

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 663**

21 Número de solicitud: 201131263

51 Int. Cl.:

C07D 233/96 (2006.01)

C07D 263/42 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

22.07.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.02.2013

Fecha de la concesión:

06.11.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

18.11.2013

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (100.0%)
Plaza de San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares (Madrid) ES

72 Inventor/es:

MORÓN GALÁN, María;
BURGOS GARCÍA, Carolina;
VAQUERO LÓPEZ, Juan José;
GRIERA MERINO, Mercedes;
DÍEZ MARQUÉS, María Luisa;
RODRÍGUEZ PUYOL, Manuel y
RODRÍGUEZ PUYOL, Diego

74 Agente/Representante:

GUTIÉRREZ DE MESA, José Antonio

54 Título: **DERIVADOS DE 5-AZOLONA COMO INHIBIDORES DE CALPAINA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a compuestos derivados de 4-arilmetileno-1,3-azol-5-ona, con o sin sustituyentes amino en posición R¹, con actividad como inhibidores de calpaina. Estos compuestos poseen la fórmula general I, donde R¹, R², X, Y y W tienen el significado mencionado en la descripción y en las reivindicaciones, sus tautómeros y sus posibles sales. En particular, estos compuestos tienen las fórmulas generales I-A., I-B. y I-C., donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y y Z tienen el significado mencionado en la descripción y en las reivindicaciones, sus tautómeros y sus posibles sales. Los compuestos I tienen aplicación en el tratamiento preventivo o terapéutico de desórdenes relacionadas con niveles elevados de actividad calpaina.

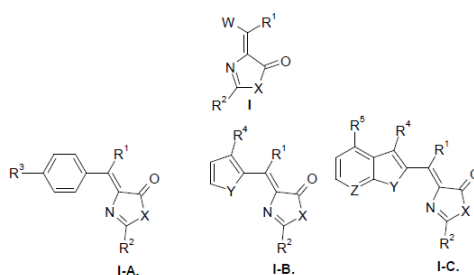


Figura 4

ES 2 395 663 B1

DESCRIPCION

DERIVADOS DE 5-AZOLONA COMO INHIBIDORES DE CALPAINA

SECTOR DE LA TÉCNICA

5

La presente invención se enmarca en el campo de los inhibidores de enzimas con actividad terapéutica, más específicamente de los inhibidores de calpaina.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Las calpainas son una familia de proteasas citosólicas (no lisosomales) neutras calcio-dependientes. Son proteasas con cisteína (“cysteine proteases”) también conocidas como tiolproteasas y son responsables de la proteólisis neutra calcio-dependiente, en virtud de un dominio de unión a calcio (*Curr. Top. Med. Chem.* 2010, 270).¹ Su actividad de tipo papaína dependiente de calcio, no lisosomal y precisando pH neutro las diferencia claramente de las catepsinas. Actualmente se conocen al menos, 15 calpainas, de manera que el último término de la serie fue identificado en 2001. Existen diversa clasificaciones para las calpainas, aunque una muy utilizada se basa en la localización de los enzimas en el organismo, distinguiéndose entre CALPAINAS UBIQUAS (expresadas en todas las células del organismo) y CALPAINAS TEJIDO_ESPECIFICAS, que solamente se expresan en determinados tejidos tales como músculo esquelético, retina, testículo, pulmón, tracto digestivo etc (*Bioorg. Med. Chem.* 2002,1335).²

25

No existe una secuencia única de aminoácidos que sea reconocida por las calpainas, siendo en sustratos proteicos la estructura terciaria más que la primaria la responsable del reconocimiento y corte proteolítico, catalizando estos procesos en una gran variedad de proteínas implicadas en procesos tales como transducción de señales, en la reconstrucción del citoesqueleto, en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis.

30

La actividad de las calpainas *in vivo* se encuentra regulada por las calpastatinas. La deficiente regulación de calpainas por calpastatinas, además de la sobreactivación, que

puede ocurrir al aumentar la concentración intracelular de Ca^{+2} , está asociada a varios desordenes patológicos tales como distrofia muscular, enfermedad renal y envejecimiento,³ desordenes neurológicos tales como Alzheimer, Parkinson, Huntington, enfermedades desmielinizantes (como la esclerosis múltiple) y otras enfermedades degenerativas. Asimismo, el papel de las calpainas y sus inhibidores naturales las calpastatinas en enfermedades renales ha sido demostrado por diversos autores tales como Shi et al.,⁴ Dnyanmote et al.,⁵ Peltier et al.,⁶ Chatterjee et al.⁷ y Kamal et al.⁸

Por estas razones, se postula que los inhibidores de calpaina pueden ser utilizados en el tratamiento de estas enfermedades (US 2010/0216844)⁹ siendo este postulado confirmado por variedad de investigaciones. Es por ello por lo que el interés en el desarrollo de agentes inhibidores de calpaina ha crecido sustancialmente.

La mayoría de los inhibidores de calpaina desarrollados hasta el momento son análogos peptídicos y su mayor limitación para su uso en tepeútica es su falta de selectividad frente a calpainas, relativa a otras tiolproteasas. Además su estructura polar, característica de una estructura peptídica, presenta un perfil farmacocinético poco adecuado. Sin embargo, en fechas más recientes, se ha desarrollado una serie de inhibidores no-peptídicos que parecen poseer una mayor especificidad frente a diversas calpainas. En todos los casos estudiados son *inhibidores reversibles*, que parecen no interaccionar con el centro catalítico de las calpainas, sino que interaccionan con un lugar alostérico, que juega un papel importante en la activación catalítica.¹⁰ Los rasgos estructurales más frecuentes de estos inhibidores es que suelen ser péptidomiméticos con alguna funcionalidad electrófila.¹¹ Entre las estructuras no-peptídicas con una reconocida acción inhibidora de calpainas destacan:

- El ácido aurintricarboxílico **1**, un colorante de estructura quinoide que puede inhibir tanto la actividad inducida por μ -calpaina, como la inducida por *m*-calpaina (calpainas 1 y 2, respectivamente, dos de las calpainas ubicuas más estudiadas) (Fig. A).¹²
- Ácidos α -mercaptoacrílicos,¹³ tales como PD 150606, **2** y PD 151746, **3**, una clase de inhibidores no peptídicos con buena penetración celular y una gran selectividad frente a calpainas, especialmente frente a μ -calpaina. Adicionalmente, el derivado PDI-150606, **2**, ha demostrado su utilidad

preventiva en el caso de daño renal, facilitando además la recuperación del tejido (Fig. A).¹⁴

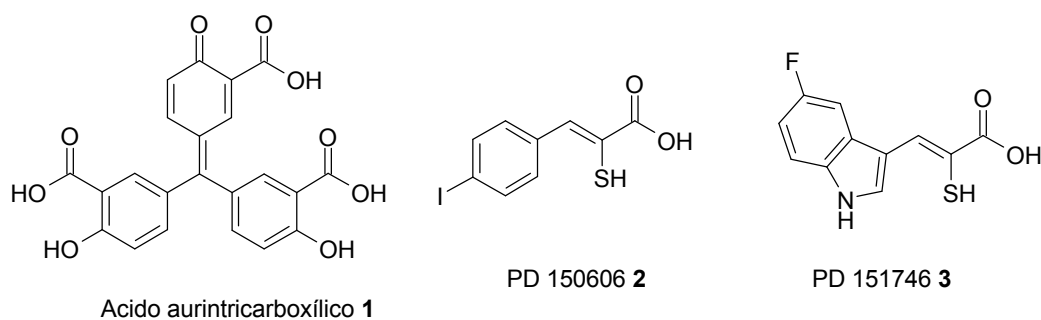


Figura A

- 5
- Derivados de carboxamidas alicíclicas o carbocíclicas, constituidas por derivados del ácido 3-amino-2-oxo-carboxílico, acilados con diferentes ácidos benzoicos **4** (WO 98/25883,¹⁵ WO 99/54293,¹⁶) (Fig. B) o ácidos benzoicos incluidos en una estructura heterocíclica **5**, (WO 98/25899), (Fig. B).¹⁷ Otras carboxamidas que incluyen, en el resto amino derivados de ácidos 2-oxocarboxílicos, acilados con ácidos carboxílicos derivados de estructuras heterocíclicas **6-8**, (WO-99/61423,¹⁸ WO-99/54320,¹⁹ WO-99/54310,²⁰ WO-99/54304,²¹ WO-99/54305,²² *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 2857,²³ *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 205,²⁴ *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 1331,²⁵ (Fig. B)) han sido también descritas como inhibidores de calpaina.
- 10

15

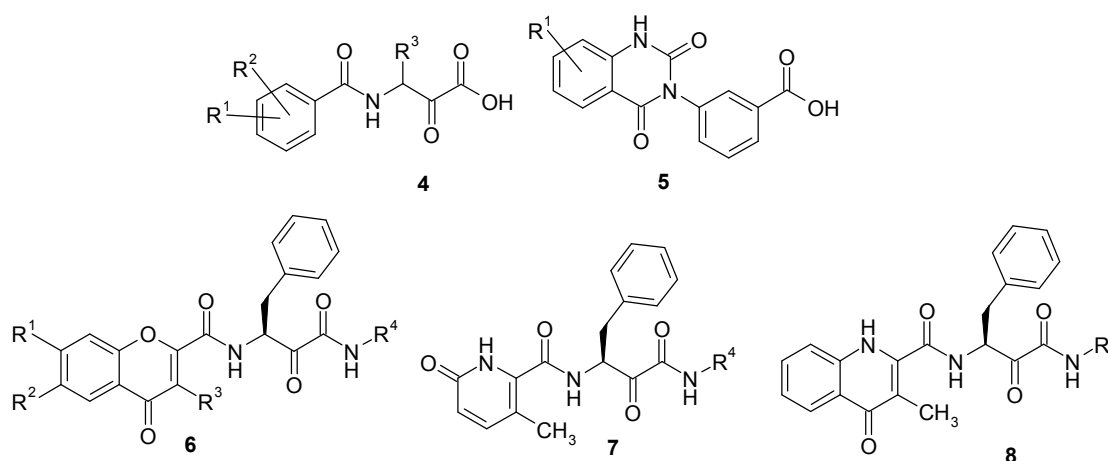


Figura B

- Otros análogos no peptídicos son los derivados de carboxamidas **9**²⁶ (Fig. C), que se caracterizan por poseer una significativa selectividad por μ -calpaina, frente a otras cisteína proteasas, los compuestos **10**, derivados de piridincarboxamidas, unidos mediante diversas posiciones, a un pirazol sustituido, a través del átomo de nitrógeno (WO 2008/080969,²⁷ WO 2009/083581²⁸), o bien a un 1,3-azol a través de las posiciones 2 ó 4 (WO 2010/094755²⁹). Por último también se han descrito como inhibidores de calpains las carboxamidas heterocíclicas **11**, derivadas de sistemas de 4, 5 ó 6 eslabones, incluyendo en el sistema heterocíclico un resto de amida, sulfenamida o sulfonamida (WO 2010/128102³⁰).

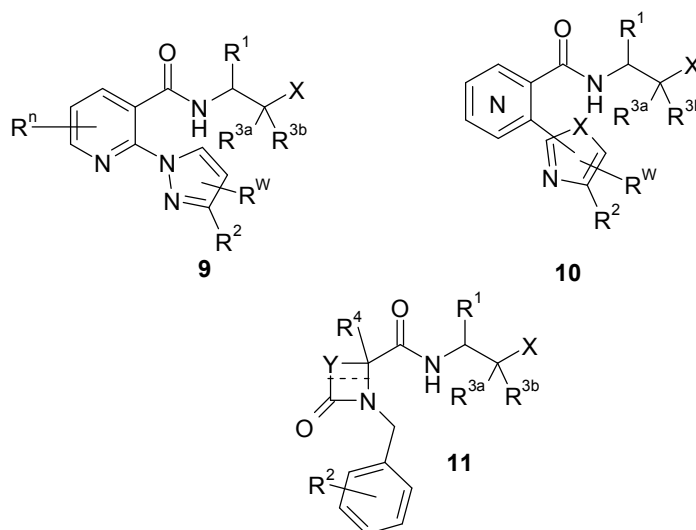


Figura C

- Por otro lado, nuestro grupo ha comunicado recientemente³¹ una nueva síntesis total del alcaloide variolina B, uno de los miembros de una familia de alcaloides aislados de la esponja marina *Kirtpatrickia variolosa*.³² La variolina B se caracteriza por poseer un núcleo de pirrolo[1,2-*c*]pirimidina, con la posición 9, marcadamente electrófila. Este sistema heterocíclico, poco común, podría guardar los requerimientos necesarios para construir a partir de él carboxamidas del tipo denominado genéricamente *híbridos peptido-heterociclo* (WO 2006/064075)³³ y que podrían guardar los requerimientos estructurales necesarios para actuar como inhibidores de calpaina. Los primeros intentos

indicaban que los derivados sencillos del núcleo de pirrolo[1,2-*c*]pirimidina 7-carboxamida, constituidos por una cadena de 2 ó 3 aminoácidos proporcionaban valores pobres de actividad biológica. La extensión de esta investigación a otras aminas no peptídicas nos ha permitido aislar una serie de estructuras, en las que la actividad inhibitoria de calpaina aumenta de manera espectacular y la presencia de cadenas peptídicas no es necesaria para lograr tal actividad biológica. Este hecho incrementa notablemente su potencial utilidad terapéutica como inhibidores enzimáticos. Es de esperar que este tipo de derivados no-peptídicos posean mayor estabilidad metabólica y una farmacocinética más adecuada que los denominados híbridos péptido-heterociclo.

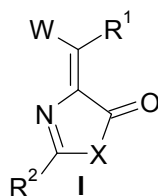
10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos derivados de 4-arilmetilen-1,3-azol-5-ona, con o sin sustituentes amino en posición R¹, con actividad como inhibidores de calpaina.

15

La presente invención se refiere a un compuesto que es caracterizado porque tiene estructura de 1,3-azol-5-ona, con o sin sustituyentes amino en disposición R¹, y de fórmula I,



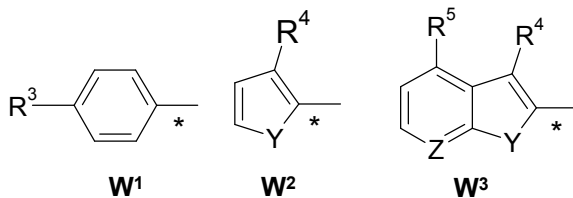
20

En la que:

- El grupo X es oxígeno (O), NH, NR⁶ o N-CH₂-CO₂R⁷ indistintamente, en el que R⁶ está seleccionado entre un grupo alquilo entre 1-4 átomos de carbono, cicloalquilo, bencilo y metoxialquilo, con alquilo entre 1 y 3 átomos de carbono, y R⁷ es un alquilo entre 1 y 2 átomos de carbono,
- El grupo R¹ está independientemente seleccionado entre los grupos
- H
- NHR⁸, en el que R⁸ está seleccionado entre un grupo alquilo entre 1-4 átomos de carbono, cicloalquilo, bencilo y metoxialquilo, con alquilo entre 1 y 3 átomos de carbono,

30

- R^6 y R^8 pueden ser iguales o diferentes,
- El grupo R^2 es hidrógeno (H), metilo ($-CH_3$) o fenilo ($-C_6H_5$),
- W es un radical arílico de fórmula W^1 , W^2 o W^3 ,



5

donde,

- * representa el enlace de unión con la estructura **I**,
- R^3 está seleccionado entre hidrógeno (H), OH y OAc,
- 10 - R^4 es hidrógeno (H) o bromo (Br), indistintamente,
- R^5 está seleccionado entre hidrógeno (H), cloro (Cl) o metoxi (OMe),
- Y está seleccionado entre NH, azufre (S) u oxígeno (O),
- Z está seleccionado entre nitrógeno (N) o CH, indistintamente

15 Son compuestos especialmente preferidos:

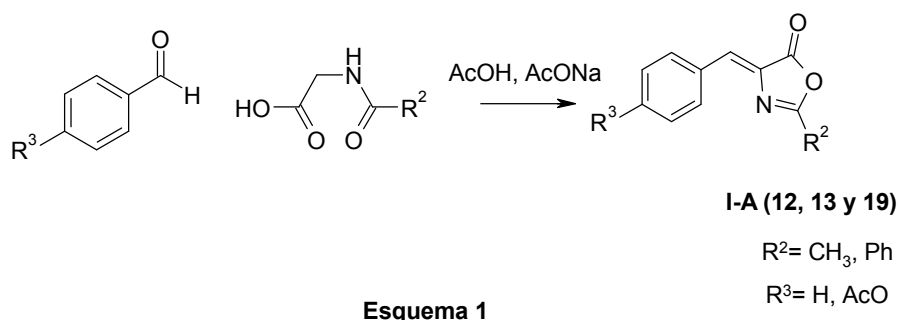
- 4-Benziliden-2-metil-4H-oxazol-5-ona (**12**, descrito),
- Acetato de 4-(2-metil-5-oxo-oxazol-4-ilidenometil)-fenilo (**13**, descrito),
- 5-Benziliden-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**14**, descrito),
- 20 - (4-Benziliden-2 metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (**15**, descrito),
- 5-Benziliden-2,3-dimetil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**16**, descrito),
- 5-(4-Hidroxi-benziliden)-2,3-dimetil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**17**, descrito),
- 5-Benziliden-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**18**),
- 25 - 4-Benziliden-2-fenil-4H-oxazol-5-ona (**19**, descrito),
- 5-Benziliden-2-fenil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (**20**, descrito),
- 2-Metil-5-(1H-pirrol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**21**),
- [2-Metil-5-oxo-4-(1H-pirrol-2-il-metilen)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-acetato de etilo (**22**),
- 30 - 2-Metil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**23**),

