En atmósfera de N_2 se disuelve el 1,2-dimetil-3,5-dinitrobenceno (2,5 g, obtenido del modo descrito en el anterior esquema) en ácido acético glacial (25 ml, de Mallinckrodt) y se calienta a reflujo. Se retira el foco de calor y se añade

el hierro (2,13 g) en una porción. Después de la reacción vigorosa inicial se calienta la mezcla a reflujo durante 10 min y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite® y se lava con acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se filtra de nuevo a través de un lecho de Celite® y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución semi-saturada de cloruro sódico. Después de secar con sulfato magnésico y evaporar el disolvente se obtiene la 2,3-dimetil-5-nitro-fenilamina (1,41 g).

2. Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,3-dimetil-fenil]-metanosulfonamida

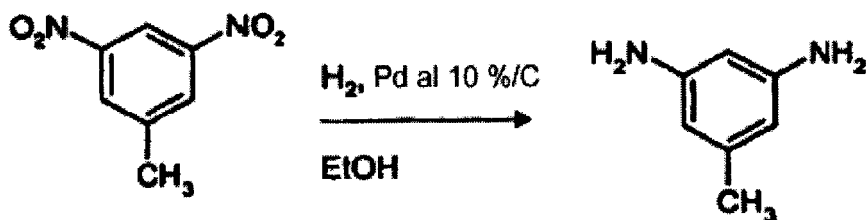
Se obtiene la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-2,3-dimetil-fenil]-metanosulfonamida ($R^{34} = H$, R^{35} y $R^{36} = CH_3$), de p.f. = 253,6-255,2°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, excepto que el material de partida es ahora la 2,3-dimetil-5-nitro-fenilamina de antes.

Ejemplo 6H

(No reivindicado)

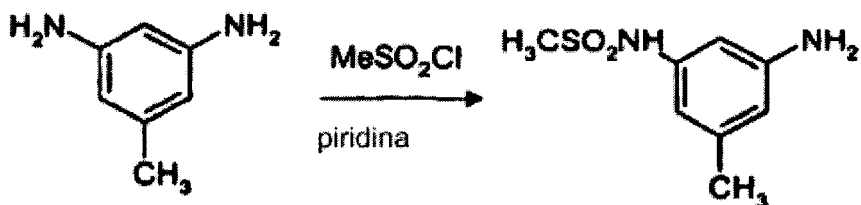
Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-metil-fenil]-metanosulfonamida

1. Obtención del 3,5-diaminotolueno



En un balón de hidrógeno gaseoso se hidrogena durante 20 h una mezcla de 3,5-dinitrotolueno (2,85 g, 15,6 mmoles) (obtenido a partir de la p-toluidina con arreglo a los procedimientos descritos en el ejemplo 6F) y Pd al 10% sobre C (1,65 g, 1,56 mmoles) en 50 ml de etanol absoluto. Se filtra la mezcla (Whatman® GF/F) y se elimina el etanol a presión reducida, obteniéndose un aceite de color ámbar, que se emplea inmediatamente en el paso siguiente.

2. Obtención del 1-N-metanosulfonamido-3-amino-5-metilbenceno



Se disuelve el 3,5-diaminotolueno (aprox. 1,71 g, 1,53 mmoles) en piridina (35 ml) y se enfría la solución resultante a 0°C. Se añade por goteo el cloruro de mesilo (1,53 g, 1,32 mmoles, Aldrich) y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se agita durante 14 h y se elimina el disolvente a presión reducida. Se diluye la mezcla con salmuera y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos ($MgSO_4$) y se concentran, obteniéndose 2,7 g de un aceite de color rojo-anaranjado. Se preadsorbe el producto en SiO_2 con metanol y se cromatografía (200 g de SiO_2 , acetato de etilo al 45% en hexano), obteniéndose 0,41 g del producto ($Me = CH_3$).

3. Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-metil-fenil]-metanosulfonamida

Se obtiene la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-metil-fenil]-metanosulfonamida ($R^{34} = H$, $R^{35} = H$, $R^{36} = CH_3$), de p.f. = 54-77°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6, excepto que el material de partida es ahora el 1-N-metanosulfonamido-3-amino-5-metilbenceno.

Ejemplo 6I

(No reivindicado)

Obtención de la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-cloro-fenil]metanosulfonamida

Se obtiene la N-[5-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-cloro-fenil]metanosulfonamida, de p.f. = 232,9-233,7°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6H, excepto que el material de partida es ahora la 5-cloro-1,3-fenilenodiamina.

Ejemplo 6J

(o reivindicado)

5 *Obtención de la N-[5-imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-metoxi-fenil]metanosulfonamida*

Se obtiene la N-[5-imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-metoxi-fenil]metanosulfonamida, de p.f. = 219,3-219,7°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6H, excepto que el material de partida es ahora el 3,5-dinitro-anisol.

10 Ejemplo 6K

(No reivindicado)

15 *Obtención de la N-[3-imidazolidin-2-ilidenoamino)-5-isopropil-2-metil-fenil]metanosulfonamida*

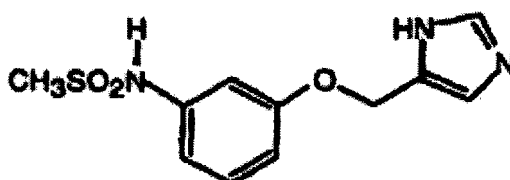
Se obtiene la N-[3-imidazolidin-2-ilidenoamino)-5-isopropil-2-metil-fenil]metanosulfonamida, de p.f. = 231,8-232,3°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 6H, excepto que el material de partida es ahora el 5-isopropil-2-metil-1,3-dinitro-benceno.

20 Ejemplo 7

(No reivindicado)

25 *Obtención de la N-[3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida*

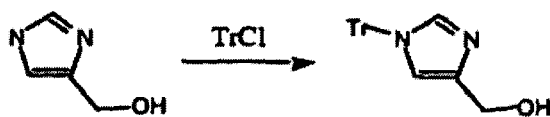
25



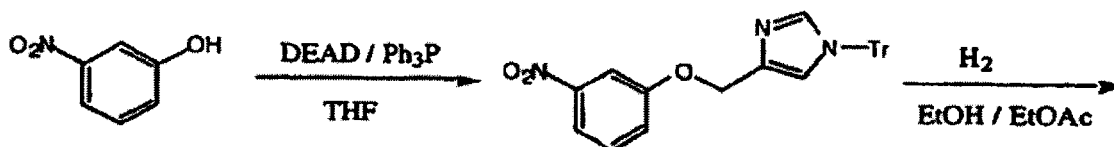
30

35 *N-[3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida*

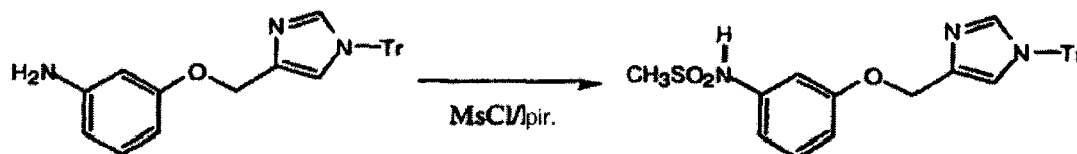
35



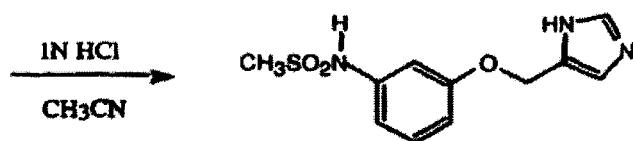
40



45



50



60

1. *Obtención del 4-(3-nitro-fenoximetil)-1-tritil-1H-imidazol*

65 A una solución del azodicarboxilato de dietilo (2,1 ml) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) se le añade el (1-tritil-1H-imidazol-4-il)metanol (2,23 g, obtenido del modo descrito en J. Med. Chem. 20, 721, 1977) y 3-nitrofenol (2 g). A esta mezcla se le añade por goteo a 0°C una solución de trifetil-fosfina (3,44 g) en THF (60 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se cromatografía el

residuo a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (40:60), aislándose el 4-(3-nitro-fenoximetil)-1-tritil-1H-imidazol (2 g).

2. Obtención de la 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)fenilamina

Se hidrogena una mezcla de 4-(3-nitro-fenoximetil)-1-tritil-1H-imidazol (1,5 g, de antes) y Pd al 10% sobre C (0,18 g) en acetato de etilo (60 ml) y etanol (30 ml) con una presión de hidrógeno de 1 atmósfera. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite® y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (40:60), obteniéndose la 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)fenilamina (0,6 g).

3. Obtención de la N-[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)fenilamina (0,7 g, de antes) y cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml) en piridina (12 ml). Se elimina la piridina a presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con agua y salmuera. Después de secar con sulfato sódico y evaporar el disolvente se obtiene la N-[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida (0,7 g).