- (2-Metil-5-oxo-4-tiofen-2-il-metilen-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (24),
- 5-(3-Bromo-tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (25),
- 3-(2-Metoxi-etil)-2-metil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (26),
- 5 - 2-Fenil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (27),
- 5-Furan-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (28),
- (4-Furan-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (29),
- 4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-4H-oxazol-5-ona (30),
- 10 - 5-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (31),
- [4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidroimidazol-1-il]-acetato de etilo (32),
- [4-(3-Bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihydro-imidazol-1-il]-acetato de etilo (33),
- 15 - 5-(1H-Indol-2-il-metilen)-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (34),
- 5-(3-Bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (35),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (36),
- 20 - 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (37),
- 4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-fenil-4H-oxazol-5-ona (38),
- 5-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (39),
- 5-(3-Bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (40),
- 25 - 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (41),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (42),
- 3-Butil-5-[butilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (43),
- 30 - 5-[(1H-Indol-2-il)-isopropilamino-metilen]-3-isopropil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (44),

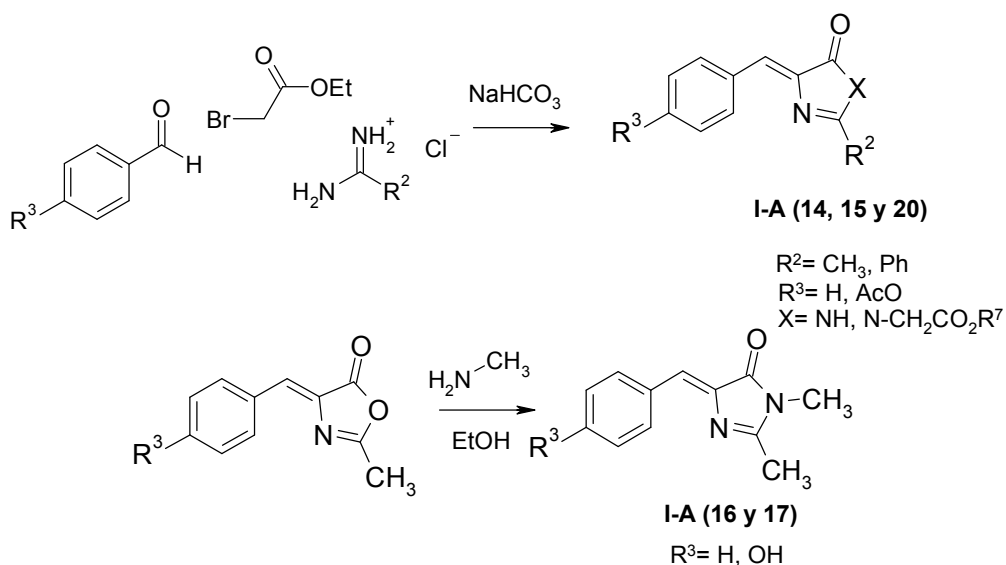
- 3-Benzil-5-[benzilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (45),
- 3-Ciclohexil-5-[ciclohexilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (46),
- 5 - 3-(2-Metoxietil)-5-[(2-metoxietilamino)-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (47),
- 3-Isopropil-5-[isopropilamino-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (48),
- 3-Benzil-5-[benzilamino-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (49)
- 10 - 3-Ciclohexil-5-[ciclohexilamino-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (50),
- 5-[(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-(2-metoxi-etilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (51),
- 15 - 3-(2-Metoxi-etil)-5-[(2-metoxi-etilamino)-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (52),
- 5-[(3-Bromo-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-(2-metoxi-etilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (53),
- 5-Benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (54),
- 20 - (4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (55),
- 5-(3-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (56)
- 5-(3-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (57) y cualquiera de sus isómeros.
- 25

La síntesis de los compuestos de fórmula general **I** de la presente invención y de los materiales de partida para prepararlos se han llevado a cabo por métodos análogos a los descritos en manuales estándar de química orgánica, tales como Houben-Weyl, “*Methoden der Organischen Chemie*” Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March “*Advanced Organic Chemistry*”, 5th Edition, Wiley & Sons y las referencias ahí citadas. En particular, los compuestos de fórmula general **I-A.**, **I-B.** y **I-C.**, se preparan mediante los métodos descritos a continuación y/o en la parte experimental.

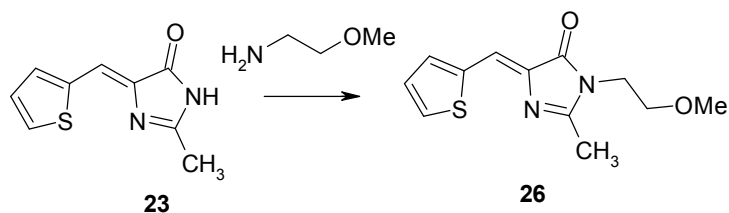
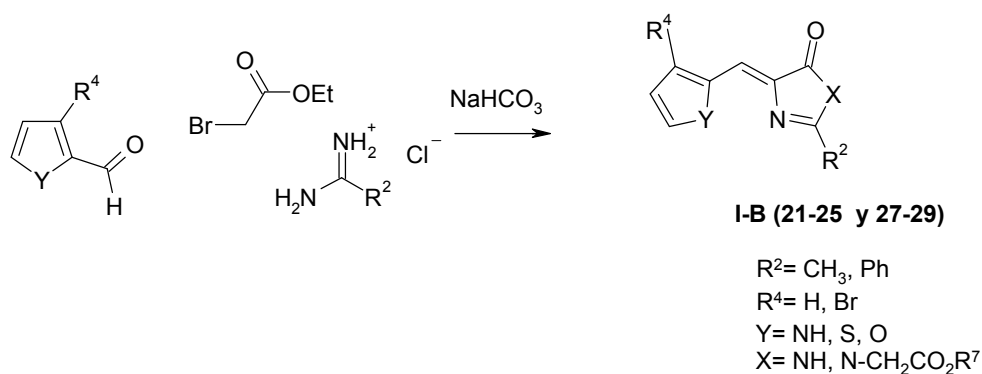
Como ejemplo ilustrativo, aunque no limitante, los compuestos de fórmula general **I-A.**, con $R^1 = H$, $R^2 = CH_3, Ph$, $R^3 = H, AcO$, $X = O$ se han preparado según los métodos descritos en la bibliografía,³⁴ a partir del aldehído correspondiente, acetilglicina o ácido hipúrico, en una mezcla de anhídrido acético/acetato sódico y/o según los métodos que se indican a continuación y descritos en la parte experimental (compuestos **12**, **13** y **19**).



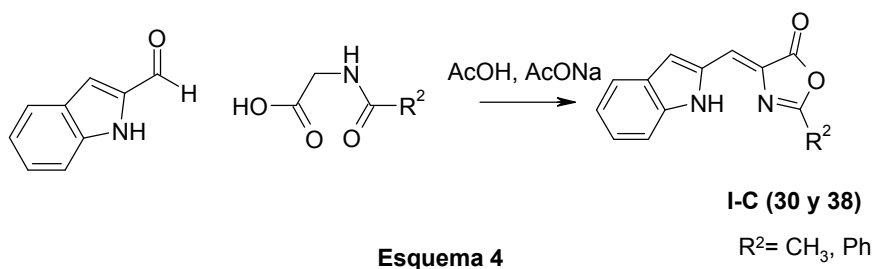
Los compuestos de fórmula general **I-A.**, con $R^1 = H$, $R^2 = CH_3, Ph$, $R^3 = H, AcO$, OH , $X = NH, NR^6, N-CH_2-CO_2R^7$, se han preparado según los métodos descritos en la bibliografía, a partir del aldehído correspondiente, clorhidrato de acetamidina o benzamidina y bromoacetato de etilo, utilizando tolueno o sec-butanol como disolventes y $NaHCO_3$ como base (compuestos **14**, **15** y **20**), mientras que los compuestos **16** y **17**, se han preparado por apertura y reciclación de la correspondiente oxazol-5-ona, en presencia de una amina.



Del mismo modo, los compuestos de fórmula general **I-B.**, con $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, Ph, $R^4 = H$, Br, $Y = NH$, S, O, $X = NH$, $N-CH_2-CO_2R^7$ se han preparado según los métodos descritos en la bibliografía, a partir del aldehído correspondiente, clorhidrato de acetamidina o benzamidina y bromoacetato de etilo, utilizando tolueno o sec-butanol como disolventes y $NaHCO_3$ como base (compuestos **21-25** y **27-9**), mientras que el compuesto **26**, se ha preparado por apertura y reciclación del compuesto **23**, en presencia de 2-metoxietilamina.

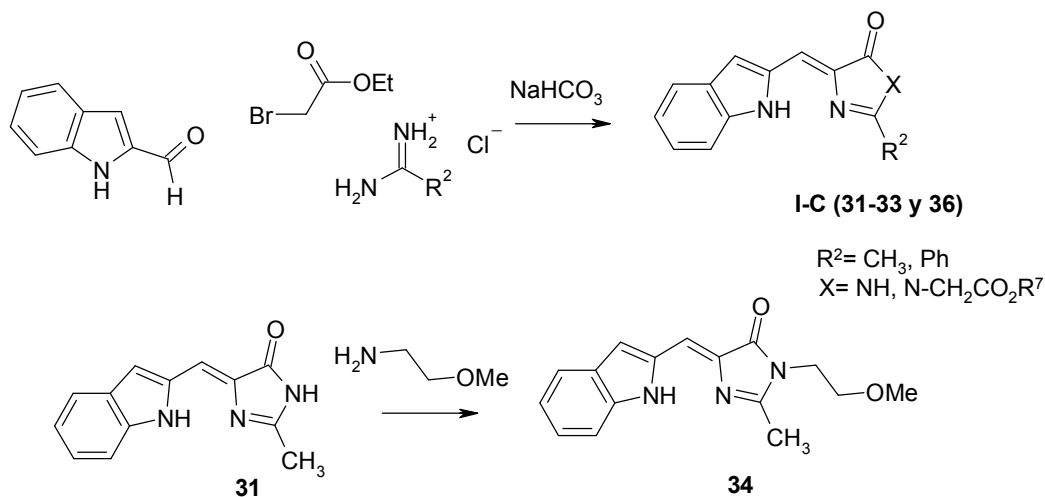


Los compuestos de fórmula general **I-C.**, con $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, Ph, $R^4 = H$, $R^5 = H$, $X = O$, $Z = CH$ se han preparado a partir del aldehído correspondiente, acetilglicina o ácido hipúrico, en una mezcla de anhídrido acético/acetato sódico y/o según los métodos que se indican a continuación y descritos en la parte experimental (compuestos **30** y **38**).



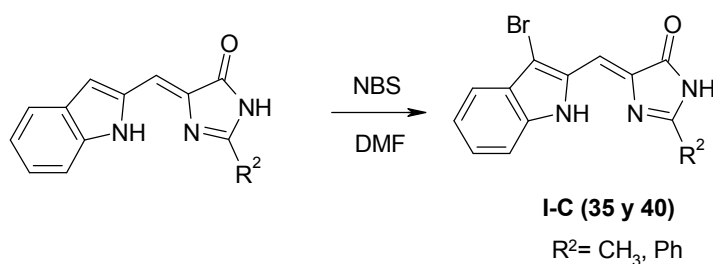
15

Los compuestos de fórmula general **I-C.**, con $R^1 = H$, $R^2 = CH_3, Ph$, $R^4 = H, Br$, $R^5 = H$, $X = NH, N-CH_2-CO_2R^7$, $Z = CH$, se han preparado a partir del aldehído correspondiente, clorhidrato de acetamidina o benzamidina y bromoacetato de etilo, utilizando tolueno o sec-butanol como disolventes y $NaHCO_3$ como base (compuestos **30-33** y **39**), mientras que el compuestos **34**, se ha preparado por apertura y reciclación del compuesto **31**, en presencia de 2-metoxietilamina.



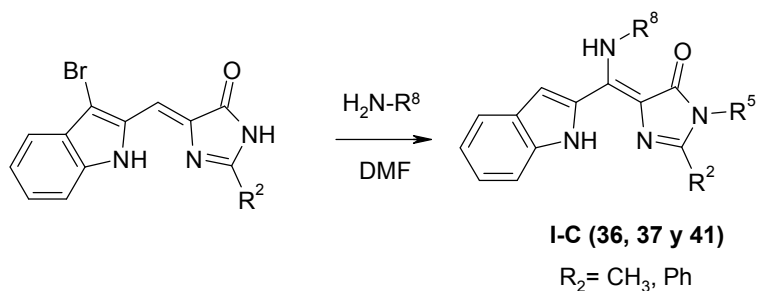
Esquema 5

Los compuestos de fórmula general **I-C.**, con $R^1 = H$, $R^2 = CH_3, Ph$, $R^4 = Br$, $X = NH$, $Z = CH$, se han preparado por bromación del precursor correspondiente, en presencia de *N*-bromosuccinimida y DMF como disolvente (compuestos **35** y **40**).



Esquema 6

Los compuestos de fórmula general **I-C.**, con $R^1 = NHR^8$, $R^2 = CH_3, Ph$, $R^4 = H$, $X = NH, NR^5$, $Z = CH$, se han preparado a partir del precursor correspondiente, con $R^4 = Br$, en presencia de una amina (compuestos **36**, **37** y **41**) (Esquema 7)

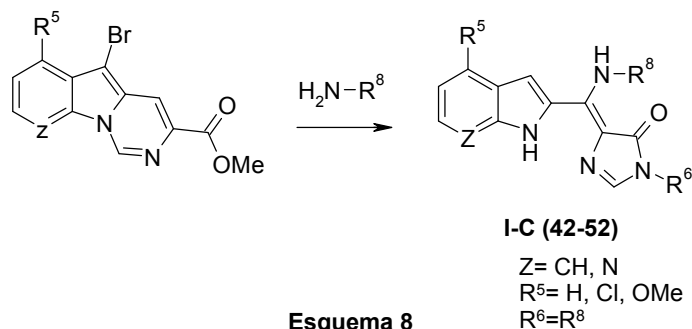


Esquema 7

Los compuestos de fórmula general **I-C.**, con R¹ = NHR⁸, R² = CH₃, Ph, R⁴ = H, X = NH, NR⁶, Z = CH, NH se han preparado por apertura, con aminas de los derivados

5 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo, 5-bromo-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- *c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-4-cloro-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- *c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo y 5-bromo-4-metoxi-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- *c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo compuestos conocidos y descritos en *Org. Lett.* **2000**, 2, 3253–3256 y *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5607,^{31, 35} (compuestos

10 **42-52**), mientras que **53** se ha preparado por bromación de su precursor con R⁴ = H. (Esquema 8)

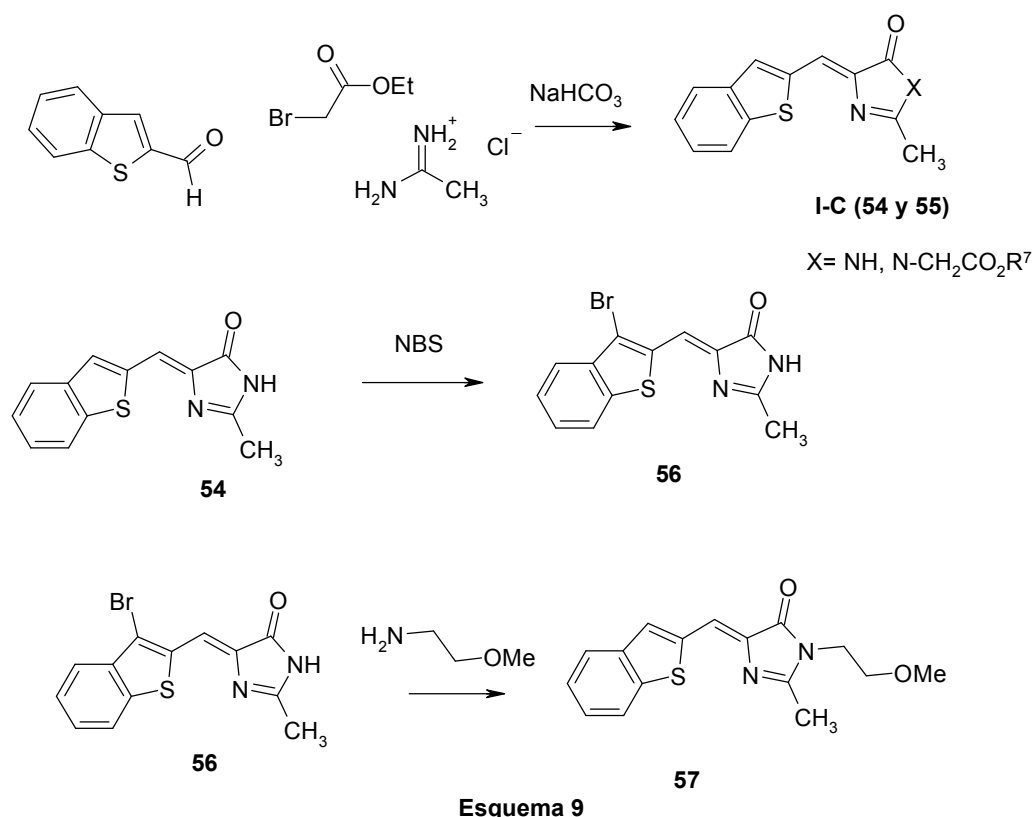


Esquema 8

Por último los compuestos de fórmula general **I-C.**, con R¹ = H, R² = CH₃, R⁴ = H,

15 X = NH, N-CH₂-CO₂R⁷, Y = S, Z = CH, se han preparado según los métodos descritos en la bibliografía, a partir del aldehído correspondiente, clorhidrato de acetamida y bromoacetato de etilo, utilizando dioxano como disolvente y NaHCO₃ como base (compuestos **53** y **54**), mientras que el compuesto **56**, se ha preparado por bromación de su precursor con R⁴ = H y **57** se ha preparado por apertura y reciclación del compuesto

20 **56**, en presencia de 2-metoxietilamina.

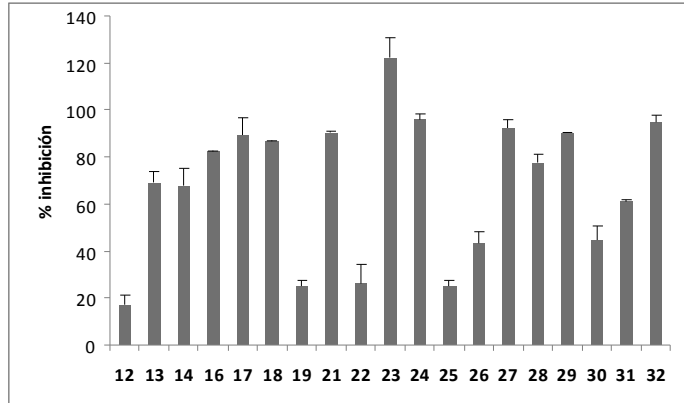


Una característica esencial de los compuestos de la presente invención es que son inhibidores de calpaina. Como ya se ha mencionado, existen diversa isoformas de calpaina, aunque son de estructuras muy similares y por lo que se conoce, comparten mecanismos de acción semejantes.³³ De esta forma, cuando en la presente invención mencionemos a la calpaina, haremos referencia a todas las isoformas (o isoenzimas) que están incluidas en la definición de calpaina. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula **I-A.**, **I-B.** o **I-C.** como inhibidores de calpaina.

Para evaluar la actividad de los distintos inhibidores, se realizó un ensayo de lisis de un sustrato fluorescente conteniendo dos puentes disulfuro, Suc-Leu-Tyr-AMC (Calpain Substrate II, fluorogenic, Calbiochem, Ref: 208731, Darmstad, Alemania), de forma que la actividad enzimática es proporcional a la señal fluorescente. Los resultados más relevantes se muestran en las Tablas 1 y 2 y en las Figuras 1 y 2. Las Tablas y Figuras recogen el porcentaje de inhibición de la actividad, que se expresa en comparación con el de la calpeptina, considerando esta como el 100 %.

Tabla 1 y Figura 1. Resultados representativos de inhibición de calpaina de compuestos objeto de esta invención: **Compuestos 12-32**

Compuesto	% Inhibición
12	17
13	69,2
14	67,7
16	82,4
17	89,4
18	86,8
19	25,1
21	90,2
22	2,6
23	122
24	96,2
25	24,9
26	43,7
27	92,6
28	77,4
29	90,4
30	44,9
31	61
32	94,5

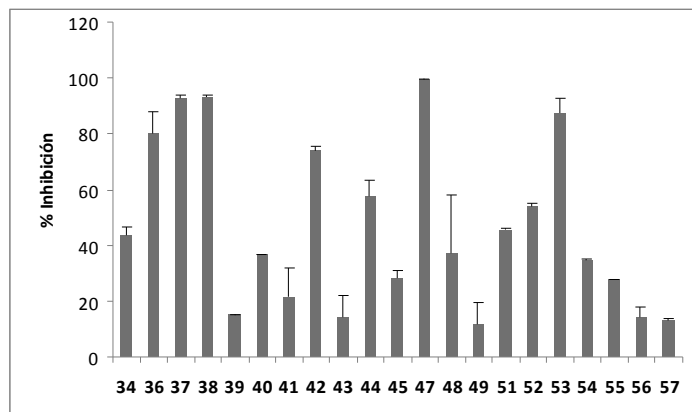


5

10

15 **Tabla 2 y Figura 2.** Resultados representativos de inhibición de calpaina de compuestos objeto de esta invención: **Compuestos 34-57**

Compuesto	% Inhibición
34	43,3
36	80,4
37	93
38	93,3
39	15,3
40	36,8
41	21,5
42	73,7
43	14
44	57,8
45	28,2
47	99,4
48	37,2
49	11,7
51	45,8
52	54,2
53	87,7
54	34,8
55	27,6
56	14,4
57	13



20

25

Algunos de los compuestos representados en las Tablas 1 y 2 y en las Figuras 1 y 2 son inhibidores muy potentes de calpaina (ver por ejemplo los compuestos **21**, **23**, **24** y **32** en Tabla 1 y Figura 1, y **38** y **47** en Tabla 2 y Figura 2) y pueden ser útiles en el diseño de compuestos con aplicaciones terapéuticas. Debido a que se ha encontrado que la sobreactivación de calpaina está asociada a varios desordenes patológicos tales como distrofia muscular, enfermedad renal y envejecimiento, desordenes neurológicos tales como Alzheimer, Parkinson, Huntington, enfermedades desmielinizantes (como la esclerosis múltiple) y otras enfermedades degenerativas, un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula **I-A.**, **I-B.** o **I-C.** para el tratamiento o prevención de este tipo de procesos.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La tabla 1 y la figura 1 muestran algunos de los resultados representativos de inhibición de calpaina de los compuestos **12-32**, objeto de esta invención.

La tabla 2 y la figura 2 muestran algunos de los resultados representativos de inhibición de calpaina de los compuestos **34-57**, objeto de esta invención.

La figura 3 muestra los resultados del estudio de los compuestos de fórmula **I-A.**, **I-B.** o **I-C.**, objeto de la presente invención y su actividad biológica como inhibidores de calpaina.

La figura 4 muestra la estructura general de los derivados de 5-azolona, inhibidores de calpaina, objeto de esta invención.

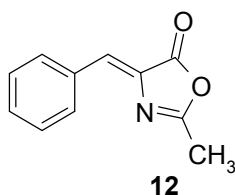
MODO DE REALIZACIÓN

Como ejemplos ilustrativos, aunque no limitantes, se indican los procedimientos experimentales, datos espectroscópicos y analíticos de algunos derivados de 5-azolona así como ensayos de la actividad biológica de los mismos.

Ejemplo 1

Síntesis de 4-benziliden-2-metil-4H-oxazol-5-ona (12)³⁶

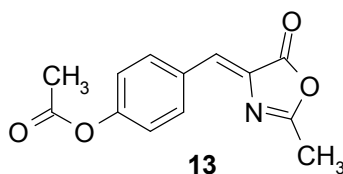
A una disolución de benzaldehído (0.12 mL, 1.15 mmol) en anhídrido acético (0.78 mL), se le añade acetato sódico (NaOAc, 90 mg, 1.1 mmol) y *N*-acetilglicina (117 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 min, se adiciona agua (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, precipitando un sólido que se filtra y lava con EtOH, obteniéndose **12** como un sólido amarillo (103 mg, 55%); p.f. 163-165 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 8.05 (m, 2H) ppm.



10 Ejemplo 2

Síntesis del acetato de 4-(2-metil-5-oxo-oxazol-4-ilidenometil)-fenilo (13**)³⁷**

A una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (140 mg, 1.15 mmol) en anhídrido acético (0.78 mL), se le añade acetato sódico (NaOAc, 90 mg, 1.1 mmol) y *N*-acetilglicina (117 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 min, se adiciona agua (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, precipitando un sólido que se filtra y lava con EtOH, obteniéndose **13** como un sólido amarillo (98 mg, 40%); p.f. 134-135 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.18 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=8.9 Hz, 2H) ppm.



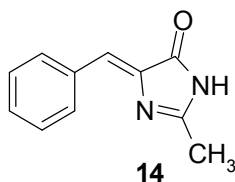
20

Ejemplo 3

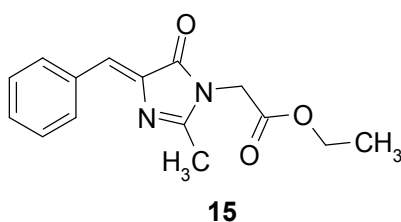
Síntesis de 5- benziliden-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (14**)³⁸ y (4-benziliden-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (**15**)³⁹**

A una disolución de benzaldehído (0.1 mL, 1 mmol) en tolueno (1.5 mL), se le añaden sucesivamente NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamida (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 115

°C durante 1 h. El sólido formado se filtra y se lava con acetato de etilo. Los líquidos de filtrado se concentran a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **14** y (56 mg, 30%) **15** (109 mg, 40 %). 5- Benziliden-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (**14**): Sólido amarillo; p.f.: 178-179 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 8.11 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 9.07 (sa, 1H) ppm.



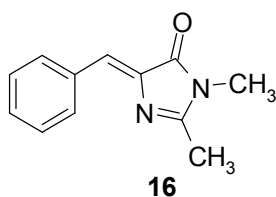
(4-Benziliden-2 metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (**15**): p.f. 126-128 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 8.12 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H) ppm.



Ejemplo 4

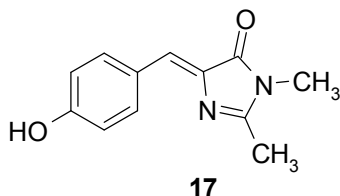
Síntesis de 5-benziliden-2,3-dimetil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (16**)⁴⁰**

A una disolución de 4-benziliden-2-metil-4H-oxazol-5-ona **12** (187 mg, 1 mmol) en EtOH (3.7 mL), se le añade K₂CO₃ (359 mg, 2.6 mmol) y metilamina (0.5 mL, 15 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/ AcOEt (7:3), obteniéndose **16** (26 mg, 13%). Sólido marrón claro; p.f.: 101-103 °C ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 8.10 (d, *J*=7.6 Hz, 2H) ppm.

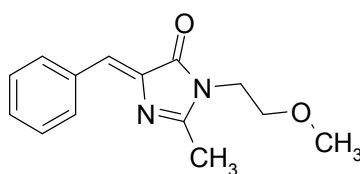


Ejemplo 5**Síntesis de 5-(4-hidroxi-benzilideno)-2,3-dimetil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (17)**⁴⁰

A una disolución del acetato de 4-(2-metil-5-oxo-oxazol-4-ilidenometil)-fenilo **13** (245 mg, 1 mmol) en EtOH (3.7 mL), se le añade K₂CO₃ (359 mg, 2.6 mmol) y metilamina (0.5 mL, 15 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/ AcOEt (7:3), obteniéndose **17** (71 mg, 33%). Sólido amarillo; p.f.: 218 °C (descomp); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.05 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5, 2H) ppm.

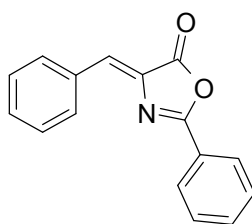
Ejemplo 6**Síntesis de 5-Benziliden-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (18)**

A una disolución del ácido α-acetamidocinnámico en DMF anhidra (3.5 mL) y en atmósfera de argón, se le añaden secuencialmente 2-metoxietilamina (0.06 mL, 1.2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 162 mg, 1.2 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 0.2 mL, 1.2 mmol), Et₃N (0.41 mL, 3 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C durante una noche. Posteriormente, se añade tamiz molecular y la mezcla se calienta a 150 °C durante 8 h. Concluida la reacción se filtra el tamiz molecular y se elimina el disolvente a vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente AcOEt, obteniéndose **18** (178 mg, 73%). Aceite; IR (NaCl): ν = 3408, 2893, 1713, 1645, 1576 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), ppm; ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ = 15.9, 40.9, 59.0, 70.5, 127.0, 128.6, 129.9, 132.0, 134.1, 138.5, 163.3, 170.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C₁₄H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺: 245.1290. Encontrado: 245.1280.

**18**Ejemplo 7**Síntesis de 4-benziliden-2-fenil-4H-oxazol-5-ona (19)**³⁶

5 A una disolución de benzaldehído (0.12 mL, 1.15 mmol) en anhídrido acético (0.78 mL), se le añade acetato sódico (NaOAc, 90 mg, 1.1 mmol) y ácido hipúrico (179 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h, se adiciona agua (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, precipitando un sólido que se filtra y lava con EtOH, obteniéndose **19** como un sólido anaranjado (99.6

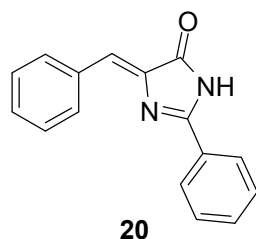
10 mg, 40%); p.f.: 165-167 °C; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.21 (m, 2H) ppm.

**19**15 Ejemplo 8**Síntesis de 5-benziliden-2-fenil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (20)**³⁸

Una disolución de yoduro potásico (399 mg, 2.4 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol) en sec-butanol (0.5 mL) se calienta a reflujo durante 1 h, seguidamente se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y posteriormente se le

20 añade, sucesivamente, benzaldehído (0.1 mL, 1 mmol), NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de benzamidina (241 mg, 1.54 mmol) y sec-butanol (1.5 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. El precipitado formado se filtra y lava con H₂O y EtOH, obteniéndose **20** como un sólido amarillo (69 mg, 26%); p.f.: 270-272 °C;

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ = 7.02 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 8.18 (m, 2H), 8.30 (m, 2H) ppm.



Ejemplo 9

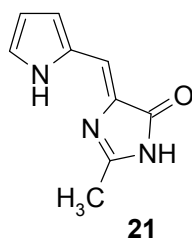
Síntesis de 2-metil-5-(1H-pirrol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**21**) y

5 [2-metil-5-oxo-4-(1H-pirrol-2-il-metilen)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-acetato de etilo (**22**)

A una disolución de pirrol-2-carboxaldehído (95 mg, 1 mmol) en tolueno (1.5 mL), se le añaden sucesivamente NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamida (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La

10 mezcla se calienta a 108 °C durante 5 h. El sólido formado se filtra y se lava con AcOEt. Los líquidos de filtrado se concentran a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt, obteniéndose **21** y (56 mg, 32%) y **22** (39 mg, 15%). 2-metil-5-(1H-pirrol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona **21**: Sólido amarillo; p.f.: 199-200°C; IR (KBr): $\nu = 3084, 2345, 1689, 1626, 1111$

15 cm^{-1} ; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.33$ (s, 3H), 6.28 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 10.30 (sa, 1H), 11.04 (sa, 1H) ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.2, 111.1, 117.8, 119.0, 125.5, 129.2, 134.1, 156.9, 172.3$ ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para C₉H₁₀N₃O [M+H]⁺: 176.0824. Encontrado: 176.0824.

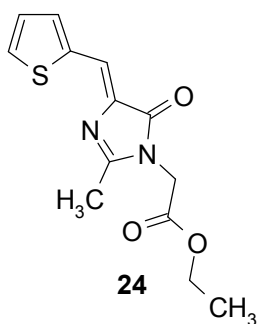


20

[2-Metil-5-oxo-4-(1H-pirrol-2-il-metilen)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-acetato de etilo **22**: Sólido ocre; p.f.: 113-114°C; IR (NaCl): $\nu = 3342, 2918, 2367, 1731, 1339$ cm^{-1} ; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 1.25$ (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 12.92

25

(2-Metil-5-oxo-4-tiofen-2-il-metilen-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo **24**:
 Solido ocre; p.f.:129-130 °C; IR (NaCl): $\nu = 2982, 1717, 1645, 1415, 1207 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -
 RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26 \text{ (t, } J = 7.3 \text{ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.21 (q, } J = 7.3 \text{ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.08 (dd, } J = 5.1, 3.7 \text{ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.50 (d, } J = 3.7 \text{ Hz, 1H), 7.59 (d, } J = 5.1 \text{ Hz, 1H) ppm; }^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 15.6, 41.4, 62.0, 121.5, 127.5, 133.6, 134.4, 135.7, 137.5, 160.2, 167.5, 169.2 \text{ ppm}$; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$: 279.0803. Encontrado: 279.0808.