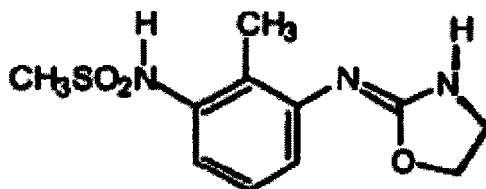
4. Obtención de la N-[3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida

Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de N-[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida (0,63 g, de antes) y HCl 1N (10 ml) en acetonitrilo (10 ml). Se elimina el disolvente y se ajusta el residuo a pH básico con una solución saturada de carbonato potásico. Se extrae la mezcla con diclorometano, se lava con salmuera y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se cromatografía el residuo a través de gel de sílice eluyendo con metanol (que contiene un 2% de NH₄OH)/diclorometano (7:93), obteniéndose la N-[3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida. Esta se convierte en la sal oxalato de la N-[3-(1H-imidazol-4-ilmetoxi)-fenil]metanosulfonamida, de p.f. = 178-180°C, por tratamiento con ácido oxálico 1M en éter.

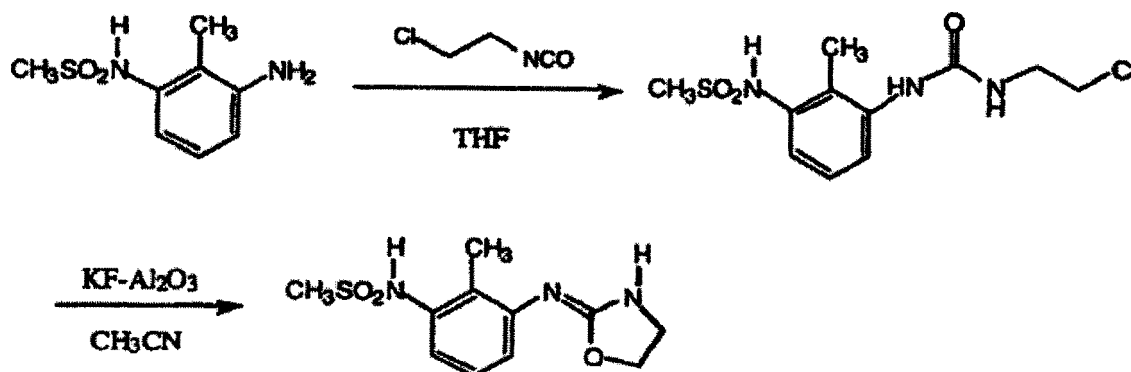
Ejemplo 8

(No reivindicado)

Obtención de la N-[2-metil-3-(oxazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida



N-[2-metil-3-(oxazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida



A una mezcla de la N-(3-amino-2-metil-fenil)-metanosulfonamida (1,5 g, del ejemplo 6, parte 1) en THF (30 ml) se le añade por goteo a 0°C el isocianato de 2-cloroetil (0,7 ml). Se calienta la mezcla reaccionante lentamente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se filtra el precipitado, se enjuaga con THF y se seca, obteniéndose la N-[3-[3-(2-cloro-etil)-ureido]-2-metil-fenil]-metanosulfonamida (1,8 g). Al compuesto anterior (1,7 g) en acetonitrilo (100 ml) se le añade el fluoruro potásico (al 40% en peso en alúmina) (3,5 g). Se calienta la mezcla a 80°C durante 8 h, se filtra y se lava con metanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano (5:95), de este modo se obtiene

la N-[2-metil-3-(oxazolidin-2-ilidenoamino)-fenil]-metanosulfonamida. Esta se convierte en la sal oxalato (0,5 g), de p.f. = 124-140°C, de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 7, parte 4.

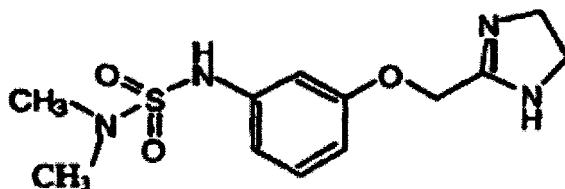
Ejemplo 9

5

(No reivindicado)

Obtención del clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-sulfamida

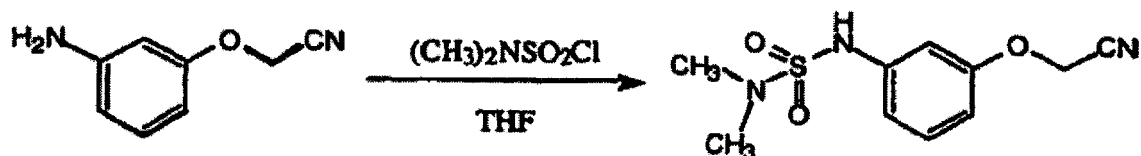
10



15

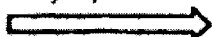
Clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-sulfamida

20

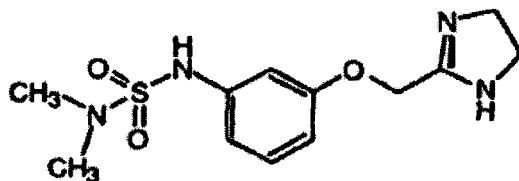


25

ejemplo 1



30



35

1. Obtención de la N,N-dimetil-N'-(3-cianometoxifenil)-sulfamida

A una solución del (3-aminofenoxi)-acetonitrilo (1,5 g, del ejemplo 1), trietilamina (3,22 ml) en THF (35 ml) se le añade por goteo durante 10 min el cloruro de dimetilsulfamoilo (4,2 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con una solución de HCl del 5% y se seca con sulfato magnésico. Después de la evaporación del disolvente se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:diclorometano (10:90), obteniéndose la N,N-dimetil-N'-(3-cianometoxifenil)-sulfamida (1,11 g).

40

2. Obtención del clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-sulfamida

Se obtiene el clorhidrato de N,N-dimetil-N'-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-sulfamida, p.f. = 198,5-201°C, a partir de N,N-dimetil-N'-(3-cianometoxifenil)-sulfamida de modo similar a la descrita en el anterior ejemplo 1.

45

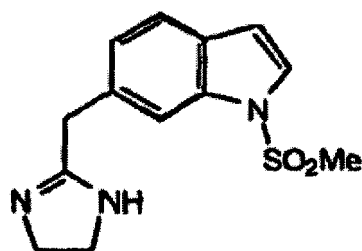
Ejemplo 10

50

(No reivindicado)

Obtención del clorhidrato del N-metanosulfonyl-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)indol

55

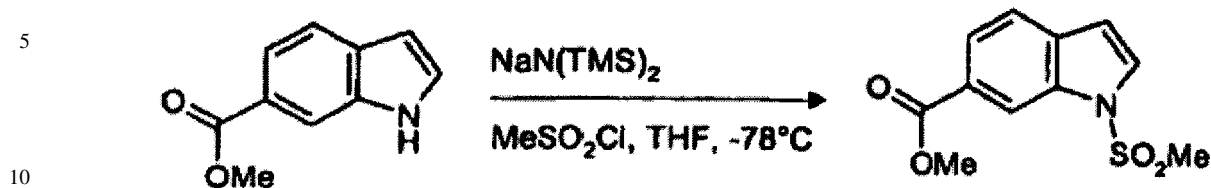


60

65

en la que Me=CH₃

1. Obtención de N-metanosulfonyl-6-carbometoxiindol

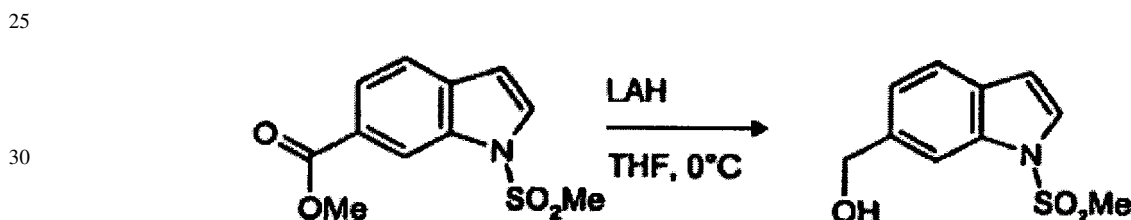


en la que $\text{Me}=\text{CH}_3$

15 Se añade por goteo a -78°C una solución de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1 M) en THF (11 mmoles, 11 ml) a una solución del 6-carbometoxiindol (876 mg, 5 mmoles, obtenido con arreglo al procedimiento de Batcho y col., Org. Synth. Coll. 7, 34) en THF seco (10 ml). Se agita durante 30 min y se añade el MeSO_2Cl (1,47 ml) ($\text{Me} = \text{CH}_3$). Se mantiene la mezcla en agitación durante una noche, después se vierte sobre 100 ml de agua. Se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 (2 X 75 ml). Se lavan los extractos con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio, obteniéndose un sólido ligeramente marrón. Se purifica el sólido por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano), obteniéndose 510 mg del N-metanosulfonyl-6-carbometoxiindol.

20

2. Obtención del N-metanosulfonyl-6-hidroximetilindol

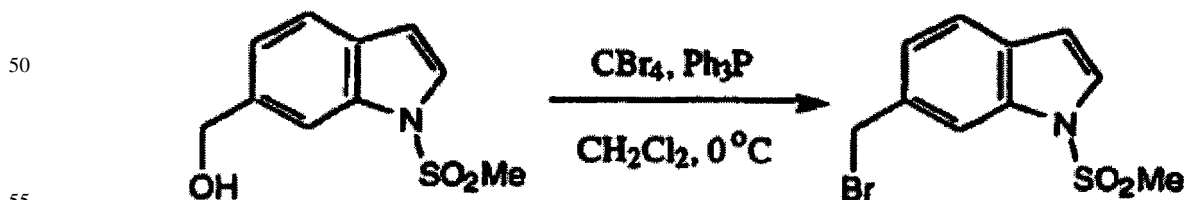


35 en la que $\text{Me}=\text{CH}_3$

Se añade por goteo a 0°C una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M) en THF (2,57 mmoles, 2,57 ml) a una solución del N-metanosulfonyl-6-carbometoxiindol en THF seco (10 ml, de antes). Pasados 30 min se añaden por goteo 0,5 ml de agua y después se añaden 0,5 ml de una solución 1,0 M de NaOH. Se añade Celite® y se filtra la mezcla en un embudo de fritada gruesa. Se lavan los sólidos con 20 ml de acetato de etilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el producto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, que se introduce en la columna con tolueno, elución de gradiente: acetato de etilo del 20 al 50% en hexano), obteniéndose 370 mg del N-metanosulfonyl-6-hidroximetilindol, en forma de sólido blanco (rendimiento = 80%).

40

3. Obtención del N-metanosulfonyl-6-bromometilindol

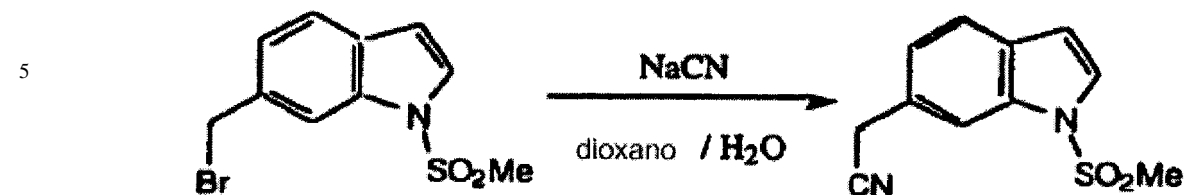


en la que $\text{Me}=\text{CH}_3$

60 Se enfría a 0°C una solución de N-metanosulfonyl-6-hidroximetilindol (340 mg, 1,51 mmoles, de antes) y trifetilfosfina (Ph_3P) (415 mg, 1,58 mmoles) en 5 ml de CH_2Cl_2 seco y se le añade por goteo con una cánula una solución de tetrabromuro de carbono (551 mg, 1,66 mmoles) en 3 ml de CH_2Cl_2 seco (2 ml de CH_2Cl_2 para enjuagar). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Pasadas 4 h se elimina el disolvente por evaporación en evaporador rotatorio y se purifica el aceite púrpura resultante cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexano), obteniéndose 290 mg del N-metanosulfonyl-6-bromometilindol, aceite incoloro que solidifica en reposo (rendimiento = 67%).

65

4. Obtención del N-metanosulfonil-6-cianometilindol

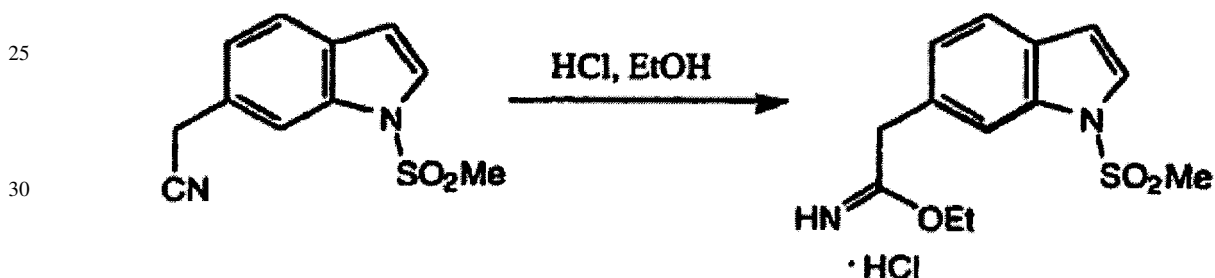


en la que Me=CH₃

15 Se disuelve el N-metanosulfonil-6-bromometilindol (280 mg, 0,97 mmoles, de antes) en 1 ml de dioxano. Se añade agua (1 ml) y después NaCN (52 mg, 1,07 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 9 días. Se diluye la mezcla reaccionante con 30 ml de acetato de etilo y se lava con 10 ml de agua. Se lava la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo al 40% en hexano), obteniéndose 216 mg del N-metanosulfonil-6-cianometilindol deseado (rendimiento = 95%).

20

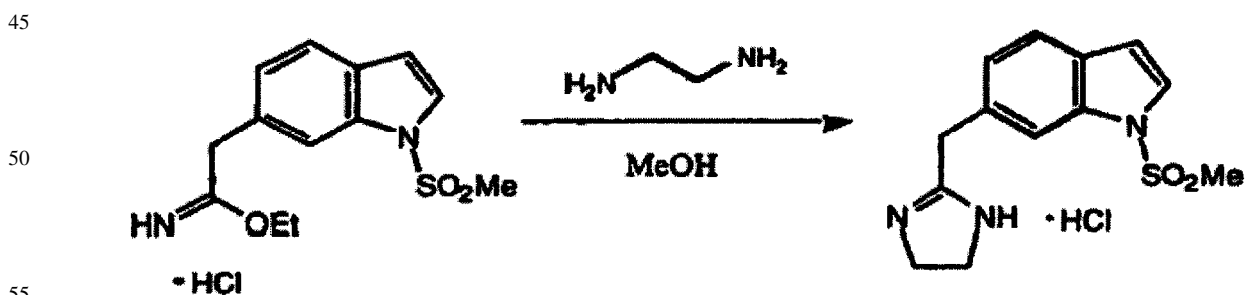
5. Obtención del clorhidrato del 6-(N-metanosulfonilindolil)acetimidato de etilo



35 en la que Me=CH₃

40 Se trata a 0°C una solución del N-metanosulfonil-6-cianometilindol (192 mg, 0,82 mmoles, de antes) en 5 ml de CH₂Cl₂ seco que contiene 0,24 ml de etanol anhidro con una corriente de HCl gaseoso durante 1 min. Se cierra el reactor y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar durante 36 h se eliminan los componentes volátiles, obteniéndose un sólido espumoso blanco, que se emplea sin purificación.

6. Obtención del clorhidrato del N-metanosulfonil-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)indol



en la que Me=CH₃

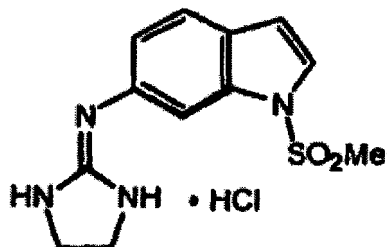
60 Se añade la etilendiamina (82 μl, 1,23 mmoles) a una solución del clorhidrato del 6-(N-metanosulfonilindolil)acetimidato de etilo (0,26 g, de antes) en 5 ml de metanol seco. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade gel de sílice (5 g) y se seca la mezcla en un evaporador rotatorio. Se introduce el polvo resultante en la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluye con una mezcla 85:10:5 de acetato de etilo:metanol:isopropil-amina, obteniéndose 161 mg del N-metanosulfonil-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)indol. Se disuelve el producto en 1,5 ml de metanol y se trata con 1,5 ml de HCl en éter de dietilo (1,0M). Se eliminan los disolventes en el evaporador rotatorio. Se enfría el producto a -4°C y se lavan con acetona los cristales resultantes, obteniéndose 210 mg del N-metanosulfonil-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)indol después del secado.

65

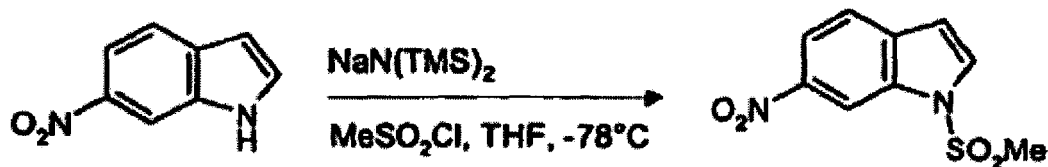
Ejemplo 11

(No reivindicado)

5 Obtención de clorhidrato del N-metanosulfonyl-6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol

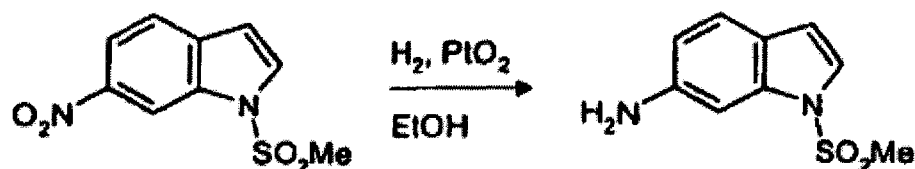
en la que Me=CH₃

1. Obtención del N-metanosulfonyl-6-nitroindol

en la que Me=CH₃

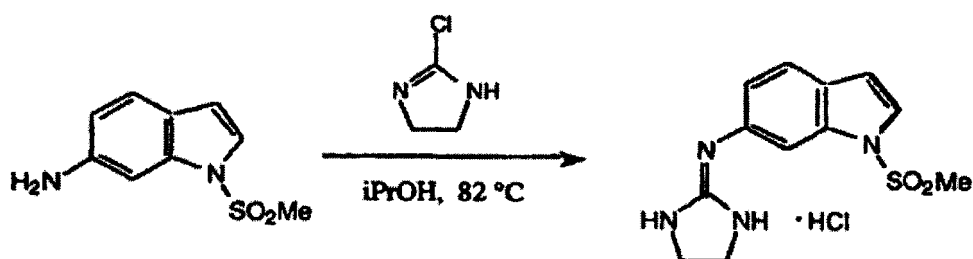
Se añade a -78°C una solución de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ en THF (12 ml, 12 mmoles) a una solución de 6-nitroindol (1,62 g, 10,0 mmoles) en THF seco. Pasados 20 min se añade el MeSO_2Cl (1,37 g, 12,0 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y, después de 1 h, se filtra. Se hierven los sólidos con metanol acuoso (30 ml) y después se vuelven a filtrar. Se obtienen 2,07 g de producto después de secar con vacío hasta peso constante (rendimiento = 86%).