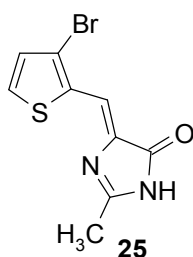


15

Ejemplo 11

Síntesis de 5-(3-bromo-tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (25)

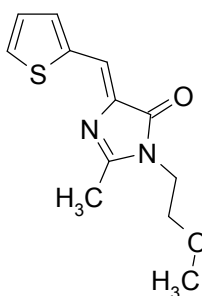
A una disolución de 3-bromotiofeno-2-carboxaldedido (191 mg, 1 mmol) en dioxano (1.5 mL), se le añaden sucesivamente NaHCO_3 (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamidina (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 108 °C durante 5 h. El sólido formado se filtra y se lava, sucesivamente, con H_2O , CH_2Cl_2 y hexano obteniéndose **25** como un sólido anaranjado (85 mg, 31%); p.f.: 255 °C (descomp); IR (KBr): $\nu = 3089, 1718, 1638, 1419, 1225 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.23 \text{ (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.23 (d, } J = 5.1 \text{ Hz, 1H), 7.93 (d, } J = 5.1 \text{ Hz, 1H) ppm; }^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 15.8, 113.4, 116.2, 129.7, 131.7, 133.6, 138.8, 163.6, 170.3 \text{ ppm}$; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8^{79}\text{BrN}_2\text{OS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 272.9514. Encontrado: 272.9510.



30

Ejemplo 12**Síntesis de 3-(2-metoxi-etil)-2-metil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (26)**

En un tubo sellado se calienta a 100 °C una mezcla constituida por **23** (192 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20.1 mL) durante 9 h. Transcurrido el tiempo de reacción se concentra a vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **26** (135 mg, 54 %). Aceite naranja; IR (NaCl): $\nu = 3397, 2979, 1705, 1640, 1404 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.40 \text{ (s, 3H)}, 3.28 \text{ (s, 3H)}, 3.50 \text{ (t, } J = 5.1 \text{ Hz, 2H)}, 3.74 \text{ (t, } J = 5.1 \text{ Hz, 2H)}, 7.07 \text{ (dd, } J = 4.9, 3.6 \text{ Hz, 1H)}, 7.30 \text{ (s, 1H)}, 7.48 \text{ (d, } J = 3.6 \text{ Hz, 1H)}, 7.58 \text{ (d, } J = 4.9 \text{ Hz, 1H)}$ ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.0, 41.0, 59.0, 70.5, 120.5, 127.5, 133.2, 134.0, 136.3, 137.7, 162.3, 169.9$ ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para C₁₂H₁₅N₂O₂S [M+H]⁺: 251.0854. Encontrado: 251.0857.



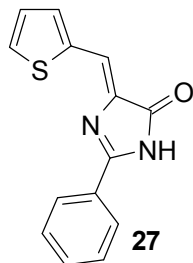
15

26Ejemplo 13**Síntesis de 2-fenil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (27)**

Una disolución de yoduro potásico (399 mg, 2.4 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol) en sec-butanol (0.5 mL) se calienta a reflujo durante 1 h, seguidamente se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y posteriormente se le añade, sucesivamente, tiofeno-2-carboxaldehído (112 mg, 1 mmol), NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de benzamidina (241 mg, 1.54 mmol) y sec-butanol (1.5 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. El precipitado formado se filtra y lava con H₂O y EtOH, obteniéndose **27** como un sólido amarillo (250 mg, 98%); p.f.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 3425, 2986, 2344, 1698, 1635, 1420 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.18 \text{ (dd, } J = 5.1, 3.6 \text{ Hz, 1H)}, 7.38 \text{ (s, 1H)}, 7.59 \text{ (m, 3H)}, 7.72 \text{ (d, } J = 3.6 \text{ Hz, 1H)}, 7.91 \text{ (d, } J = 5.1 \text{ Hz, 1H)}, 8.14 \text{ (dd, } J = 7.6, 1.3 \text{ Hz, 2H)}, 12.06 \text{ (sa, 1H)}$ ppm; ¹³C-

25

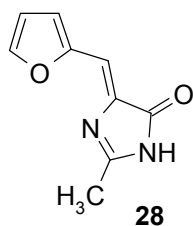
RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 119.0, 126.7, 127.2, 127.4, 128.5, 131.9, 134.2, 134.4, 137.4, 137.5, 158.6, 170.6 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $C_{14}H_{11}N_2O$ S $[M+H]^+$: 255.0592. Encontrado: 255.0590.



5 Ejemplo 14

Síntesis de 5-furan-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (28)³⁸ y (4-furan-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (29)

A una disolución de furano-2-carboxaldehído (96 mg, 1 mmol) en tolueno (1.5 mL), se le añaden sucesivamente $NaHCO_3$ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamidina (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 108 °C durante 1.5 h. El sólido formado se filtra y se lava con AcOEt. Los líquidos de filtrado se concentran a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **28** (30 mg, 17%) y **29** (55 mg, 21 %). 5-Furan-2-ilmetilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona **28**: Sólido ocre; p.f.: 185 °C (descomp); 1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6): δ = 2.28 (s, 3H), 6.64 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 10.18 (sa, 1H) ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $C_9H_9N_2O_2$ $[M+H]^+$: 177.0664. Encontrado: 177.0664.



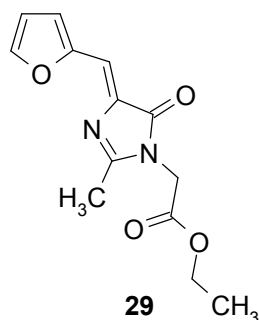
20

(4-Furan-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo **29**: Sólido ocre; p.f.: 115-116 °C; IR (NaCl): ν = 3415, 2982, 1747, 1647, 1563, 1469 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.62 (s, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1, 15.6, 41.4, 62.1, 113.1, 114.9, 119.1, 135.1, 146.3,

25

150.7, 160.9, 167.4, 169.5 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C₁₃H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺: 263.1032. Encontrado: 263.1031.

5



10 Ejemplo 15

Síntesis de 4-(1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-4H-oxazol-5-ona (**30**)

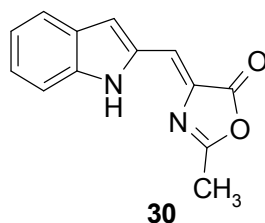
A una disolución de indol-2-carboxaldehído (145 mg, 1.15 mmol) en anhídrido acético (0.78 mL), se le añaden sucesivamente acetato sódico (NaOAc, 90 mg, 1.1 mmol) y *N*-acetilglicina (117 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 min, se adiciona agua (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, precipitando un sólido que se filtra y purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/ AcOEt (8:2), obteniéndose **30** como un sólido anaranjado (174 mg, 77%); p.f.: 180-182 °C; IR (NaCl): $\nu = 3390, 2390, 1773, 1654, 1112 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.16 (at, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 10.38 (sa, 1H) ppm;

15

20

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.6, 111.6, 113.3, 120.7, 120.9, 122.1, 125.9, 127.8, 129.6, 132.9, 139.1, 164.5, 166.7$ ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C₁₃H₁₂N₃O [M+H]⁺: 227.0821. Encontrado: 227.0819.

25

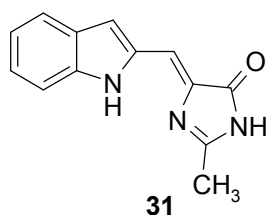


30

Ejemplo 16**Síntesis de 5-(1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (31) e [4-(1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidroimidazol-1-il]-acetato de etilo (32)**

A una disolución de indol-2-carboxaldehído (145 mg, 1 mmol) en tolueno (1.5 mL), se le añaden sucesivamente NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamidina (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 108 °C durante 1 h. El sólido formado se filtra y se lava con AcOEt. Los líquidos de filtrado se concentran a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **31** (157 mg, 70%) y **32** (31 mg, 10%).

5-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona **31**: Sólido anaranjado; p.f.: 249-250 °C; IR (KBr): $\nu = 3322, 3146, 2375, 1717, 1633, 1226 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 2.40$ (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.04 (at, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (at, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 10.27 (sa, 1H), 11.28 (sa, 1H) ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 16.2, 111.0, 112.4, 114.9, 120.6, 121.9, 125.0, 128.9, 135.1, 139.1, 139.5, 162.0, 170.7 \text{ ppm}$. HRMS (APCI-TOF) *m/z* Calculado para C₁₃H₁₂N₃O [M+H]⁺: 226.0980. Encontrado: 226.0979.

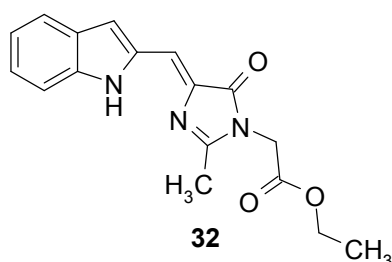


20

[4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidroimidazol-1-il]-acetato de etilo **32**: Sólido anaranjado; p.f.: 124-126 °C; IR (NaCl): $\nu = 3354, 2983, 2343, 1748, 1711, 1641, 1214 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 1.25$ (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (at, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 11.08 (sa, 1H) ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 14.3, 15.4, 41.9, 62.3, 112.1, 112.7, 116.8, 120.9, 122.3, 125.5, 129.0, 135.0, 137.4, 139.9, 162.2, 168.8, 169.2 \text{ ppm}$; HRMS (APCI-TOF) *m/z*

25

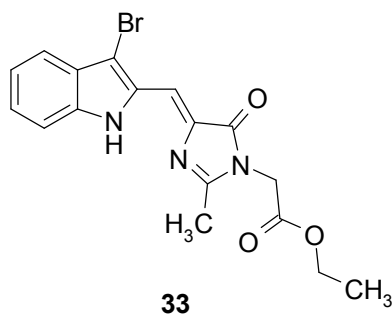
Calculado para $C_{17}H_{18}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 312.1348. Encontrado: 312.1345.



5 Ejemplo 17

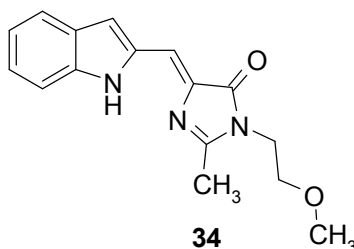
Síntesis de 4-(3-bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-acetato de etilo (**33**)

A una disolución de 3-bromoindol-2-carboxaldehído (224 mg, 1 mmol) en tolueno (1.5 mL), se le añaden sucesivamente $NaHCO_3$ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamida (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 108 °C durante 1 h. El sólido formado se filtra y se lava con AcOEt. Los líquidos de filtrado se concentran a sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **33** como un sólido ocre (78 mg, 20%); p.f.: 170-171 °C; IR (KBr): $\nu = 3339, 2926, 2344, 1748, 1714, 1640, 1212 \text{ cm}^{-1}$; 1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.18 (at, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (at, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 11.37 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (50 MHz, Acetona- d_6): $\delta = 14.3, 15.6, 42.0, 62.3, 100.0, 112.6, 113.3, 120.2, 121.9, 126.7, 127.9, 129.5, 131.9, 132.5, 138.6, 163.7, 168.6$ ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $C_{17}H_{17}^{79}Br N_3O_3$ $[M+H]^+$: 390.0453. Encontrado: 390.0443.

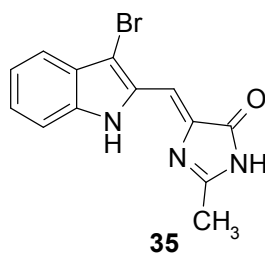


Ejemplo 18**Síntesis de 5-(1H-indol-2-ilmetilen)-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (34)**

En un tubo sellado se calienta a 100 °C una mezcla constituida por **31** (225 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20 mL) durante 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se concentra a vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **34** (45 mg, 16%). Aceite ocre; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.07 (at, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.25 (at, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 10.79 (sa, 1H) ppm.

Ejemplo 19**Síntesis de 5-(3-bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (35)**

A una disolución de **31** (225 mg, 1 mmol) en una mezcla de DMF (7 mL) y CH₂Cl₂ (14 mL) se le añade *N*-bromosuccinimida (NBS, 196 mg, 1.1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Una vez terminada la reacción, el precipitado formado se filtra y lava sucesivamente con CH₂Cl₂ y H₂O, obteniéndose **35** como un sólido anaranjado (270 mg, 89%); p.f.: 245 °C (descomp); IR (KBr): ν = 3338, 3059, 1710, 1634, 1215 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ = 2.36 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (ta, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (at, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 10.39 (sa, 1H), 11.35 (sa, 1H) ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO- *d*₆): δ = 15.7, 97.7, 109.1, 112.7, 118.3, 120.4, 124.9, 129.9, 130.5, 137.1, 138.8, 163.2, 170.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C₁₃H₁₁⁷⁹Br N₃O [M+H]⁺: 304.0085. Encontrado: 304.0089.

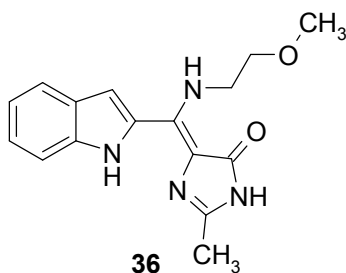


Ejemplo 20

Síntesis de 5-[(1H-indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (**36**) y 5-[(1H-indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (**37**)

Una mezcla constituida por **35** (304 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 3 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se concentra a vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente AcOEt, obteniéndose **36** (173 mg, 58%) y **37** (21 mg, 6%).

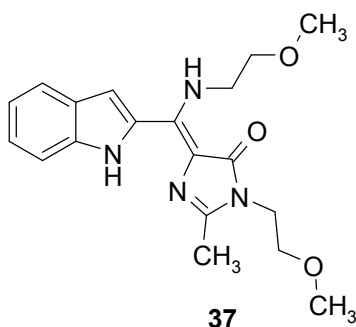
5-[(1H-indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona **36**: Solido anaranjado; p.f.: 233-235 °C; IR (NaCl): $\nu = 3342, 2917, 2368, 1651, 1599, 1259 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.34 \text{ (s, 3H)}, 3.47 \text{ (s, 3H)}, 3.72 \text{ (t, } J = 5.3 \text{ Hz, 2H)}, 3.94 \text{ (q, } J = 5.3 \text{ Hz, 2H)}, 7.10 \text{ (at, } J = 7.6 \text{ Hz, 1H)}, 7.13 \text{ (s, 1H)}, 7.28 \text{ (at, } J = 7.2 \text{ Hz, 1H)}, 7.49 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H)}, 7.66 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H)}, 9.71 \text{ (sa, 1H)}, 10.41 \text{ (sa, 1H)}, 12.16 \text{ (sa, 1H) ppm}$; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.4, 46.1, 59.2, 71.2, 109.3, 112.2, 114.3, 120.4, 121.6, 124.8, 127.4, 128.8, 137.0, 143.5, 147.6, 168.9 \text{ ppm}$; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C₁₆H₁₉N₄O₂ [M+H]⁺: 299.1508. Encontrado: 299.1508.



20

5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona **37**: Solido anaranjado; p.f.: 116-118 °C; IR (NaCl): $\nu = 3279, 2925, 1626, 1469, 1121 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.36 \text{ (s, 3H)}, 3.30 \text{ (s, 3H)}, 3.47 \text{ (s, 3H)}, 3.57 \text{ (t, } J = 5.3 \text{ Hz, 2H)}, 3.72 \text{ (t, } J = 5.4 \text{ Hz, 2H)}, 3.85 \text{ (t, } J = 5.3 \text{ Hz, 2H)}$

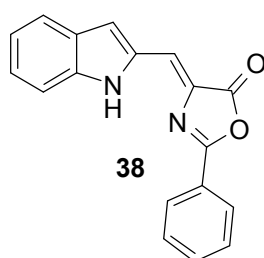
- 2H), 3.94 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.27 (at, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.71 (sa, 1H), 12.19 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.0, 40.7, 46.1, 59.0, 59.3, 71.0, 71.3, 109.2, 112.2, 114.0, 120.4, 121.7, 124.7, 127.5, 129.3, 137.0, 145.7, 146.9, 167.4$ ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z
- 5 Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357.1927. Encontrado: 357.1930.



Ejemplo 21

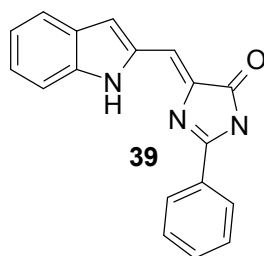
Síntesis de 4-(1H-indol-2-il-metilen)-2-fenil-4H-oxazol-5-ona (38)

- 10 A una disolución de indol-2-carboxaldehído (145 mg, 1.15 mmol) en anhídrido acético (0.78 mL), se le añade acetato sódico (NaOAc, 90 mg, 1.1 mmol) y ácido hipúrico (179 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. Una vez terminada la reacción se añade una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan varias veces con disolución saturada de NaHCO_3 y
- 15 se secan sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtiene **38** como un sólido anaranjado (155 mg, 54%); p.f.: 186-188 °C; IR (KBr): $\nu = 3384, 2344, 1791, 1652, 1325, 1116$ cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6): $\delta = 7.09$ (at, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.64 (m, 5H), 8.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 11.05 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 113.2, 114.5, 116.3, 121.4, 121.6, 122.7, 126.5,$
- 20 127.2, 128.2, 128.9, 129.9, 133.6, 134.1, 140.8, 162.9, 166.9 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.0977. Encontrado: 289.0980.