2. Obtención del N-metanosulfonyl-6-aminoindol

en la que Me=CH₃

En un aparato Parr se hidrogena una mezcla de N-metanosulfonyl-6-nitroindol (2,52 g, 10,5 mmoles, de antes) y óxido de platino (119 mg, 0,52 mmoles) en 100 ml de metanol durante aproximadamente 1 h hasta llegar a una presión constante (presión inicial = 42 psi de H₂). Se separa el catalizador por filtración (filtro Whatman® GF/F) y se concentra el líquido filtrado en el evaporador rotatorio, obteniéndose el N-metanosulfonyl-6-aminoindol, un aceite que solidifica en reposo en atmósfera de argón.

3. Obtención del clorhidrato del N-metanosulfonyl-6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol

en la que Me=CH₃

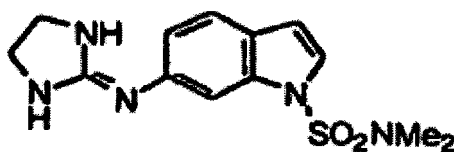
ES 2 297 870 T3

Se tratan 3,82 g de hidrogenosulfato de 2-cloroimidazolina (ver ejemplo 6A) con 50 ml de una solución 1M de NaOH y se extrae inmediatamente con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Se secan los extractos (K_2CO_3) y se decanta la solución. Se añaden 10 ml de isopropanol y se elimina el CH_2Cl_2 a presión reducida. Se añade la solución resultante en isopropanol a una solución en reflujo del N-metanosulfonil-6-aminoindol (2,02 g, 9,61 mmoles) en isopropanol (10 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 3 h, se enfría y se concentra con vacío. Se disuelve una porción (800 mg) del producto en bruto en $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (5:1) y después se le añaden 10 g de gel de sílice. Se seca la mezcla con vacío y se introduce el polvo resultante en la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo: $\text{MeOH}:\text{iPrNH}_2$ (93:5:2) (iPr = isopropilo). Se suspende el sólido blanco obtenido en MeOH (4 ml) y se trata con 3 ml de HCl 1,0M/éter. Se disuelve el sólido, después se forma un precipitado que se filtra después de haber enfriado la mezcla en un baño de hielo. Se obtienen 590 mg del clorhidrato del N-metanosulfonil-6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol (p.f. = 167,6-170,6°C).

Ejemplo 11A

(No reivindicado)

Obtención del clorhidrato de la dimetilamida del ácido 6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol-1-sulfónico



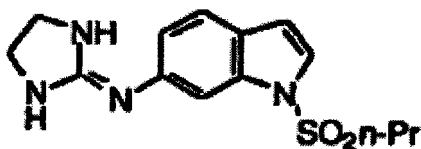
en la que $\text{Me}=\text{CH}_3$

Se obtiene el clorhidrato de la dimetilamida del ácido 6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol-1-sulfónico (p.f. = 192,4-193,0°C) a partir del 6-nitroindol (Lancaster) de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 11, excepto que se parte del cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo.

Ejemplo 11B

(No reivindicado)

Obtención de la imidazolidin-2-ilideno-[1-(propano-1-sulfonil)-1H-indol-6-il]-amina



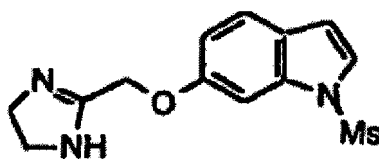
en la que Pr = propilo

Se obtiene la imidazolidin-2-ilideno-[1-(propano-1-sulfonil)-1H-indol-6-il]-amina (p.f. = 212,6-213,1°C) a partir del 6-nitroindol (Lancaster) de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 11, excepto que se parte del cloruro de propilsulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo.

Ejemplo 11C

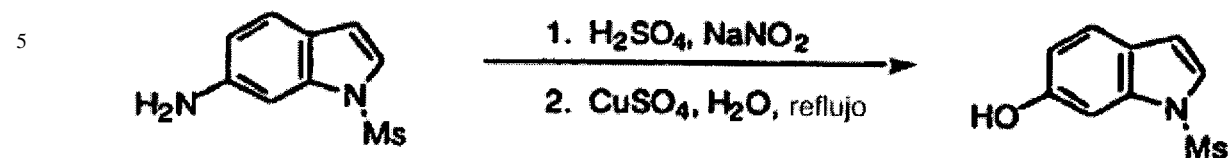
(No reivindicado)

Obtención del 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-1-metanosulfonil-1H-indol



en la que $\text{Ms}=\text{CH}_3\text{SO}_2$

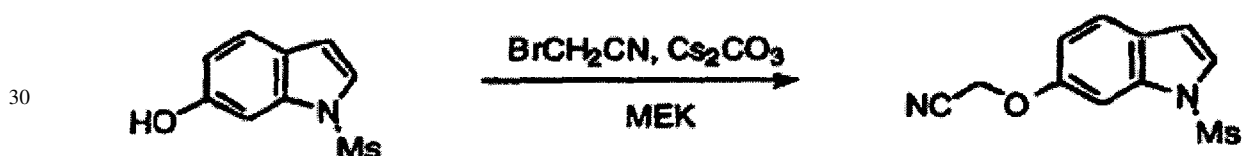
1. Obtención de 1-metanosulfonil-1H-indol-6-ol



en la que Ms=CH₃SO₂

15 Se suspende el N-metanosulfonil-6-amino-indol (2,10 g, 10,0 mmoles), obtenido del modo descrito en Forbes y col., J. Med. Chem. 39, 4968, 1996, en 40 ml de agua, después se enfría en un baño de hielo. Se añade lentamente, por goteo, el ácido sulfúrico concentrado (3 ml). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min y después se vuelve a enfriar a 0°C. Se le añade lentamente una solución de NaNO₂ (Mallinckrodt, 0,76 g, 11,0 mmoles) en 10 ml de agua y se trata la espuma resultante con 10 ml de etanol. Se añade la mezcla en porciones a una solución hirviente de CuSO₄ (J.T. Baker, 16,0 g, 0,1 moles) en 75 ml de agua. Después de 15 min se enfría la mezcla. Se desmenuza el sólido marrón, que se ha formado, con una varilla agitadora de vidrio. Se añade NaHCO₃ para neutralizar la mezcla reaccionante y se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secan los extractos (MgSO₄ anhidro) y se concentran, obteniéndose el 1-metanosulfonil-1H-indol-6-ol (1,62 g), un aceite marrón que se emplea sin purificación.

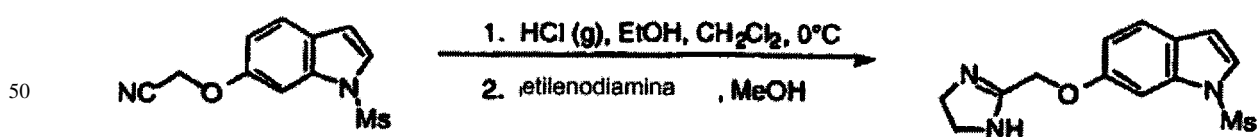
2. Obtención del (1-metanosulfonil-1H-indol-6-iloxi)acetonitrilo



35 en la que Ms=CH₃SO₂

40 Se disuelve el 1-metanosulfonil-1H-indol-6-ol (1,62 g, 7,7 mmoles) en 10 ml de metiletil-cetona. Se le añade Cs₂CO₃ (Aldrich, 7,5 g, 23,0 mmoles) y después el bromoacetonitrilo (1,85, 15,4 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación durante una noche. Se diluye la mezcla con agua y se extrae el producto con acetato de etilo. Se lavan los extractos con salmuera, se secan (MgSO₄ anhidro) y se concentran en el evaporador rotatorio. Se purifica el (1-metanosulfonil-1H-indol-6-iloxi)acetonitrilo por cromatografía (SiO₂, elución con acetato de etilo al 30% en hexano). Se obtienen 780 mg (rendimiento = 37%, referido al 1-metanosulfonil-1H-indol-6-ol).

3. Obtención del 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-1-metanosulfonil-1H-indol



55 en la que Ms=CH₃SO₂

60 Se disuelve el 1-metanosulfonil-1H-indol-6-ol (0,78 g, 3,12 mmoles) en 5 ml de CH₂Cl₂ seco. Se añade etanol seco (2 ml) y se enfría la solución resultante a 0°C. Se pasa una corriente de HCl gaseoso a través de la solución durante 1 min. Se cierra el matraz herméticamente y se guarda a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminan los componentes volátiles a presión reducida, obteniéndose un sólido espumoso que se disuelve en metanol seco (5 ml) y se trata con etileno-diamina (0,38 g, 6,24 mmoles) mediante una adición por goteo. Después de 8 h se elimina el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía (SiO₂; elución con un 93% de acetato de etilo/un 5% de metanol/un 3% de isopropil-amina), obteniéndose 520 mg de la base libre. Esta se disuelve en acetona y se le añaden por goteo 6 ml de HCl 1M en éter, formándose una sal cristalina, que se aísla decantando los disolventes. Se obtienen 540 mg del 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-1-metanosulfonil-1H-indol (rendimiento = 52%, de p.f. = 135,4-136,3°C).