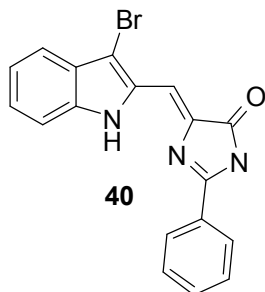
Ejemplo 22**Síntesis de 5-(1H-indol-2-il-metilen)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (39)**

Una disolución de yoduro potásico (399 mg, 2.4 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol) en sec-butanol (0.5 mL) se calienta a reflujo durante 1 h. Seguidamente se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y posteriormente se le añade, sucesivamente, indol-2-carboxaldehído (145 mg, 1 mmol), NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de benzamidina (241 mg, 1.54 mmol) y sec-butanol (1.5 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h adicional. El precipitado formado se filtra y lava con H₂O y EtOH, obteniéndose **39** como un sólido anaranjado (195 mg, 68%); p.f.: > 300 °C; IR (KBr): $\nu = 3358, 3059, 2364, 1696, 1632, 1239 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta = 7.04$ (at, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.62 (m, 5H), 8.34 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 11.22 (sa, 1H), 12.27 (sa, 1H) ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta = 110.9, 111.9, 115.1, 119.6, 120.7, 123.9, 126.0, 127.2, 127.4, 128.4, 131.9, 133.3, 138.0, 138.4, 158.7, 170.6$ ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C₁₈H₁₄N₃O [M+H]⁺: 288.1137. Encontrado: 288.1139.

Ejemplo 23**Síntesis de 5-(3-bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (40)**

A una disolución de **39** (287 mg, 1 mmol) en DMF (13.5 mL) se le añade *N*-bromosuccinimida (NBS, 196 mg, 1.1 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez terminada la reacción se adiciona *n*-hexano y el precipitado formado se filtra y se lava con abundante agua, obteniéndose **40** (348 mg, 95%). Sólido anaranjado; p.f.: 246 °C (descomp); IR (KBr): $\nu = 3346, 3060, 1705, 1633, 1219, 925 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta = 6.98$ (s, 1H), 7.18 (at, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (at, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 11.41 (sa, 1H), 12.27 (sa, 1H) ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta =$

100.0, 111.3, 113.8, 119.5, 121.6, 126.2, 127.3, 128.4, 128.6, 129.4, 131.8, 133.2, 138.7, 140.5, 161.1, 171.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $C_{18}H_{13}^{79}Br N_3O$ $[M+H]^+$: 366.0242. Encontrado: 366.0242.

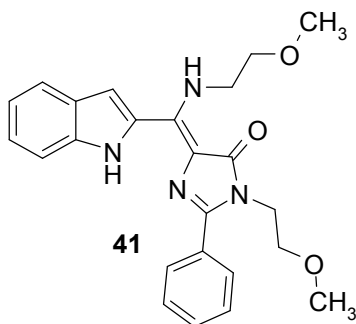


5

Ejemplo 24

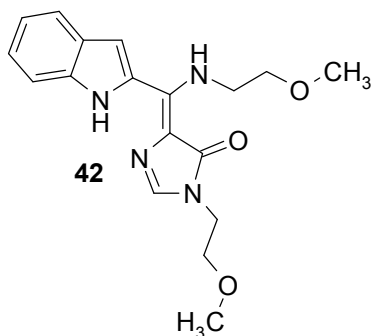
Síntesis de 5-[(1H-indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (41)

Una mezcla constituida por **40** (366 mg, 1 mmol), NH_4Cl (26 mg, 0.49 mmol) y
 10 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 8 h. Transcurrido el tiempo de
 reacción se concentra a vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en gel
 de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **41** (125 mg, 30%);
 sólido anaranjado; p.f.: 109-111°C; IR (KBr): $\nu = 3258, 2964, 2344, 1627, 1261\text{ cm}^{-1}$;
 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.26$ (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H),
 15 3.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.03 (m, 4H), 7.11 (at, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (at, J
 $= 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 2H),
 10.10 (sa, 1H), 12.41 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 41.4, 46.2, 58.8,$
 59.2, 70.4, 71.1, 109.6, 112.2, 114.8, 120.4, 121.7, 124.9, 127.4, 128.6 (2C), 129.0,
 129.3, 130.8, 137.0, 146.2, 148.1, 167.9 ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para
 20 $C_{24}H_{27}N_4O_3$ $[M+H]^+$: 419.2083. Encontrado: 419.2073.



Ejemplo 25**Síntesis de 5-[(1H-indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (42)**

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo (305 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (3:7), obteniéndose **42** (140 mg, 41%); sólido anaranjado; p.f.: 72-74 °C; IR (KBr): $\nu = 3213, 2932, 1632, 1467, 1112 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.37 \text{ (s, 3H)}, 3.48 \text{ (s, 3H)}, 3.58 \text{ (t, } J = 5.1 \text{ Hz, 2H)}, 3.73 \text{ (t, } J = 5.1 \text{ Hz, 2H)}, 3.88 \text{ (t, } J = 5.1 \text{ Hz, 2H)}, 3.99 \text{ (m, 2H)}, 7.10 \text{ (at, } J = 7.4 \text{ Hz, 1H)}, 7.16 \text{ (s, 1H)}, 7.28 \text{ (at, } J = 7.4 \text{ Hz, 1H)}, 7.37 \text{ (s, 1H)}, 7.49 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, 1H)}, 7.66 \text{ (d, } J = 7.8 \text{ Hz, 1H)}, 10.10 \text{ (sa, 1H)}, 12.18 \text{ (sa, 1H)}$ ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, Acetone-*d*₆): $\delta = 40.5, 46.1, 57.9, 58.2, 70.6, 71.2, 109.3, 112.3, 114.5, 120.3, 121.7, 124.7, 127.7, 129.0, 137.3, 137.9, 148.1, 166.7$ ppm; HRMS (APCI-TOF) *m/z* Calculado para C₁₈H₂₃N₄O₃ [M+H]⁺ : 343.1770. Encontrado: 343.1760.

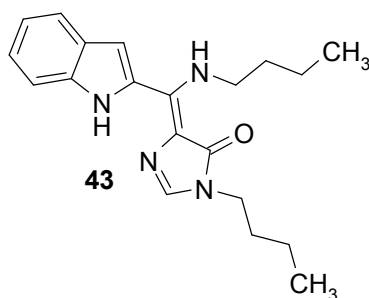


20

Ejemplo 26**Síntesis de -3-butyl-5-[butilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (43)**

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo (305 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y *n*-butilamina (23 mL), se calienta a reflujo durante 3 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavan

con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **43** (176 mg, 52%); sólido amarillo; p.f.: 72-73 °C; IR (KBr): $\nu = 3228, 2956, 1622, 1463, 1274 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96 \text{ (m, 6H)}, 1.37 \text{ (m, 2H)}, 1.55 \text{ (m, 2H)}, 1.69 \text{ (m, 2H)}, 1.79 \text{ (m, 2H)}, 3.70 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, 2H)}, 3.81 \text{ (m, 2H)}, 7.10 \text{ (at, } J = 7.7 \text{ Hz, 1H)}, 7.15 \text{ (s, 1H)}, 7.21 \text{ (s, 1H)}, 7.29 \text{ (at, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H)}, 7.51 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H)}, 7.66 \text{ (d, } J = 7.7 \text{ Hz, 1H)}, 10.09 \text{ (sa, 1H)}, 12.38 \text{ (sa, 1H)}$ ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.6, 13.8, 20.0, 20.1, 31.8, 32.0, 41.1, 46.3, 109.9, 112.2, 113.6, 120.5, 121.8, 125.1, 127.3, 128.7, 135.2, 137.2, 148.9, 165.8$ ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para C₂₀H₂₇N₄O [M+H]⁺ : 339.2185. Encontrado: 339.2185.

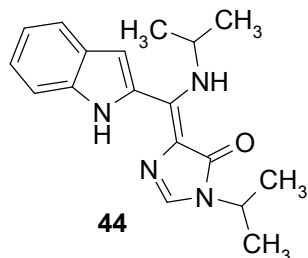


15 Ejemplo 27

Síntesis de 5-[(1H-indol-2-il)-isopropilamino-metilen]-3-isopropil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (44)

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo (305 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) e isopropilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **44** (53 mg, 17%); aceite anaranjado; IR (NaCl): $\nu = 3273, 2973, 1623, 1532, 1469 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 1.40 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, 12H)}, 4.34 \text{ (m, 1H)}, 4.54 \text{ (m, 1H)}, 7.10 \text{ (at, } J = 7.9 \text{ Hz, 1H)}, 7.27 \text{ (m, 2H)}, 7.55 \text{ (s, 1H)}, 7.59 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H)}, 7.69 \text{ (d, } J = 7.9 \text{ Hz, 1H)}, 10.00 \text{ (sa, 1H)}, 12.26 \text{ (sa, 1H)}$ ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 22.2, 24.3, 44.2, 47.6, 109.2,$

112.9, 115.8, 121.1, 122.4, 125.3, 128.5, 129.5, 135.7, 138.0, 148.2, 166.9 ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $C_{18}H_{23}N_4O$ $[M+H]^+$: 311.1872. Encontrado: 311.1862.



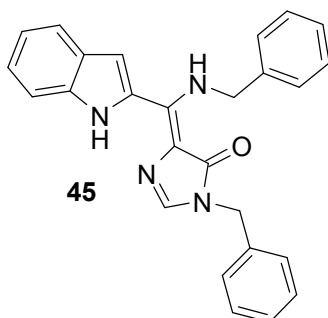
5

Ejemplo 28

Síntesis de 3-benzil-5-[benzilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (45)

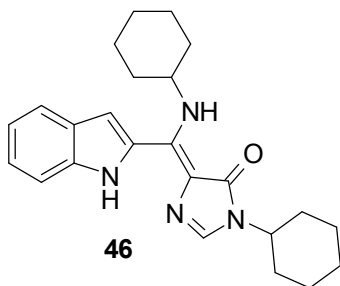
Una mezcla constituida por 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo (305 mg, 1 mmol), NH_4Cl (26 mg, 0.49 mmol) y benzilamina (25 mL), se calienta a reflujo durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (3:7), obteniéndose **45** (171 mg, 42%); sólido amarillo; p.f.: 184-186 °C; IR (KBr): $\nu = 3188, 2919, 1607, 1272, 701\text{ cm}^{-1}$; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.88$ (s, 2H), 5.02 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.11 (at, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 (m, 12H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 10.34 (sa, 1H), 12.19 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 44.7, 50.3, 110.0, 112.2, 114.2, 120.6,$

121.9, 125.2, 127.2, 127.3, 127.6, 127.8, 127.9, 128.4, 128.9, 129.1, 135.9, 136.5, 137.1, 137.3, 148.9, 166.2 ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para $C_{26}H_{23}N_4O$ $[M+H]^+$: 407.1872. Encontrado: 407.1863.



Ejemplo 29**Síntesis de 3-ciclohexil-5-[ciclohexilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidroimidazol-4-ona (46)**

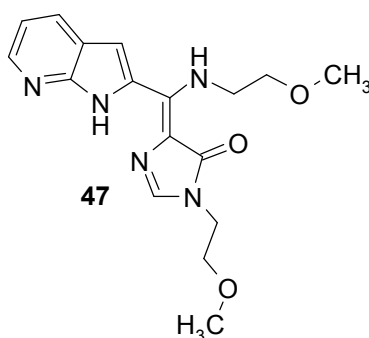
Una mezcla constituida por 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo (305 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y ciclohexilamina (27 mL), se calienta a reflujo durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente CH₂Cl₂, obteniéndose **43** (152 mg, 39%); sólido anaranjado; p.f.: 167-168 °C; IR (NaCl): $\nu = 3242, 2931, 2854, 1625, 1533, 1467 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 1.26 \text{ (m, 2H), 1.43 \text{ (m, 8H), 1.67 \text{ (m, 4H), 1.95 \text{ (m, 6H), 3.95 \text{ (m, 1H), 4.26 \text{ (m, 1H), 7.09 \text{ (at, } J = 8.4 \text{ Hz, 1H), 7.26 \text{ (m, 2H), 7.52 \text{ (s, 1H), 7.59 \text{ (dd, } J = 8.4 \text{ Hz, 1H), 7.69 \text{ (d, } J = 7.7 \text{ Hz, 1H), 10.15 \text{ (sa, 1H), 12.26 \text{ (sa, 1H) ppm; }^{13}\text{C-RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{): } \delta = 24.3, 25.3, 25.4, 25.7, 33.1, 33.8, 50.8, 53.6, 108.7, 112.2, 114.2, 120.5, 121.7, 124.9, 127.4, 128.5, 133.2, 137.0, 148.0, 165.5 \text{ ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O [M+H]}^+ : 391.2498. Encontrado: 391.2498.$

20 Ejemplo 30**Síntesis de -3-(2-metoxietil)-5-[(2-metoxietilamino)-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidroimidazol-4-ona (47)**

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- *c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo (306 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 1 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en

gel de sílice usando como eluyente AcOEt / EtOH (9:1), obteniéndose **47** (116.6 mg, 34%); sólido anaranjado; p.f.: 80-83 °C; IR (KBr): $\nu = 3127, 2931, 2886, 1639, 1274, 1117 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.33$ (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.90 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H), 9.91 (sa, 1H), 12.24 (sa, 1H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, Acetone- d_6): $\delta = 40.5, 45.9, 57.9, 58.2, 70.4, 71.1, 107.7, 114.6, 116.8, 119.6, 129.3, 129.8, 138.6, 146.5, 147.2, 148.7, 166.5$ ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1723. Encontrado: 344.1732.

10

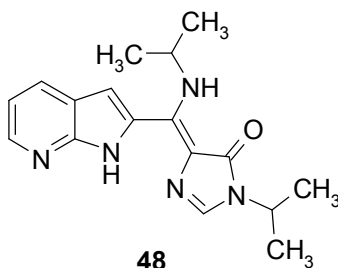


Ejemplo 31

Síntesis de 3-isopropil-5-[isopropilamino-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-metilén]-3,5-dihidroimidazol-4-ona (48**)**

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- c]pirimidin-7-carboxilato de metilo (306 mg, 1 mmol), NH_4Cl (26 mg, 0.49 mmol) e isopropilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H_2O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/ AcOEt (1:1), obteniéndose **48** (152 mg, 49%); sólido amarillo; p.f.: 194-195 °C; IR (KBr): $\nu = 3127, 2970, 1622, 1281 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 4.39 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 9.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 12.52 (sa, 1H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3, 24.1, 43.5, 47.2, 106.9, 115.2, 116.8, 119.7, 129.0, 130.0, 133.9, 146.7, 147.1, 148.5, 166.1$ ppm;

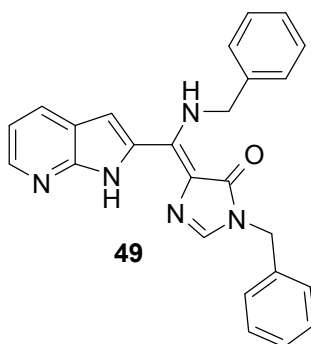
HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $C_{17}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$: 312.1824. Encontrado: 312.1824.



Ejemplo 32

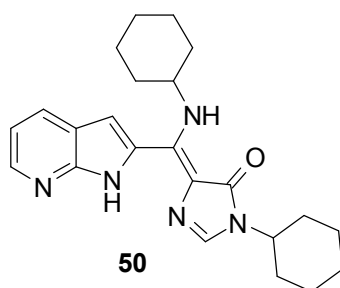
5 Síntesis de 3-benzil-5-[benzilamino-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**49**)

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- *c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo (306 mg, 1 mmol), NH_4Cl (26 mg, 0.49 mmol) y benzilamina (25 mL), se calienta a reflujo durante 2.5 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H_2O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (3:7), obteniéndose **49** (170 mg, 42%); sólido amarillo; p.f.: 155-157 °C; IR (NaCl): $\nu = 3280, 3030, 2923, 1615, 1595, 1538$ 10 cm^{-1} ; 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.86$ (s, 2H), 4.99 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.94 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 10.20 (sa, 1H), 12.49 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 44.7, 50.2, 107.9, 115.0, 116.9, 119.6,$ 15 $127.0, 127.7, 127.9, 128.0, 128.8, 128.9, 129.1, 130.3, 136.4, 136.8, 137.1, 146.9,$ 20 $148.0, 148.6, 166.6$ ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para $C_{25}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$: 408.1824. Encontrado: 408.1814.