65

Ejemplo 11D

(No reivindicado)

5 Obtención de imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonyl-3-bromo-1H-indol-6-il)-amina clorhidrato

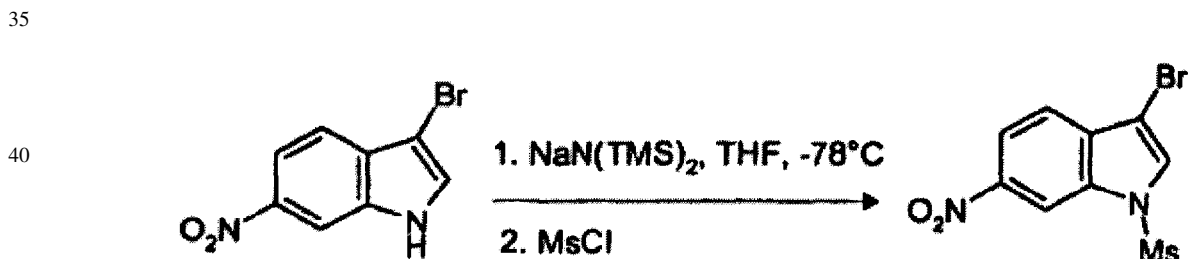
en la que Ms=CH₃SO₂

1. Obtención del 3-bromo-6-nitroindol



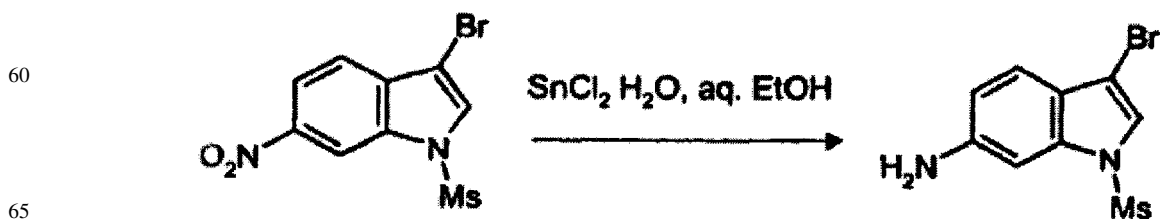
30 Se añade la N-bromosuccinimida (2,31 g, 12,95 mmoles) en porciones durante 5 min a una solución del 6-nitroindol (Lancaster, 2,0 g, 12,33 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂ seco. Después de 18 h se elimina el disolvente y se cromatografía los sólidos (200 g de SiO₂, eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano/acetato de etilo), obteniéndose 2,62 g del 3-bromo-6-nitroindol, un sólido amarillo (rendimiento = 88%).

2. Obtención del 1-metanosulfonyl-3-bromo-6-nitro-1H-indol

en la que Ms=CH₃SO₂

45 Se disuelve el 3-bromo-6-nitroindol (1,50 g, 6,22 mmoles) en 10 ml de THF seco. Se enfría la solución a -78°C. Se añade por goteo el NaN(TMS)₂ (7,5 ml, 7,5 mmoles, 1,0 M en THF) una solución de color carmesí oscuro. Se añade por goteo el cloruro de metanosulfonylo (0,71 g, 6,22 mmoles), con lo cual se desvanece el color carmesí. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Pasadas 2 h se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos (MgSO₄ anhidro) y se concentran. Se hierve el sólido resultante con 5 ml de acetona, después se retira la acetona con una pipeta, obteniéndose 1,55 g de producto (rendimiento = 78%).

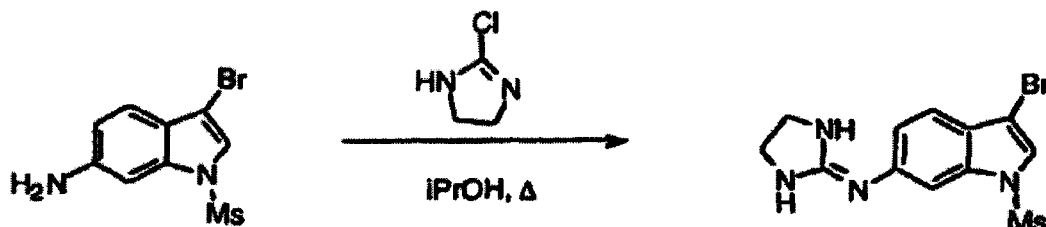
3. Obtención del 1-metanosulfonyl-3-bromo-6-amino-1H-indol

en la que Ms=CH₃SO₂

ES 2 297 870 T3

Se suspende el 3-bromo-6-nitro-N-metanosulfonylindol (1,15 g, 3,67 mmoles) en 40 ml de etanol y 10 ml de agua. Se añade el cloruro estannoso dihidratado (8,29 g, 36,7 mmoles) y se agita la mezcla durante 72 h. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ hasta que cesa el desprendimiento de CO₂. Se filtra la mezcla a través de Celite® y se lavan los sólidos varias veces con metanol. Se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae la mezcla acuosa resultante con acetato de etilo. Se lavan los extractos con salmuera, después se secan (MgSO₄ anhidro) y se concentran, obteniéndose 680 mg de producto, que no necesita purificación (rendimiento = 64%).

4. Obtención del clorhidrato de la imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonyl-3-bromo-1H-indol-6-il)-amina



10

15

20 en la que Ms=CH₃SO₂

Se obtiene el clorhidrato del N-metanosulfonyl-6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)-3-cloroindol (p.f. = 243-244,6°C) a partir del N-metanosulfonamido-3-cloro-6-amino-indol por un procedimiento similar al descrito para la obtención del clorhidrato del N-metanosulfonyl-6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol a partir del N-metanosulfonyl-6-aminoindol.

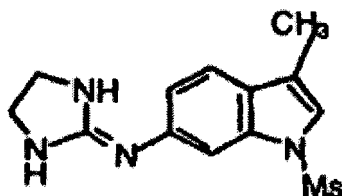
25

Ejemplo 11E

(No reivindicado)

30

Obtención del clorhidrato de la imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonyl-3-metil-1H-indol-6-il)-amina

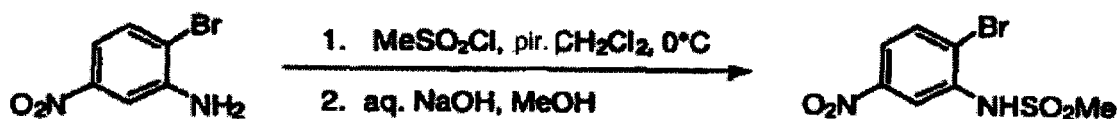


35

40

en la que Ms=CH₃SO₂

Obtención de la N-(2-bromo-5-nitrofenil)metanosulfonamida



45

50

en la que Ms=CH₃SO₂

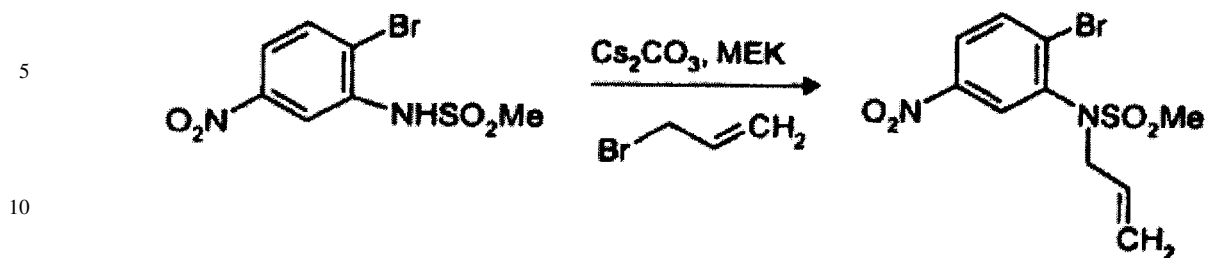
Se añade el cloruro de metanosulfonylo (1,26 g, 18,43 mmoles) a 0°C a una solución de de 4-nitro-2-aminobromobenceno (1,6 g, 7,37 mmoles) y trietilamina (1,86 g, 18,43 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 72 h. Se vierte la mezcla sobre 50 ml de HCl 1M y se extrae con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Se lavan los extractos con salmuera, se secan (MgSO₄ anhidro) y se concentran. Se disuelve el material en 10 ml de metanol y se trata con 10 ml de una solución 3M de NaOH. Se agita la mezcla durante una noche. Se elimina el metanol a presión reducida, después se añaden 10 ml de agua y se lava la solución con 50 ml de CH₂Cl₂. Se acidifica la fase acuosa a pH 1 mediante la adición por goteo de HCl concentrado. Se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se secan los extractos (MgSO₄ anhidro) y se concentran, obteniéndose 2,46 g de la N-(2-bromo-5-nitrofenil)metanosulfonamida.

55

60

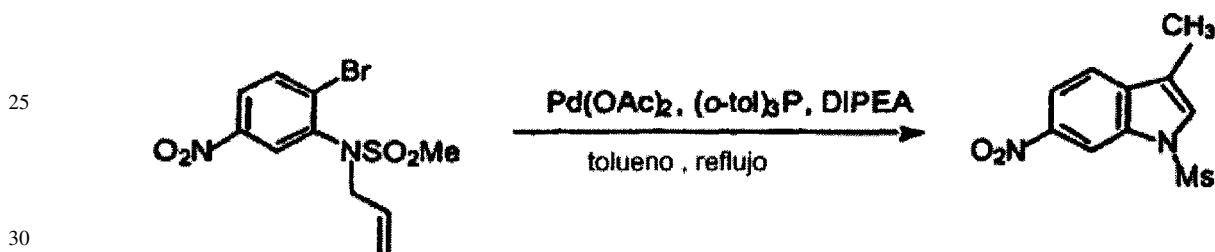
65

2. Obtención de la N-alil-N-(2-bromo-5-nitrofenil)-metanosulfonamida



15 Se añade bromuro de alilo (1,36 g, 11,25 mmoles) a una mezcla de N-(2-bromo-5-nitrofenil)metanosulfonamida (1,66 g, 5,62 mmoles) y carbonato de cesio (5,49 g, 16,86 mmoles) en metiletilcetona (20 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla y se vierte sobre agua. Se extrae el producto con acetato de etilo (2 x 75 ml) y se secan los extractos (MgSO₄ anhidro) y se concentran, obteniéndose 1,88 g de la N-alil-N-(2-bromo-5-nitrofenil)metanosulfonamida, que no necesita purificación.

20 3. Obtención del 1-metanosulfonil-3-metil-6-nitro-1H-indol

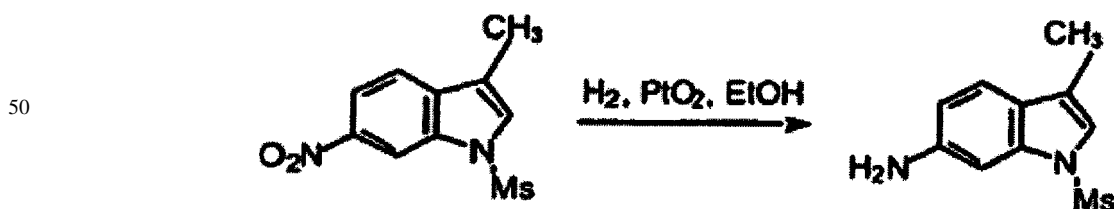


en la que Ms=CH₃SO₂

35 Con arreglo al método de Martin, Helv. Chem. Acta. 72, 1554, 1989, se calienta a reflujo durante 18 h una mezcla de N-alil-N-(2-bromo-5-nitrofenil)metanosulfonamida (2,45 g, 7,31 mmoles), acetato de paladio (83 mg, 0,37 mmoles), tri-o-tolil-fosfina (222 mg, 0,73 mmoles) y diisopropiletilamina (1,42 g, 11,0 mmoles) en 10 ml de tolueno. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de un filtro fino de fibra de vidrio Whatman® para separar el paladio. Se diluye la mezcla con 100 ml de acetato de etilo, después se lava sucesivamente con HCl 1M (50 ml) y salmuera. Se secan los extractos (MgSO₄ anhidro) y se concentran. Se disuelve el producto en bruto en acetona. Se añade gel de sílice (10 g) y se elimina el disolvente a presión reducida. Se introduce el polvo resultante en la parte alta de una columna de gel de sílice (110 g) y se eluye con acetato de etilo al 25% en hexano, obteniéndose 1,17 g del 1-metanosulfonil-3-metil-6-nitro-1H-indol (rendimiento = 63%).

40

45 4. Obtención del 1-metanosulfonil-3-metil-6-amino-1H-indol

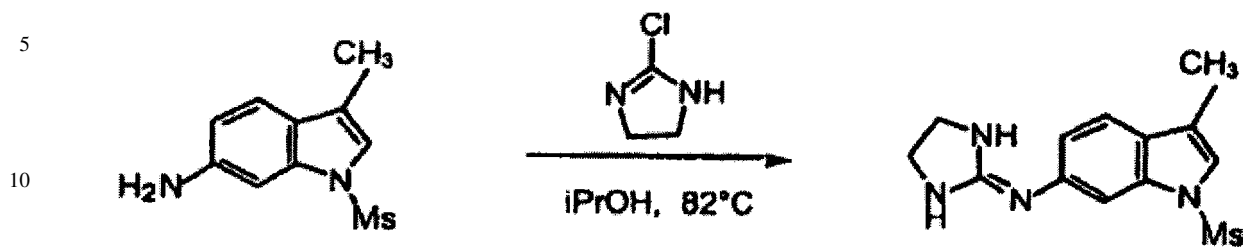


en la que Ms=CH₃SO₂

60 Se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno gaseoso durante 12 h una mezcla de 1-metanosulfonil-3-metil-6-nitro-1H-indol (1,17 g, 4,60 mmoles) y óxido de platino (52 mg, 0,23 mmoles) en 20 ml de etanol absoluto. Se filtra la mezcla a través de un filtro fino de fibras de vidrio Whatman® para separar el catalizador. Se obtiene una cantidad cuantitativa del 1-metanosulfonil-3-metil-6-amino-1H-indol después de eliminar el etanol a presión reducida.

65

5. Obtención del clorhidrato de la imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-metil-1H-indol-6-il)-amina



en la que Ms=CH₃SO₂

Se obtiene el clorhidrato de la imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-metil-1H-indol-6-il)-amina (p.f. = 236,4-236,7°C) a partir del 1-metanosulfonil-3-metil-6-amino-1H-indol por un procedimiento similar al descrito para la obtención del clorhidrato del N-metanosulfonil-6-(imidazolidin-2-ilidenoamino)indol.

Ejemplo 11F

(No reivindicado)

25 *Clorhidrato de la imidazolindin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-cloro-1H-indol-6-il)-amina*

Se obtiene el clorhidrato de la imidazolindin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-cloro-1H-indol-6-il)-amina (p.f. = 232,5-234,0°C) de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 11D para el clorhidrato de la imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-bromo-1H-indol-6-il)-amina, excepto que se parte de la N-cloro-succinimida en lugar de la N-bromo-succinimida.

Ejemplo 11G

35 *Clorhidrato de la imidazolindin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-ciano-1H-indol-6-il)-amina*

Se obtiene el clorhidrato de la imidazolindin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-ciano-1H-indol-6-il)-amina (p.f. = 199-199,5°C) de manera similar a la descrita en el anterior ejemplo 11D para el clorhidrato de la imidazolidin-2-ilideno-(1-metanosulfonil-3-bromo-1H-indol-6-il)-amina, excepto que se parte del isocianato de clorosulfonilo en lugar de la N-bromo-succinimida con arreglo al proceso descrito por Mehta y col., Synthesis 374, 1978.

Ejemplo 12

Composición para la administración oral

45 La composición contiene:

50

	% en p./p.
ingrediente activo	20,0 %
55 lactosa	79,5 %
estearato magnésico	0,5 %

60

Se mezclan los tres ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; una cápsula contiene aproximadamente a una dosis diaria total.

65

ES 2 297 870 T3

Ejemplo 13

Composición para la administración oral

5 La composición contiene:

	% en p./p.
10 ingrediente activo	20,0 %
15 estearato magnésico	0,5 %
croscarmelosa sódica	2,0 %
20 lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0 %

25 Se mezclan los ingredientes anteriores y se granulan empleando como disolvente el metanol. Después se seca la formulación se moldea en forma de tabletas (que contienen 20 mg de compuesto activo) en una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

Ejemplo 14

30 *Formulación parenteral (IV)*

La composición contiene:

	cantidad
35 ingrediente activo	0,25 g
40 cloruro sódico	sufic. hasta isotónico
45 agua para inyección, hasta	100 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyección. Se añade con agitación una cantidad suficiente de cloruro sódico para hacer isotónica la solución. Se completa el peso añadiendo agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

50 Ejemplo 15

Formulación para supositorios

La composición contiene:

	% en p./p.
60 ingrediente activo	1,0 %
polietilenglicol 1000	74,5 %
65 polietilenglicol 4000	24,5 %

ES 2 297 870 T3

Se funden los ingredientes y se mezclan en un baño de vapor, después se vierten en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

Ejemplo 16

5

Formulación tópica

ingredientes:	gramos
compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween® 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad sufic. hasta	100

10

15

20

25

30

35

Se mezclan los ingredientes anteriores, excepto el agua, y se calienta a 60°C con agitación. Se añade a 60°C una cantidad suficiente de agua con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes; después se añade la cantidad suficiente de agua para completar 100 g.

Ejemplo 17

40

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan como formulaciones de nebulizador nasal varias suspensiones acuosas que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de compuesto activo. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica o dextrosa. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulizador nasal pueden suministrarse con una bomba calibrada de nebulización nasal que entregue por ejemplo de 50 a 100 microlitros de formulación en cada actuación. Un régimen típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 h.

50

Ejemplo 18

Ensayos de la actividad del adrenoceptor $\alpha_{1A/1L}$

55

Los compuestos empleados en este ejemplo 18 proceden de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.), a menos que se indique lo contrario.