Ejemplo 33**Síntesis de 3-ciclohexil-5-[ciclohexilamino-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-metilén]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (50)**

Una mezcla constituida por 5-bromo-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- c]pirimidin-7-carboxilato de metilo (306 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y ciclohexilamina (27 mL), se calienta a reflujo durante 2.5 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **50** (262 mg, 67%); sólido amarillo; p.f.: 170-171 °C; IR (NaCl): $\nu = 3247, 2930, 2854, 1622, 1467, 1280 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23 \text{ (m, 2H), 1.55 \text{ (m, 12H), 1.86 \text{ (m, 4H), 2.02 \text{ (m, 2H), 3.99 \text{ (m, 1H), 4.12 \text{ (m, 1H), 7.01 \text{ (s, 1H), 7.10 \text{ (dd, } J = 7.9, 4.6 \text{ Hz, 1H), 7.27 \text{ (s, 1H), 7.99 \text{ (dd, } J = 7.9, 1.3 \text{ Hz, 1H), 8.43 \text{ (dd, } J = 4.6, 1.3 \text{ Hz, 1H), 10.10 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, 1H), 12.52 \text{ (sa, 1H) ppm; }^{13}\text{C-RMN (75 MHz, CDCl}_3\text{): } \delta = 24.2, 25.3, 25.4, 25.6, 33.0, 33.9, 50.8, 53.6, 106.7, 115.1, 116.8, 119.6, 129.1, 129.9, 134.2, 146.7, 147.1, 148.5, 166.0 \text{ ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O [M+H]}^+ : 392.2450. Encontrado: 392.2454.$



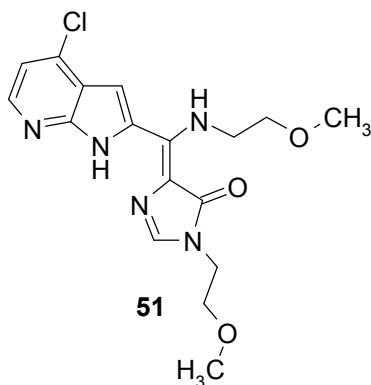
20

Ejemplo 34**Síntesis de 5-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-(2-metoxi-etilamino)-metilén]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (51)**

Una mezcla constituida por 5-bromo-4-cloro-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2- c]pirimidin-7-carboxilato de metilo (340 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 2.5 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H₂O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. Una vez eliminado

25

a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente AcOEt / EtOH (9:1), obteniéndose **51** (117 mg, 41%); sólido anaranjado; p.f.: 83-85 °C; IR (NaCl): $\nu = 2926, 1635, 1470, 1277, 1119$ cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, Acetona- d_6): $\delta = 3.32$ (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.00 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.95 (sa, 1H), 12.70 (sa, 1H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, Acetona- d_6): $\delta = 41.3, 46.6, 58.7, 58.9, 71.2, 71.9, 105.8, 115.9, 117.4, 119.6, 130.9, 137.0, 139.9, 140.9, 147.5, 149.9, 167.4$ ppm; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.1327. Encontrado: 378.1317.



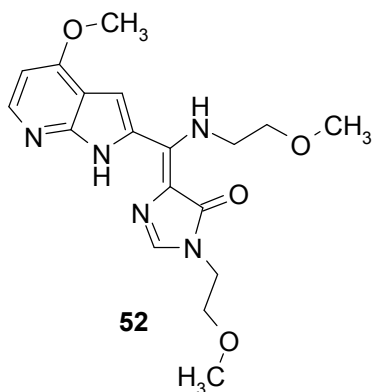
Ejemplo 35

Síntesis de 3-(2-metoxi-etil)-5-[(2-metoxi-etilamino)-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**52**)

Una mezcla constituida por 5-bromo-4-metoxi-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2-c]pirimidin-7-carboxilato de metilo (336 mg, 1 mmol), NH_4Cl (26 mg, 0.49 mmol) y 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción se elimina la amina a presión reducida, se añade H_2O y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Una vez eliminado a vacío el disolvente se obtiene el producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente AcOEt / EtOH (9:1), obteniéndose **52** (117 mg, 41%); sólido anaranjado; p.f.: 117-119 °C; IR (NaCl): $\nu = 3538, 3407, 2963, 1625, 1514, 1261$ cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, Acetona- d_6): $\delta = 3.32$ (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.00 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.08 (sa, 1H), 12.60 (sa, 1H) ppm; $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, Acetona- d_6): $\delta =$

41.3, 46.7, 56.1, 58.7, 58.9, 71.2, 71.8, 99.0, 106.0, 111.3, 115.0, 127.9, 138.9, 148.0, 149.6, 151.3, 161.5, 167.1 ppm; HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para $C_{18}H_{24}N_5O_4$ $[M+H]^+$: 374.1823. Encontrado: 378.1814.

5



10

Ejemplo 36

Síntesis de 5-[(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-(2-metoxi-etilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (53)

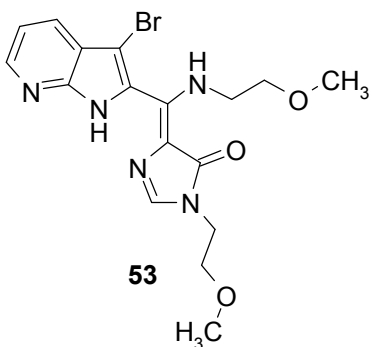
15

A una disolución de **47** (343 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (14 mL) se le añade *N*-bromosuccinimida (NBS, 356 mg, 2 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez terminada la reacción se elimina el disolvente a vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt:EtOH (9:1), obteniéndose **53** (169 mg, 40%); aceite anaranjado; IR (KBr): $\nu =$

20 3382, 2922, 1746, 1412, 1117 cm^{-1} ; 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta =$ 3.34 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.54 (m, 4H), 3.58 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=7.8$, 4.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 9.35 (sa, 1H), 11.43 (sa, 1H) ppm; ^{13}C -RMN (75 MHz, Acetona- d_6): $\delta =$ 41.0, 45.4, 58.9, 59.3, 70.8, 71.8, 93.6, 116.2, 117.2, 120.5, 125.7, 128.7, 140.4, 145.9, 147.4, 148.3, 166.8 ppm;

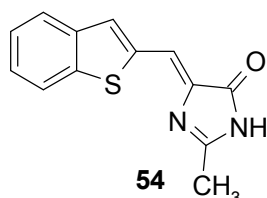
25 HRMS (APCI-TOF) m/z Calculado para $C_{17}H_{21}^{79}BrN_5O_3$ $[M+H]^+$: 422.0828. Encontrado: 422.0818.

30

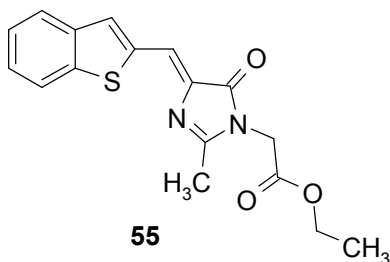


Ejemplo 37**Síntesis de 5-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (54) y (4-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (55)**

5 A una disolución de benzo[*b*]tiofeno-2-carboxaldehído (162 mg, 1 mmol) en dioxano (1.5 mL), se le añaden sucesivamente NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol), clorhidrato de acetamidina (146 mg, 1.54 mmol) y bromoacetato de etilo (0.27 mL, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 108 °C durante 2.5 h. El sólido formado se filtra y se lava con AcOEt. Los líquidos de filtrado se concentran a sequedad y el residuo obtenido se
 10 purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano / AcOEt (1:1), obteniéndose **54** (121 mg, 50%) y **55** (95 mg, 29 %). 5-Benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona **54**: Sólido anaranjado; p.f.: 224-225 °C (descomp); IR (NaCl): $\nu = 3415, 2916, 2304, 1707, 1646 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 2.33 \text{ (s, 3H)}, 7.24 \text{ (s, 1H)}, 7.39 \text{ (m, 2H)}, 7.91 \text{ (m, 3H)}, 10.25 \text{ (sa, 1H)}$
 15 ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta = 15.7, 117.5, 122.1, 123.9, 124.3, 125.5, 130.4, 137.6, 137.9, 139.2, 142.7, 162.8, 170.3 \text{ ppm}$; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para C₁₃H₁₁N₂OS [M+H]⁺: 243.0592. Encontrado: 243.0590.

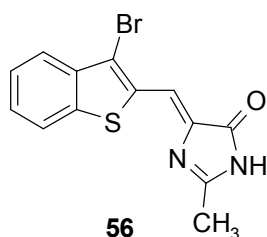


(4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo
 20 **55**: Sólido ocre; p.f.:132-133 °C; IR (NaCl): $\nu = 2982, 1713, 1643, 1412, 1210 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-RMN (300 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 1.26 \text{ (t, } J=7.0 \text{ Hz, 3H)}, 2.40 \text{ (s, 3H)}, 4.22 \text{ (q, } J=7.0 \text{ Hz, 2H)}, 4.50 \text{ (s, 2H)}, 7.40 \text{ (m, 3H)}, 7.92 \text{ (m, 3H)}$ ppm; ¹³C-RMN (75 MHz, Acetona- *d*₆): $\delta = 15.4, 29.2, 41.9, 62.2, 120.5, 123.1, 125.3, 125.4, 126.8, 132.0, 139.0, 139.1, 139.6, 144.8, 163.2, 168.7, 169.4 \text{ ppm}$; HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para
 25 C₁₇H₁₇N₂O₃S [M+H]⁺: 329.0960. Encontrado: 329.0964.



Ejemplo 38**Síntesis de 5-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (56)**

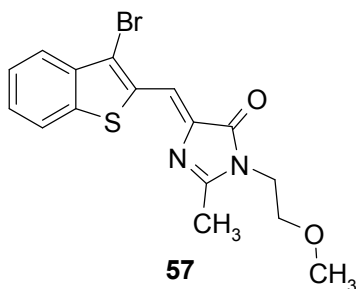
A una disolución de **54** (242 mg, 1 mmol) en una mezcla de DMF (7 mL) y
 5 CH₂Cl₂ (14 mL) se le añade *N*-bromosuccinimida (NBS, 196 mg, 1.1 mmol). La mezcla
 se agita a temperatura ambiente durante 8 h. Una vez terminada la reacción, el
 precipitado formado se filtra y lava sucesivamente con CH₂Cl₂ y H₂O, obteniéndose **56**
 como un sólido anaranjado (209 mg, 65%); p.f.: 250 °C (descomp); IR (KBr): $\nu = 3448,$
 3151, 1708, 1636, 1407 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta = 2.28$ (s, 3H), 7.18
 10 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.07 (dd, *J*=6.4,4.7 Hz, 1H), 11.56 (sa, 1H) ppm;
¹³C-RMN (75 MHz, DMSO- *d*₆): $\delta = 15.8, 113.5, 122.5, 122.6, 122.7, 125.3, 126.8,$
 132.4, 136.1, 140.3, 140.8, 164.6, 170.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para
 C₁₃H₁₀⁷⁹BrN₂OS [M+H]⁺: 320.9697. Encontrado: 320.9704.



15

Ejemplo 39**Síntesis de 5-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (57)**

Una mezcla constituida por **56** (321 mg, 1 mmol), NH₄Cl (26 mg, 0.49 mmol) y
 20 2-metoxietilamina (20 mL), se calienta a reflujo durante 3 h. Transcurrido el tiempo de
 reacción se concentra a vacío y el producto crudo se purifica por cromatografía en gel
 de sílice usando como eluyente AcOEt, obteniéndose **57** como un sólido anaranjado (53
 mg, 14%); p.f.: 168-170 °C; IR (NaCl): $\nu = 3407, 2919, 1711, 1635, 1404$ cm⁻¹; ¹H-
 RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.50 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.75 (t,
 25 *J*=5.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (m, 2H) ppm; ¹³C-RMN (50 MHz,
 CDCl₃): $\delta = 16.1, 41.1, 58.9, 70.4, 116.0, 118.3, 122.4, 124.0, 125.3, 127.1, 132.9,$
 137.4, 139.3, 141.6, 163.9, 169.5 ppm; HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para
 C₁₆H₁₆⁷⁹Br N₂O₂S [M+H]⁺: 279.0116. Encontrado: 279.0125.



Ejemplo 40

Ensayo de la actividad enzimática: Inhibición de calpaina

- 5 Para evaluar la actividad de los distintos inhibidores, se realizó un ensayo de lisis de un sustrato fluorescente conteniendo dos puentes disulfuro, Suc-Leu-Tyr-AMC (Calpain Substrate II, fluorogenic, Calbiochem, Ref: 208731, Darmstad, Alemania), de forma que la actividad enzimática es proporcional a la señal fluorescente. Brevemente, el ensayo se realiza de la siguiente manera:
- 10 • Obtención de un extracto proteico a partir de células de músculo liso vascular de rata en cultivo. Siempre se trabajó con el extracto recién obtenido, en condiciones adecuadas para mantener la actividad enzimática.
- Incubación de 100 µg de proteínas, con 80 µM de Suc-Leu-Tyr-AMC y 50 µM de los distintos inhibidores de calpaina. En todos los casos se utilizó un control
- 15 con un inhibidor comercial de la enzima (50 µM de calpeptin, Calbiochem, Ref: 03-34-0051).
- Lectura de la fluorescencia (Excitación: 380 nm. Emisión: 460 nm).

20 Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2 y las Figuras 1 y 2. Las figuras recogen el porcentaje de inhibición de la actividad, que se expresa en comparación con el de la calpeptina, considerando ésta como el 100 %.

Tabla 1 y Figura 1. Resultados representativos de inhibición de compuestos objeto de esta invención: **Compuestos 12-32**

Compuesto	% Inhibición
12	17
13	69,2
14	67,7
16	82,4
17	89,4
18	86,8
19	25,1
21	90,2
22	2,6
23	122
24	96,2
25	24,9
26	43,7
27	92,6
28	77,4
29	90,4
30	44,9
31	61
32	94,5

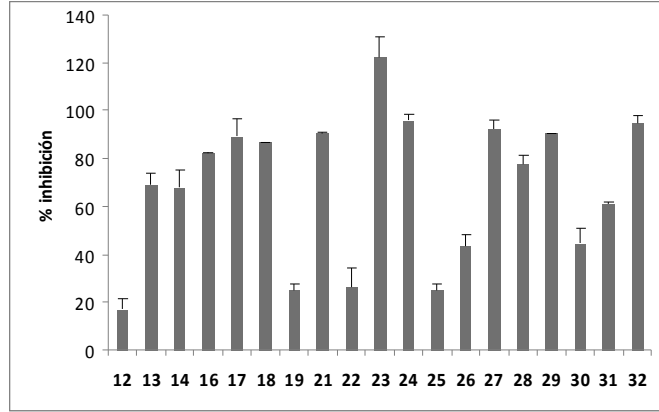
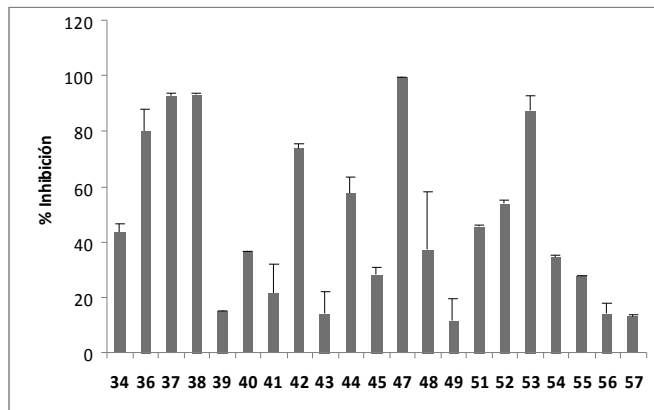


Tabla 2 y Figura 2. Resultados representativos de inhibición de compuestos objeto de esta invención: **Compuestos 34-57**

Compuesto	% Inhibición
34	43,3
36	80,4
37	93
38	93,3
39	15,3
40	36,8
41	21,5
42	73,7
43	14
44	57,8
45	28,2
47	99,4
48	37,2
49	11,7
51	45,8
52	54,2
53	87,7
54	34,8
55	27,6
56	14,4
57	13



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Pietsch, M.; Chua, K. C. H.; Abell, A. D. "Calpains: attractive targets for the development of synthetic inhibitors," *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 270-293.
- ² Lubisch, W.; Moller, A. "Discovery of phenyl alanine derived ketoamides carrying benzoyl residues as novel calpain inhibitors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1335-1338.
- ³ Covington, M. D.; Arrington, D. D.; Schnellmann, R. G. "Calpain 10 is required for cell viability and is decreased in the aging kidney," *Am J Physiol Renal Physiol.* **2009**, *296*, F478-486. 2009.
- ⁴ Shi, Y.; Melnikov, V. Y.; Schrier, R. W.; Edelstein, C. L. "Downregulation of the calpain inhibitor protein calpastatin by caspases during renal ischemia-reperfusion," *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2000**, *279*, F509-517.
- ⁵ Dnyanmote, A. V.; Sawant, S. P.; Lock, E. A.; Latendresse, J. R.; Warbritton, A. A.; Mehendale, H. M. "Calpastatin overexpression prevents progression of S-1,2-dichlorovinyl-L-cysteine (DCVC)-initiated acute renal injury and renal failure (ARF) in diabetes," *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2006**, *215*, 146-157.
- ⁶ Peltier, J.; Bellocq, A.; Perez, J.; Doublier, S.; Dubois, Y.-C. X.; Haymann, J.-P.; Camussi, G.; Baud, L. "Calpain activation and secretion promote glomerular injury in experimental glomerulonephritis: evidence from calpastatin-transgenic mice," *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17*, 3415-3423.
- ⁷ Chatterjee, P. K.; Todorovic, Z.; Sivarajah, A.; Mota-Filipe, H.; Brown, P. A. J.; Stewart, K. N.; Mazzon, E.; Cuzzocrea, S.; Thiemermann, C. "Inhibitors of calpain activation (PD150606 and E-64) and renal ischemia-reperfusion injury," *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69*, 1121-1131.
- ⁸ Kamal, F.; Yanakieva-Georgieva, N.; Piao, H.; Morioka, T.; Oite, T. "Local Delivery of Angiotensin II Receptor Blockers into the Kidney Passively Attenuates Inflammatory

Reactions during the Early Phases of Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy through Inhibition of Calpain Activity,” *Nephron. Exp. Nephrol.* **2010**, *115*, e69-79.

⁹ Kling, A.; Mack, H.; Jantos, K.; Moeller, A.; Hornberger, W.; Hutchins, C. W. “Preparation of carboxamide compounds as calpain inhibitors” PCT Int. Appl. **2010**, WO 2010094755 A1 20100826.

¹⁰ Carragher, N. O. “Calpain inhibition: a therapeutic strategy targeting multiple disease states” *Curr. Pharm. Design* **2006**, *12*, 615-638.

¹¹ Montero, A.; Alonso, M.; Benito, E.; Chana, A.; Mann, E.; Navas, J. M.; Herradon, B. “Studies on aromatic compounds: inhibition of calpain I by biphenyl derivatives and peptide-biphenyl hybrids,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2753-2757.

¹² Posner, A., Raser, K. J., Hajimohammadreza, I., Yuen, P. W., Wang K. K. “Aurintricarboxylic acid is an inhibitor of mu- and m-calpain,” *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1995**, *36*, 291-299.

¹³ Wang, K. K.; Nath, R.; Posner, A.; Raser, K.J.; Buroker-Kilgore, M.; Hajimohammadreza, I.; et al. “An alpha-mercaptoacrylic acid derivative is a selective nonpeptide cell-permeable calpain inhibitor and is neuroprotective,” *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**, *93*, 6687-6692.

¹⁴ Liu, X.; Rainey, J. J.; Harriman, J. F.; Schnellmann, R. G. “Calpains mediate acute renal cell death: role of autolysis and translocation,” *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2001**, *281*, F728-F738.

¹⁵ Lubisch, W.; Moller, A.; Treiber, H.-J. “Preparation and use of ketobenzamides as calpain inhibitors,” PCT Int. Appl. **1998**, WO 9825883 A1 19980618.

¹⁶ Lubisch, W.; Moeller, A.; Treiber, H.-J.; Knopp, M. “Preparation of phthalic acid monoamides as calpain and cathepsin inhibitors,” Ger. Offen. **1999**, DE 19818614 A1 19991021.

-
- ¹⁷ Lubisch, W.; Moeller, A.; Treiber, H.-J. "Preparation of N-(imidobenzoyl)phenylalaninals and analogs as cysteine protease inhibitors," Ger. Offen. **1998**, DE 19650975 A1 19980610.
- ¹⁸ Lubisch, W.; Moller, A.; Treiber, H.-J.; Knopp, M. "Preparation of tetrahydroisoquinolinylnicotinic acid amides and related compounds as inhibitors of cysteine proteases," PCT Int. Appl. **1999**, WO 9961423 A1 19991202.
- ¹⁹ Lubisch, W.; Moller, A.; Treiber, H.-J.; Knopp, M. "Preparation of N-(acylalkyl)benzamides as cysteine protease inhibitors," PCT Int. Appl. **1999**, WO 9954320 A1 19991028.
- ²⁰ Lubisch, W.; Moller, A.; Treiber, H.-J.; Knopp, M. "Preparation of cysteine protease inhibitors for therapeutic use," PCT Int. Appl. **1999**, WO 9954310 A2 19991028.
- ²¹ Lubisch, W.; Moller, A.; Treiber, H.-J.; Knopp, M. "New substituted heterocyclic amides, their preparation and application," Ger. Offen. **1999**, DE 19817459 A1 19991021.
- ²² Lubisch, W.; Moller, A.; Treiber, H.-J.; Knopp, M. "Preparation of piperazinylnicotinamides and related compounds as calpain and cathepsin inhibitors," PCT Int. Appl. **1999**, WO 9954305 A1 19991028.
- ²³ Lee, K. S.; Seo, Seon H.; Lee, Y. H.; Kim, H. D.; Son, M. H.; Chung, B. Y.; Lee, J. Y.; Jin, C.; Lee, Y. S. "Synthesis and biological evaluation of chromone carboxamides as calpain inhibitors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2857-2860.
- ²⁴ Nam, D. H.; Lee, K. S.; Kim, S. H.; Kim, S. M.; Jung, S. Y.; Chung, S. H.; Kim, H. J.; Kim, N. D.; Jin, C.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 205-209.
- ²⁵ Lee, K. Y.; Seob L., Kwang; J., Changbae; L., Yong S. "Design and synthesis of calpain inhibitory 6-pyridone 2-carboxamide derivatives," *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1331-1334.

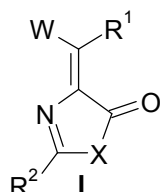
-
- ²⁶ Wang, K. K. W.; Yuen, P.-w. "Development and therapeutic potential of calpain inhibitors" *Adv. Pharmacol.* **1997**, *37*, 117-152.
- ²⁷ Kling, A.; Hornberger, W.; Mack, H.; Moeller, A.; Nimmrich, V.; Seemann, D.; Lubisch, W. "Heterocyclic carboxamide derivatives as calpain inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases," PCT Int. Appl. **2008**, WO 2008080969 A1 20080710.
- ²⁸ Hornberger, W.; Mack, H.; Kling, A.; Moeller, A.; Vogg, B.; Delzer, J.; Backfisch, G.; Beyerbach, A. "Heterocyclic carboxamide derivatives as calpain inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases," PCT Int. Appl. **2009**, WO 2009083581 A1 20090709.
- ²⁹ Kling, A.; Mack, H.; Jantos, K.; Moeller, A.; Hornberger, W.; Hutchins, C. W. "Preparation of carboxamide compounds as calpain inhibitors," PCT Int. Appl. **2010**, WO 2010094755 A1 20100826.
- ³⁰ Mack, H.; Kling, A.; Jantos, K.; Moeller, A.; Hornberger, W.; Hutchins, C. W. "Preparation of heteroarylcarboxamide derivatives for use as calpain inhibitors," PCT Int. Appl. **2010**, WO 2010128102 A1 20101111.
- ³¹ Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. "Application of Selective Palladium-Mediated Functionalization of the Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidine Heterocyclic System for the Total Synthesis of Variolin B and Deoxyvariolin B," *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5607-5618.
- ³² a) Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. M.; Munro, M. H. G.; Parkin, S.; Hope, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987-3992; b) Trimurtulu, G.; Faulkner, D. J.; Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Jameson, G. B. "Alkaloids from the antarctic sponge Kirkpatrickia varialosa. Part 2: Variolin A and N(3')-methyl tetrahydrovariolin B," *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993-4000.

-
- ³³ Herradon Garcia, B.; Chicharro Martin, R.; Aran Redo, V. J.; Alonso Giner, M. "Preparation of isoquinoline derivatives, particularly esters and amides of [2,3-dihydro-1-oxo-3-(sec-butyl)-1H-isoquinolin-4-ylidene]acetic acid and its thioxo analog, as calpain inhibitors," *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006064075 A1 20060622.
- ³⁴ Khan, K. M.; Mughal, U. R.; Khan, M. T. H.; Zia-Ullah; Perveen, S.; Choudhary, M. I. "Oxazolones: New tyrosinase inhibitors; synthesis and their structure-activity relationships," *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6027-6033.
- ³⁵ Mendiola, J.; Minguez, J. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. "Reaction of 2-bromomethylazoles and TosMIC: A domino process to azolopyrimidines. Synthesis of core tricycle of the variolins alkaloids," *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3253-3256.
- ³⁶ Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes, M., Jr.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Neto, J. B. A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F. "Pseudo-peptides derived from isomannide: inhibitors of serine proteases" *Amino Acids* **2010**, *38*, 701-709, y referencias allí citadas.
- ³⁷ Bailly, F.; Queffelec, C.; Mbemba, G.; Mouscadet, J.-F.; Pommery, N.; Pommery, J.; Henichart, J.-P.; Cotelle, P. "Synthesis and biological activities of a series of 4,5-diaryl-3-hydroxy-2(5H)-furanones" *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1222-1229.
- ³⁸ Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. "Simple and Efficient Copper-Catalyzed Approach to 2,4-Disubstituted Imidazolones," *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3128-3131.
- ³⁹ Granacher, Ch.; Mahler, M. "Glyoxalones and glyoxalldones as anhydride forms of amino acid derivatives," *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 246-62.
- ⁴⁰ Stafforst, T.; Diederichsen, U. "Synthesis of alaninyl and N-(2-aminoethyl)glycinyl amino acid derivatives containing the green fluorescent protein chromophore in their side chains for incorporation into peptides and peptide nucleic acids," *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 899-911.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es caracterizado porque tiene estructura de 1,3-azol-5-ona, con o sin sustituyentes amino en disposición R^1 , y de fórmula **I**,

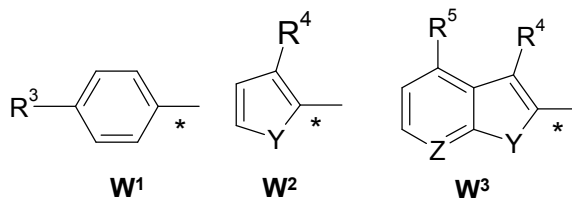
5



En la que:

- El grupo X es oxígeno (O), NH, NR^6 o $N-CH_2-CO_2R^7$ indistintamente, en el que R^6 está seleccionado entre un grupo alquilo entre 1-4 átomos de carbono, cicloalquilo, bencilo y metoxialquilo, con alquilo entre 1 y 3 átomos de carbono, y R^7 es un alquilo entre 1 y 2 átomos de carbono,
- El grupo R^1 está independientemente seleccionado entre los grupos
- H
- NHR^8 , en el que R^8 está seleccionado entre un grupo alquilo entre 1-4 átomos de carbono, cicloalquilo, bencilo y metoxialquilo, con alquilo entre 1 y 3 átomos de carbono,
- R^6 y R^8 pueden ser iguales o diferentes,
- El grupo R^2 es hidrógeno (H), metilo ($-CH_3$) o fenilo ($-C_6H_5$),
- W es un radical arílico de fórmula W^1 , W^2 o W^3 ,

20



donde,

- * representa el enlace de unión con la estructura **I**,
- R^3 está seleccionado entre hidrógeno (H), OH y OAc,
- R^4 es hidrógeno (H) o bromo (Br), indistintamente,
- R^5 está seleccionado entre hidrógeno (H), cloro (Cl) o metoxi (OMe),
- Y está seleccionado entre NH, azufre (S) u oxígeno (O),

25

- Z está seleccionado entre nitrógeno (N) o CH, indistintamente
2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado entre:
- 5 - 4-Benziliden-2-metil-4H-oxazol-5-ona (**12**, descrito),
 - Acetato de 4-(2-metil-5-oxo-oxazol-4-ilidenometil)-fenilo (**13**, descrito),
 - 5-Benziliden-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**14**, descrito),
 - (4-Benziliden-2 metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (**15**, descrito),
 - 10 - 5-Benziliden-2,3-dimetil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**16**, descrito),
 - 5-(4-Hidroxi-benziliden)-2,3-dimetil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**17**, descrito),
 - 5-Benziliden-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**18**),
 - 4-Benziliden-2-fenil-4H-oxazol-5-ona (**19**, descrito),
 - 5-Benziliden-2-fenil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (**20**, descrito),
 - 15 - 2-Metil-5-(1H-pirrol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**21**),
 - [2-Metil-5-oxo-4-(1H-pirrol-2-il-metilen)-4,5-dihidro-imidazol-1-il]-acetato de etilo (**22**),
 - 2-Metil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**23**),
 - (2-Metil-5-oxo-4-tiofen-2-il-metilen-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo
 - 20 (**24**),
 - 5-(3-Bromo-tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**25**),
 - 3-(2-Metoxi-etil)-2-metil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**26**),
 - 2-Fenil-5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**27**),
 - 5-Furan-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**28**),
 - 25 - (4-Furan-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo
 - (**29**),
 - 4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-4H-oxazol-5-ona (**30**),
 - 5-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**31**),
 - [4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihidroimidazol-1-il]-acetato de
 - 30 etilo (**32**),
 - [4-(3-Bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-5-oxo-4,5-dihydro-imidazol-1-il]-acetato de etilo (**33**),

- 5-(1H-Indol-2-il-metilen)-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (34),
- 5-(3-Bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (35),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (36),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona (37),
- 4-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-fenil-4H-oxazol-5-ona (38),
- 5-(1H-Indol-2-il-metilen)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (39),
- 5-(3-Bromo-1H-indol-2-il-metilen)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (40),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxietil)-2-fenil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (41),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-(2-metoxietilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidroimidazol-4-ona (42),
- 3-Butil-5-[butilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (43),
- 5-[(1H-Indol-2-il)-isopropilamino-metilen]-3-isopropil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (44),
- 3-Benzil-5-[benzilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (45),
- 3-Ciclohexil-5-[ciclohexilamino-(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (46),
- 3-(2-Metoxietil)-5-[(2-metoxietilamino)-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (47),
- 3-Isopropil-5-[isopropilamino-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (48),
- 3-Benzil-5-[benzilamino-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidroimidazol-4-ona (49)
- 3-Ciclohexil-5-[ciclohexilamino-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (50),
- 5-[(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-(2-metoxi-etilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (51),
- 3-(2-Metoxi-etil)-5-[(2-metoxi-etilamino)-(4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (52),

- 5-[(3-Bromo-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-il)-(2-metoxi-etilamino)-metilen]-3-(2-metoxi-etil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**53**),
 - 5-Benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**54**),
 - (4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-5-oxo-4,5-dihidro-imidazol-1-il)-acetato de etilo (**55**),
 - 5-(3-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**56**)
 - 5-(3-Bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-3-(2-metoxi-etil)-2-metil-3,5-dihidro-imidazol-4-ona (**57**) y cualquiera de sus isómeros.
- 10
3. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-A.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído se transforma en presencia de acetilglicina o ácido hipúrico, en derivados de benziliden-4H-oxazol-5-ona.
- 15
4. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-A.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído se transforma en presencia de clorhidrato de acetamidina o benzamidina y bromoacetato de etilo, en derivados de 5- benziliden-3,5-dihidroimidazol-4-ona.
- 20
5. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-A.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque derivados de benziliden-4H-oxazol-5-ona se transforman por apertura y reciclación, en presencia de una amina en derivados de 5-benziliden-3,5-dihidro-imidazol-4-ona 3-sustituidos.
- 25
6. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-B.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído se transforma en presencia de clorhidrato de acetamidina o benzamidina y bromoacetato de etilo, en derivados de (1H-pirrol-2-il-metilen) o tiofen-2-il-metilen o furan-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona.
- 30
7. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-B.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque derivados de 5-tiofen-2-il-metilen-3,5-

dihidro-imidazol-4-ona se transforman en derivados de 5-tiofen-2-il-metilen-3,5-dihidro-imidazol-4-ona-3-sustituidos.

- 5 8. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído se transforma en presencia de acetilglicina o ácido hipúrico, en derivados de (1H-indol-2-il-metilen)-2-metil-4H-oxazol-5-ona.
- 10 9. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído se transforma en presencia de clorhidrato de acetamidina o benzamidina y bromoacetato de etilo, en derivados de 5-(1H-indol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona.
- 15 10. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de 5-(1H-indol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona se transforma en presencia de una amina en un derivado de 5-(1H-indol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona 3-sustituido.
- 20 11. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de 5-(1H-indol-2-il-metilen)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona se transforma en presencia de NBS en un derivado de 5-(3-bromo-1H-indol-2-il-metilen)-3,5-dihidroimidazol-4-ona.
- 25 12. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de 5-(3-bromo-1H-indol-2-il-metilen)-3,5-dihidroimidazol-4-ona se transforma en presencia de una amina en un derivado 3, metilen-disustituido.
- 30 13. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de 5-bromo-pirimido[1, 6-*a*]indol-3-carboxilato de metilo, 5-bromo-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2-*c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-4-cloro-pirido[3', 2': 4,5]pirrolo[1, 2-*c*]pirimidin-7-carboxilato de metilo o 5-bromo-4-metoxi-pirido[3', 2':

4,5]pirrolo[1, 2- c]pirimidin-7-carboxilato de metilo se transforma en presencia de una amina en un derivado 5-desbromo 5-[(1H-indol-2-il)-metilen]-3,5-dihidroimidazol-4-ona o 5-desbromo -(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metilen]-3,5-dihidroimidazol-4-ona 3, metilen-disustituido.