A. Ensayo "in vitro"

60

65

Se eutanizan por asfixia con CO₂ conejos blancos de Nueva Zelanda machos (3-3,5 kg) y ratas Sprague-Dawley (250-400 g). Se les extrae la vejiga (a los conejos) o la aorta (a las ratas), se aparta por disección el tejido ajeno y se colocan los tejidos en una solución oxigenada de Krebs (en mM: NaCl, 118,5; NaHCO₃, 25; dextrosa, 5; KCl, 4,8; CaCl₂, 2,5; MgSO₄, 1,2 y KH₂PO₄, 1,2). Se añaden a la solución de Krebs cocaína (30 μ M), corticosterona (30 μ M), ácido ascórbico (100 μ M), indometacina (10 μ M) y propranolol (1 μ M) para bloquear la absorción neuronal, la absorción extraneuronal, la auto-oxidación de catecolaminas, la síntesis de prostanoïdes y los adrenoceptores beta, respectivamente. Se añaden a la solución de Krebs el idazoxano, antagonista del adrenoceptor α_2 (0,3 μ M, Research Biochemicals, Inc., Natick, MA, U.S.A.) y la nitrendipina, antagonista de los canales de calcio (1 μ M, Research Biochemico International, Natick, MA, U.S.A.) para los ensayos con conejos y con ratas, respectivamente. Se cortan

ES 2 297 870 T3

tiras del cuello de la vejiga (conejo) de una longitud aproximada de 0,8-1,2 cm y una anchura de 2-3 mm y anillo aórticos (2-4 de cada rata) de una anchura aproximada de 3 mm, cortados lo más cerca posible del corazón, y se suspenden en baños de tejido, encamisados con agua, con una tensión restante de 1. Se mantienen los tejidos en el baño a 34°C y se hace burbujear continuamente una mezcla de oxígeno/dióxido de carbono.

5 Se tratan los tejidos con norepinefrina (10 μ M) y se lavan durante 60 minutos antes de construir el primera curva de efecto frente a concentración acumulada de la norepinefrina. Se lavan los tejidos durante 60 minutos antes de construir la segunda curva de efecto frente a la concentración del agonista a ensayar. Se anotan la concentración que produce una respuesta semimáxima (pEC_{50}) y la actividad intrínseca (referida a la norepinefrina). Se determinan los resultados de compuestos estándar y de compuestos representativos de la presente invención.

Los compuestos representativos de la invención despliegan actividad en este ensayo.

B. Ensayo “*in vivo*”

15 *Modelo de uretra/presión sanguínea en cerdo anestesiado*

Se anestesian cerdos enanos de Yucatán hembras (12-35 kg; edad = ≥ 10 meses) con cetamina (Aveco Co., Ft. Dodge, IA, U.S.A.) y después con pentobarbital (Schering Plough Animal Health Corp., Kenilworth, N.J., U.S.A.). Se introduce un tubo endotraqueal neumático en la tráquea y se ventila mecánicamente el cerdo con aire ambiental de presión positiva. Se aíslan y encanulan la arteria y la arteria femorales derechas o izquierdas. Se utiliza una de las dos cánulas insertadas en la vena femoral para la infusión del pentobarbital (5-20 mg/kg/h) con una bomba. Se emplea la segunda cánula para la administración de los compuestos a ensayar. Se inserta la cánula en la arteria femoral conectada a un transductor de presión sanguínea (modelo: Gould/Statham Spretamed P23 series) para la medición de la presión sanguínea aórtica. Se colocan electrodos de aguja de forma subcutánea para registrar el electrocardiograma desde una extremidad del tipo “lead II ECG” y se hace el seguimiento del ritmo cardíaco con un tacómetro disparado por una onda R del ECG. Se mantiene el calor corporal con una manta de agua caliente del tipo Aquamatic, modelo K-20, y se registra en continuo la temperatura rectal con un termómetro de tipo YSI Telethermometer, modelo 43TA.

30 Después de la laparotomía por la línea central ventral se encanulan los dos uréteres para la exteriorización de la orina. Se vacía la vejiga y se inserta a la vejiga un catéter de balón lleno de agua (punta de depósito de un preservativo de látex fijado a tubos de PE-190), unido a un transductor de presión externo, mediante una incisión de bisturí. El catéter de balón se introduce en la uretra y se asegura con ligaduras de seda. La colocación correcta del balón se verifica palpando la uretra en el momento de hinchar y deshinchar el balón.

35 Después de la preparación quirúrgica se ajustan los gases de la sangre (analizados con un analizador del tipo Nova Stat Profile 3 blood gas analyzer) y el pH a los límites normales ajustando el ritmo respiratorio, el volumen de la marea y/o la presión expiratoria de extremo positivo. Se ajusta la presión intrauretral a una línea base apropiada (20-40 cm H₂O) hinchando y deshinchando el balón. Después de un período de estabilización de 30 minutos se trata el cerdo previamente con un antagonista de adrenoceptor beta (propranolol; 100 μ g/kg, vía i.v.), un antagonista no selectivo de adrenoceptor alfa₂ [8aR-(8aa,12aa,13aa)]-N-[3-[(5,8a,9,10,11,12a,13,13a-octahidro-3-metoxi-6H-isoquinol [2,1-g][1,3]naftiridin-12(8H)-il)-sulfonil]propil]-metanosulfonamida (obtenida por ejemplo con arreglo a los procedimientos descritos por Clark y col., solicitud de patente europea n° 524004 A1, para compuestos según la presente invención, 300 μ g/kg, i.v.) y un antagonista gangliónico (clorisondamina; 200 μ g/kg, i.v., obtenida con arreglo al procedimiento descrito en la patente US-3,025,294). Se administra una sola dosis de fenilefrina (10 μ g/kg, i.v.) para verificar las respuestas de presión sanguínea e intrauretral. Una vez la respuesta retorna a la línea de base se administran múltiples dosis escaladas de agonistas por vía intravenosa y se registran las respuestas de presión sanguínea máxima, uretral y diastólica, después de la administración de cada dosis. Los intervalos entre las dosis varían entre 5 y 120 minutos para permitir que las respuestas retornen a la línea de base antes de la administración de la dosis siguiente. Al término de cada experimento se eutanizan los cerdos con una inyección letal de pentobarbital. Se determinan las respuestas máximas de la presión sanguínea intrauretral y diastólica a los compuestos estándar y representativos de la invención. Los compuestos representativos de la invención despliegan actividad en este ensayo.

C. Ensayo “*in vivo*”

55 *Modelo de presión sanguínea en uretra de cerdo consciente*

Se adiestran cerdos enanos de Yucatán hembras (12-35 kg; edad = ≥ 10 meses) para que permanezcan quietos en un cabestrillo durante una semana antes de la cirugía. Una vez los cerdos se han aclimatado se emplean cabestrillos para el estudio. En condiciones asépticas se someten los cerdos a una intervención quirúrgica. Se implanta al cerdo un dispositivo telemétrico (Data Science International, St. Paul, MN, U.S.A., modelo TA11PAD-70) con la porción de cánula del dispositivo insertada en la arteria ilíaca externa derecha y se introduce en la aorta abdominal. Se coloca la porción del transmisor en una bolsa creada debajo de la piel, muy próxima al punto de inserción de la cánula. Se implanta un puerto de acceso vascular (Sims Deltec, St. Paul, MN, U.S.A.) con un catéter de silicona para la administración intravenosa de los compuestos a ensayar. Se inserta la porción de catéter en la vena yugular izquierda o derecha con el puerto debajo de la piel de la zona de la espalda del animal. Se fija por sutura un transductor de extensímetro (SF Products, Madison, WI, U.S.A.) a la uretra y se exterioriza el cable en la región dorsal. Se deja que los cerdos se recuperen de la cirugía por lo menos durante una semana.

ES 2 297 870 T3

En cada día del ensayo se colocan los cerdos en el cabestrillo y se los deja estabilizar antes de administrarles la dosis de fenilefrina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) para verificar la posición de la aguja en el puerto de acceso vascular y el calibrado de las sondas telemétrica y extensimétrica. Una vez los valores de la presión uretral y sanguínea han retornado a la línea de base se construye una curva de respuesta frente a dosis no acumulada de la fenilefrina. Los intervalos entre las dosis varían entre 5 y 120 minutos para permitir que la presión sanguínea vuelva a los niveles de la línea de base. Sesenta minutos después de la que última dosis de fenilefrina haya retornado a la línea de base se construye una segunda curva de respuesta frente a dosis no acumulada del compuesto de ensayo. Se expresan las respuestas a los compuestos de ensayo en forma de porcentaje de la respuesta máxima obtenida con la fenilefrina.

Los compuestos representativos de la invención despliegan actividad en este ensayo.

Ejemplo 19

Ensayos de descongestión nasal

1. Ensayo "*in vitro*" con mucosa nasal aislada de perro

Se extrae "*post mortem*" la mandíbula superior y se introduce en una solución estándar de Krebs. Se extrae el tejido de la mucosa nasal, separándolo del tejido circundante y se corta en tiras. Se suspende cada tira en 10 ml de un baño de tejidos con una tensión remanente de 1 g en soluciones de Krebs que tienen la composición siguiente (en mM): NaCl 118,5; NaHCO₃ 25; dextrosa 5; KCl 4,8; CaCl₂ 1,25; MgSO₄ 1,2 y KH₂PO₄ 1,2. La solución de Krebs contiene además cocaína (30 μM); corticosterona (30 μM); propranolol (1 μM); indometacina (10 μM) y ácido ascórbico (100 μM) para bloquear la absorción neuronal y extraneuronal, el adrenoceptor beta, la síntesis de prostanoideos y la auto-oxidación de catecolaminas, respectivamente. Se mantienen los baños a 37°C y se airean continuamente con un 95% de O₂/un 5% de CO₂. Se deja que las tiras de tejido se equilibren durante 1 h, reajustando la tensión para mantener la tensión de ensayo en 1 g y lavando los tejidos cada 10 min con solución de Krebs. Después se exponen las tiras a una concentración de cebado de norepinefrina (10 μM) por administración directa al baño. SE lavan los tejidos cada 5 min durante media hora o hasta que se mantenga una tensión de línea de base de 1 g en cada tejido.