5

14. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un aldehído se transforma en presencia de clorhidrato de acetamidina en derivados 5-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona.

10

15. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de 5-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona se transforma en presencia de NBS en un derivado de 5-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona.

15

16. Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula **I-C.**, definido en la reivindicación 1, caracterizado porque un derivado de 5-(3-bromo-benzo[*b*]tiofen-2-il-metilen)-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-ona se transforma en presencia de una amina en un derivado 3-sustituido.

20

17. Uso de un compuesto inhibidor de calpaina de fórmulas **I-A.**, **I-B.** o **I-C.**, definido en las reivindicaciones 1 a 16, para preparar un fármaco para el tratamiento preventivo o terapéutico de desórdenes relacionados con niveles elevados de actividad calpaina.

25

Compuesto	% Inhibición
12	17
13	69,2
14	67,7
16	82,4
17	89,4
18	86,8
19	25,1
21	90,2
22	2,6
23	122
24	96,2
25	24,9
26	43,7
27	92,6
28	77,4
29	90,4
30	44,9
31	61
32	94,5

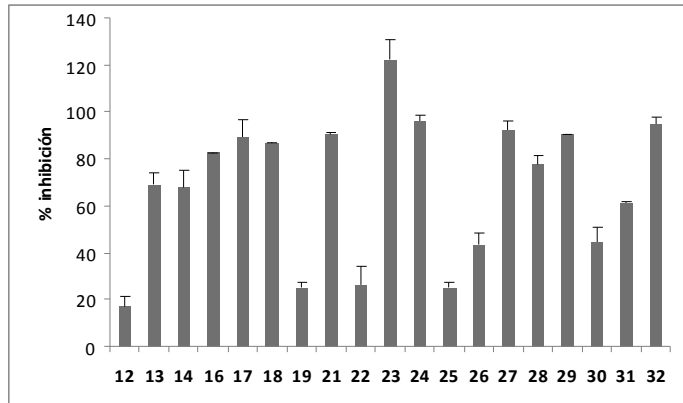


Tabla 1 y Figura 1

Compuesto	% Inhibición
34	43,3
36	80,4
37	93
38	93,3
39	15,3
40	36,8
41	21,5
42	73,7
43	14
44	57,8
45	28,2
47	99,4
48	37,2
49	11,7
51	45,8
52	54,2
53	87,7
54	34,8
55	27,6
56	14,4
57	13

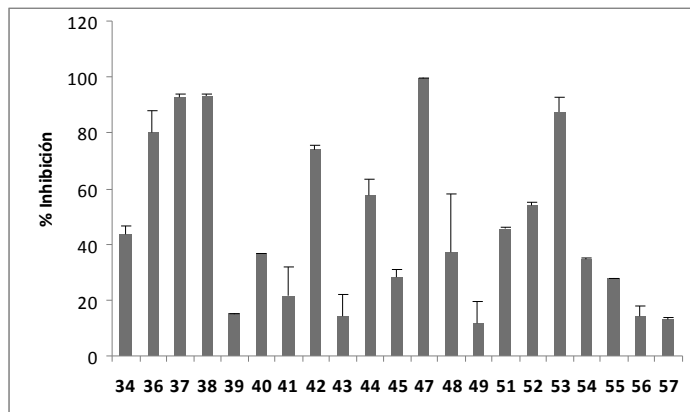


Tabla 2 y Figura 2

ES 2 395 663 B1

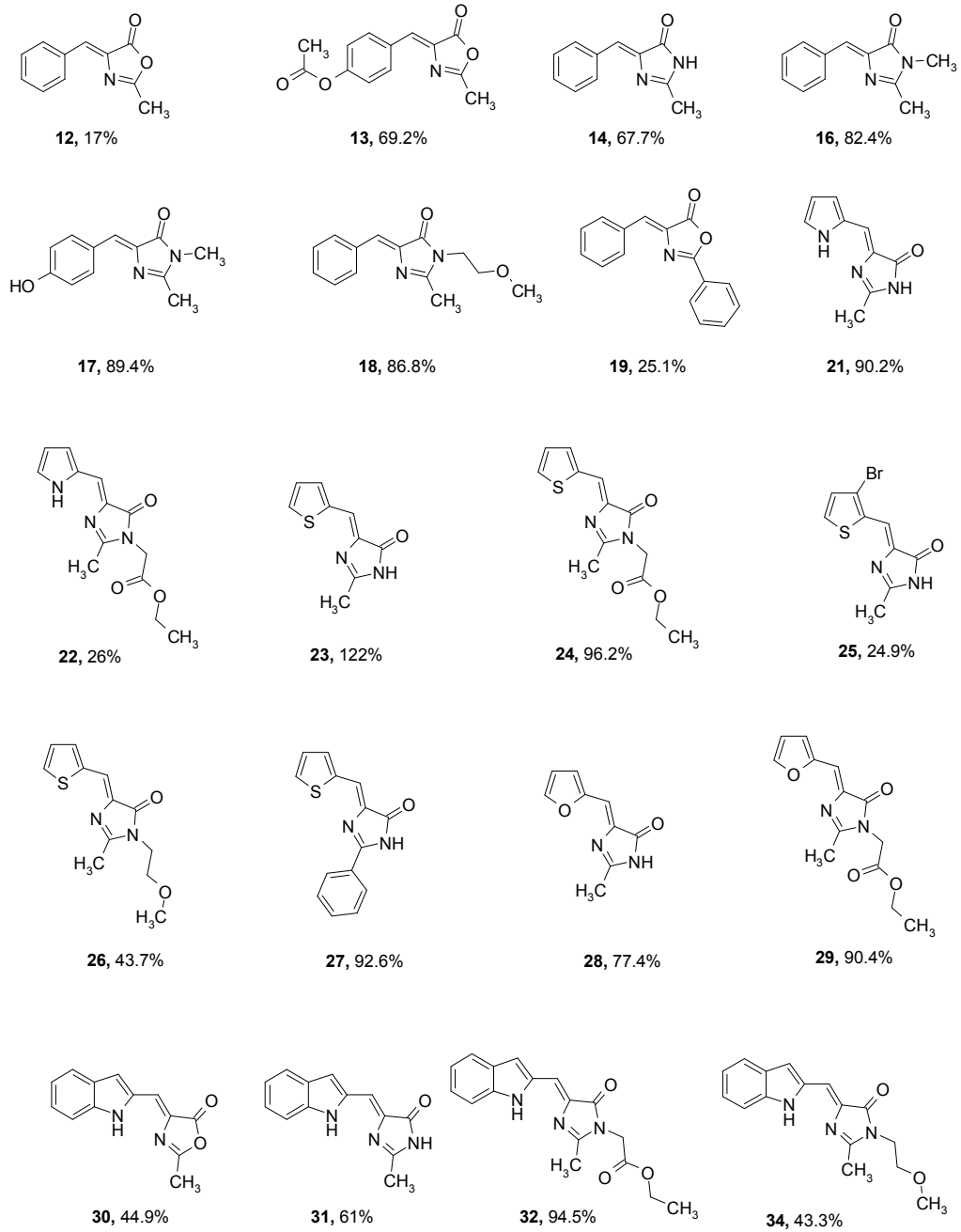


Figura 3

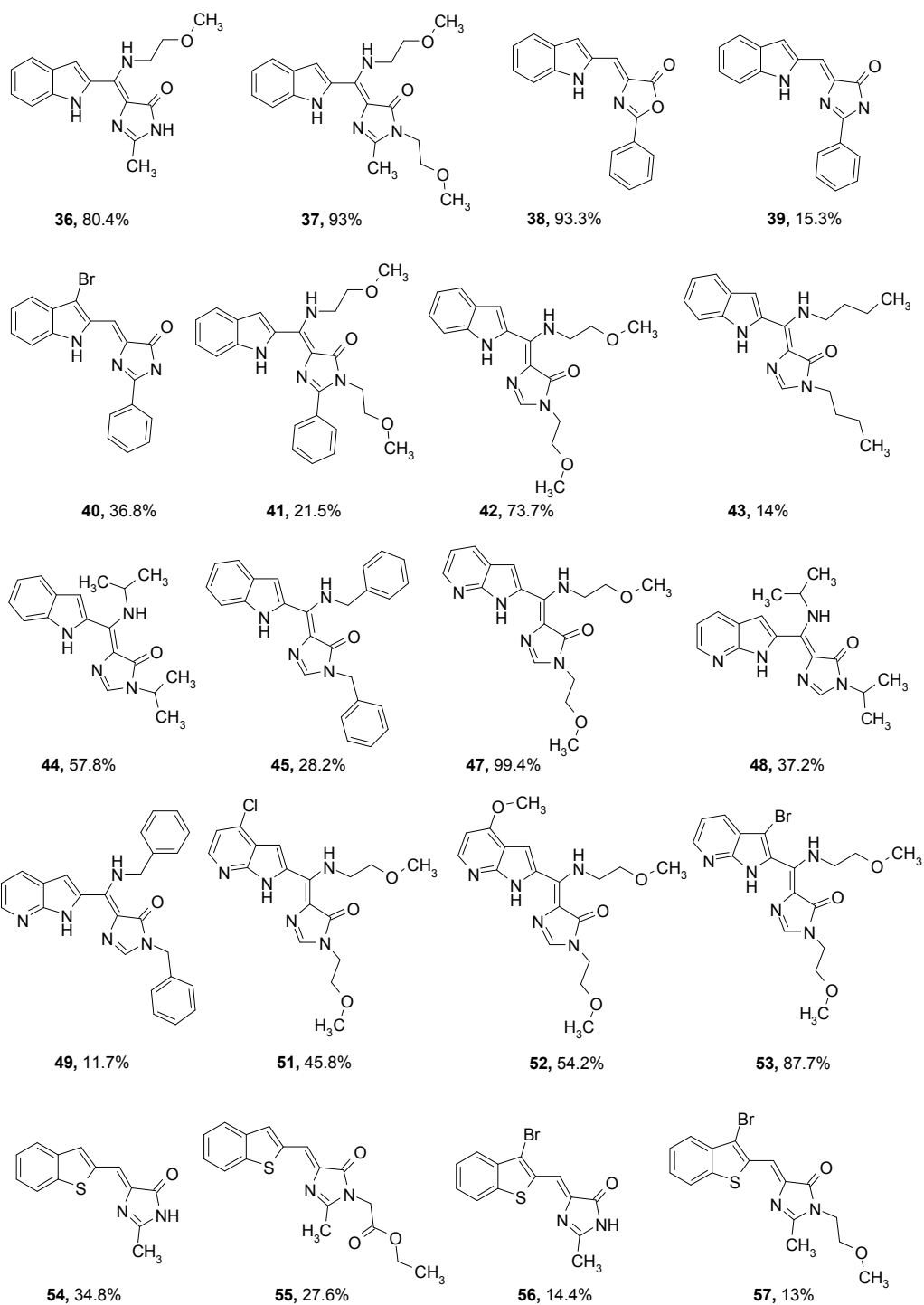


Figura 3 (continuación)

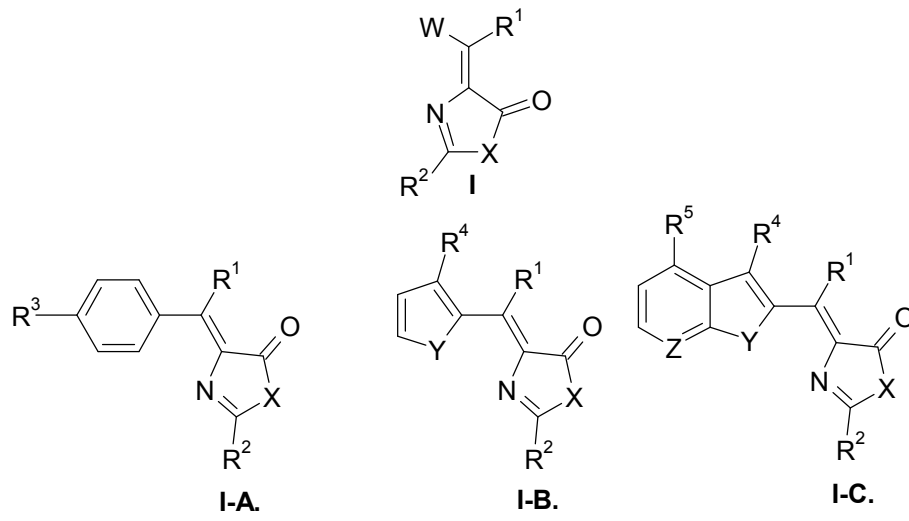


Figura 4



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131263

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.07.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2010/096584 A1 (CORNELL UNIVERSITY) 26-08-2010, reivindicaciones 1-14, figura 1A, página 84 ejemplo 1	1-16
X	S KOJIMA et al, Tetrahedron Letters 1998, vol 39, págs 5239-5242. "Fluorescent properties of model chromophores of tyrosine-66 substituted mutants of Aequorea green fluorescent proteon (GFP)", págs 5240,5241, compuestos 1-5	1-16
X	K M KHAN et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, vol 14, págs 6027-6033. "Oxazolones: new tyrosinase inhibitors; synthesis and their structure-activity relationships", pág 6028 esquema 1, apartado 4.2 parte experimental	1-16
X	X GONG et al, Organic Letters 2010, vol 12, págs 3128-3131. "Simple and efficient copper-catalyzed approach to 2,4-disubstituted imidazolones", pág 3129 figura 1, pág 3130 tabla 2	1,2
X	G KERNEUR et al, Synthesis 1997, págs 287-289. "Convenient preparation of 4-alkilidene-1H-imidazol-5(4H)-one derivatives from imidate and aldehydes", pág 287	1,2
A	US 2010/0216844 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 26-08-2010,	17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
14.03.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D233/96 (2006.01)

C07D263/42 (2006.01)

A61K31/4166 (2006.01)

A61K31/421 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.03.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 17	SI
	Reivindicaciones 1-16	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 17	SI
	Reivindicaciones 1-16	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010/096584 A1 (CORNELL UNIVERSITY)	26.08.2010
D02	S Kojima et al, Tetrahedron Letters 1998, vol 39, págs 5239-5242. "Fluorescent properties of model chromophores of tyrosine-66 substituted mutants of Aequorea green fluorescent proteon (GFP)", págs 5240,5241, compuestos 1-5	1998
D03	K M Khan et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, vol 14, págs 6027-6033. "Oxazolones: new tyrosinase inhibitors; synthesis and their structure-activity relationships", pág 6028 esquema 1, apartado 4.2 parte experimental	2006
D04	US 2010/0216844 A1 (ABBOTT LABORATORIES)	26.08.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula (I) de las reivindicaciones 1-2, al procedimiento para su obtención en las reivindicaciones 3-16 y a su uso farmacéutico como inhibidores de calpaína (reivindicación 17).

El documento D1 divulga (ver reivindicaciones 1-14, figura 1A, página 84 ejemplo 1) compuestos de fórmula (I) (ver reivindicación 1 de D1) que coinciden con los de fórmula (I) de la solicitud, por tanto las reivindicaciones 1,2 de la solicitud carecen de novedad.

El documento D2 divulga estructuras de 5-azolona, ver compuestos 1-5 en la página 5240 de D2, como las descritas en la solicitud. Además divulga el procedimiento para su síntesis, ver página 5241, por reacción de los correspondientes aldehídos aromáticos y N-acetilglicina, como se describe en las reivindicaciones 3 y 8 de la solicitud; otras secuencias sintéticas descritas en la solicitud, tal como las reivindicaciones 4-7 y 9-16 para obtener las imidazolonas y oxazolonas de la reivindicación 1 de la solicitud son evidentes para un técnico en la materia pues éste optará por el procedimiento más adecuado dependiendo de los sustituyentes seleccionados en el producto final, sin que ello suponga una actividad inventiva ya que se trata de reacciones usuales en síntesis orgánica. En consecuencia las reivindicaciones 1-16 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva.

El documento D3 divulga oxazolonas como las representadas en la fórmula (I) de la solicitud y el procedimiento para su preparación por reacción del aldehído con el derivado adecuado de acilglicina (ver esquema 1 página 6028 y apartado 4.2 de la parte experimental de D3), por las mismas razones expuestas para D2 el documento D3 anula la novedad y actividad inventiva de las reivindicaciones 1-16.

Respecto a la reivindicación 17 se considera que el documento D4 es el más próximo del estado de la técnica, en D4 se divulga la utilidad farmacéutica de los compuestos de carboxamidas heterocíclicas de fórmula (I) (ver resumen), no se ha encontrado divulgada la actividad como inhibidores de calpaína de los compuestos de fórmula (I) de la solicitud, por lo que se considera que la reivindicación 17 tiene novedad y actividad inventiva, ya que un técnico en la materia no podría presuponer la citada actividad sin disponer de los correspondientes datos experimentales.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-16 carecen de novedad y actividad inventiva y la reivindicación 17 cumple con los criterios establecidos en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.