Cinco minutos después del último lavado se construye una curva de efecto frente a concentración acumulada mediante la administración directa de norepinefrina a los baños. Después de obtener la respuesta máxima se lavan los tejidos cada 5 min durante los primeros 30 min y cada 15 min durante la hora siguiente. Se construye una segunda curva de efecto frente a concentración acumulada ya sea de la norepinefrina (en ausencia o presencia del antagonista), ya sea del agonista ensayado.

2. Modelo "*in vivo*" de presión en cavidad nasal de perro

Se mantienen en ayunas durante 12-18 h perros beagle machos o hembras (de 8-12 kg) y a continuación se anestesian con pentobarbital sódico (33 mg/kg, i.v.). Se introduce un tubo endotraqueal neumático en la tráquea y se ventila el animal con aire ambiental. Se aíslan la arteria y la vena femorales derechas y se insertan dos cánulas de polietileno en la vena femoral. Se emplea una de las cánulas para la infusión de pentobarbital sódico (5 mg/kg/h) mediante bomba para mantener la anestesia. Se emplea la segunda cánula, cuya punta ocupa una posición avanzada más allá de la cánula anestésica, para administrar los compuestos. Se inserta en la arteria femoral una cánula llena de líquido y se introduce dentro de la aorta abdominal para medir la presión sanguínea aórtica y para extraer muestras de sangre para el análisis de gases en la sangre. Se hace el seguimiento de la temperatura corporal con una sonda rectal teletermométrica.

Un catéter de balón lleno de agua (preparado fijando una punta de depósito de un preservativo de látex en el extremo distal de una cánula), fijado a un transductor de presión externo, se inserta por el orificio derecho de la nariz hasta una profundidad aproximada de 2,5 pulgadas (6,35 cm) en la cavidad nasal.

Una vez estabilizado el perro, se le administra una dosis única de amidefrina (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) para verificar las respuestas de presión en la cavidad nasal y de presión sanguínea. Se administra la amidefrina (0,01-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) a intervalos de 5-30 min. Pasados 50-60 min, cuando la presión en la cavidad nasal y la presión sanguínea retornan a la línea de base, se administra una segunda dosis de amidefrina (control de tiempo) o de agonista a ensayar a intervalos de 5-30 minutos. Después de la última dosis se administra un antagonista de adrenoceptor alfa₁ y/o alfa₂ para determinar el receptor que media la respuesta de la presión en la cavidad nasal. Se hace el seguimiento de la presión sanguínea, el ritmo cardíaco, el electrocardiograma y la presión en la cavidad nasal a lo largo del ensayo con un fisiógrafo. Al término del estudio se sacrifica el animal con una sobredosis intravenosa de pentobarbital sódico (5 ml, 389 mg/ml).

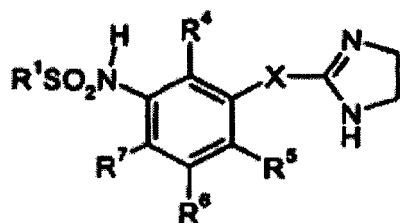
La fenilefrina, agonista no selectivo de adrenoceptor alfa₁, y la amidefrina, agonista selectivo de adrenoceptor alfa_{1A}, son activas en los dos ensayos anteriores y se emplean como controles.

Los compuestos representativos de la invención despliegan actividad en estos ensayos.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado en la fórmula 26



(26)

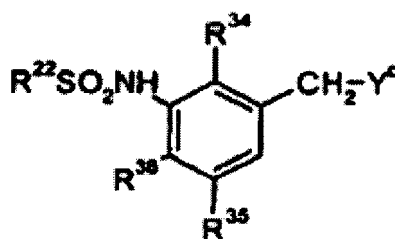
en la que

X es $-CH_2-$, o $-OCH_2-$;

R^1 es alquilo C_{1-6} o fenilo y

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, alcoxi C_{1-6} , halógeno, fenilo, alqueno C_{2-6} , hidroxilo, (alquil C_{1-6})-sulfonamido o cicloalquilo C_{3-6} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, representado en la fórmula:



en la que:

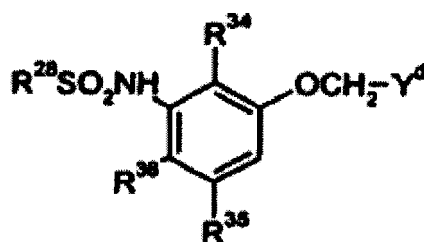
Y^c es 2-imidazolina;

R^{22} es alquilo C_{1-6} ; y

R^{34} , R^{35} y R^{36} con independencia entre sí son H, Cl, Br, F o alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, representado en la fórmula



en la que

Y^d es 2-imidazolina;

ES 2 297 870 T3

R²⁸ es alquilo C₁₋₆; y

R³⁴, R³⁵ y R³⁶ con independencia entre sí son H, Cl, Br, F o alquilo C₁₋₆;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 elegido entre:

10 (N-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil]-metanosulfonamida);

(N-[6-bromo-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida);

N-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-fluor-fenil)-metanosulfonamida;

15 N-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil)-metanosulfonamida;

N-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2-metil-fenil)-metanosulfonamida;

20 clorhidrato de la N,N-dimetil-N'-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)fenil)-sulfamida;

(3-cloro-1-metanosulfonil-1H-indol-6-il)-imidazolidin-2-ilideno-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

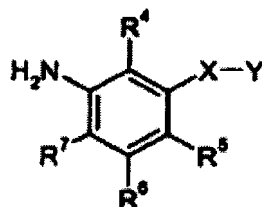
25 5. La (N-[6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenil]-metanosulfonamida) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. Una sal según la reivindicación 5, que es el clorhidrato.

30 7. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

35



40

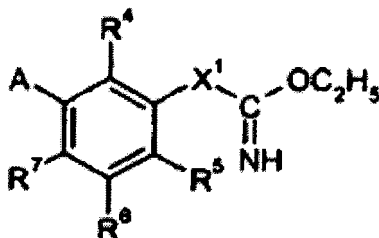
45

en la que Y es 2-imidazolina y X, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con un haluro de alquilsulfonilo R¹SO₂V, en el que V es haluro y R¹ tiene el significado definido en la reivindicación 1, o

50 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

50

55

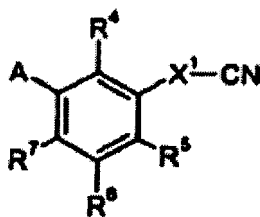


60

65 en la que X¹ es -CH₂- u -OCH₂-, A es -N(H)S(O)₂R¹ y R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con el 1,2-diaminoetano; o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10

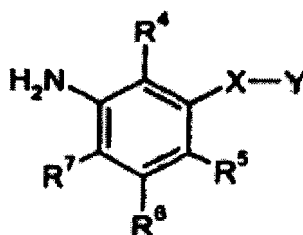
en la que X¹ es -CH₂- u -OCH₂-, A es -N(H)S(O)₂R¹ y R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con el 1,2-diaminoetano y trimetil-aluminio en tolueno a reflujo; o

15

d) convertir un compuesto según la reivindicación 1 en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuestos elegidos entre

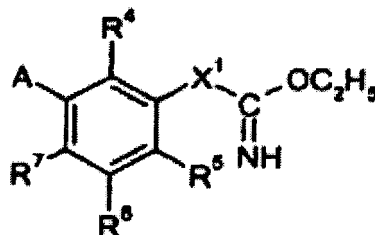
20



25

en la que Y es 2-imidazolina y X, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

30

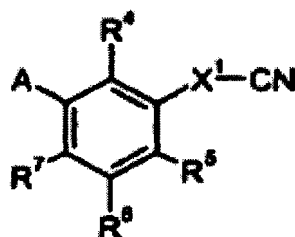


35

40

en la que X¹ es -CH₂- u -OCH₂-, A es -N(H)S(O)₂R¹ y R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

45



50

55 en la que X¹ es -CH₂- u -OCH₂-, A es -N(H)S(O)₂R¹ y R¹, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 como sustancia farmacéuticamente activa.

60

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y/o la terapia de un estado patológico que se alivia mediante el tratamiento con un agonista de adrenoceptor alfa_{1A/1L}.

65

11. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 en combinación con un vehículo terapéuticamente inerte.

ES 2 297 870 T3

12. Una composición farmacéutica según la composición 11 que contiene además un compuesto adicional, útil para la profilaxis y/o la terapia de un estado patológico que se alivia mediante el tratamiento con un agonista de adrenoceptor alfa_{1A/1L}.

5 13. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de medicamentos.

10 14. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y/o la terapia de la incontinencia urinaria, la congestión nasal, el priapismo, la depresión, la ansiedad, la demencia, la senilidad, la enfermedad de Alzheimer, las deficiencias en atención y en cognición y/o los trastornos de ingestión de comida.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65