



No. 05-096675-00009-0000

Fecha: 2009-11-10 13:54:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 53

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: **EXPEDIENTE No. 05.096.675**

**ASUNTO: PATENTE DE INVENCION – ENTRADA EN FASE NACIONAL
– CAPITULO II PRESENTADA EL 23 DE SEPTIEMBRE DE 2005**

**TITULO: DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOLE, SU PREPARACION,
COMPOSICION FARMACEUTICA QUE LOS CONTIENE Y SU
UTILIZACION COMO AGENTES NOOTROPICOS**

CLASE: C07D 487/04

**INVENTORES: CARLO FARINA
STEFANIA GAGLIARDI
CARLO PARINI
MARISA MARTINELLI
CARLA GHELARDINI**

SOLICITANTE: NIKEM RESEARCH S.R.L.

CESIONARIO: BRANE DISCOVERY S.R.L. IN LIQUIDAZIONE

MAGDA SALZBURG GARROS, mayor de edad, vecina de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de las sociedades: **NIKEM RESEARCH S.R.L. y BRANE DISCOVERY S.R.L. IN LIQUIDAZIONE**, según poder de sustitución que obra en el expediente, por medio del presente escrito y estando dentro del término legal previsto para tal efecto de conformidad con lo preceptuado en la **DECISION 486**, presento respuesta al Examen de Patentabilidad, Concepto Técnico No. 2285, notificado mediante Oficio No. 9351 de fecha 14 de Agosto de 2009.

RESPUESTA AL CONCEPTO TECNICO:

DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1. Título:

El Examinador Técnico manifiesta en su concepto técnico:

"El título de la solicitud se debe modificar de forma tal que se elimine el término "y su utilización" ya que corresponde a materia no patentable.

R/: El solicitante se permite poner a consideración del Examinador Técnico el

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 2 -

"DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

2. Reivindicaciones.

El Examinador Técnico de Patentes objetó el Capítulo Reivindicatorio porque:

- La Reivindicación 1 define el sustituyente A con términos como grupo de los aromáticos carboxílicos, grupos aromáticos heterocíclicos, aril y heterociclil que no son concisos y generan una gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción.*
- En el capítulo reivindicatorio no aparecen las fórmulas estructurales de los compuestos de fórmula (I) ni de los intermedios de síntesis (II) a (VIII). Así no es posible establecer claramente los compuestos reivindicados y por ende no se puede determinar el estado de la técnica, ni realizar el respectivo análisis de patentabilidad.*
- Es necesario que el solicitante presente un nuevo capítulo reivindicatorio que incluya la fórmula estructural de los compuestos proporcionados por la presente invención.*

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que no está de acuerdo con el Examinador Técnico de Patentes en el sentido de que los términos del sustituyente A no son concisos y generan gran cantidad de compuestos que no corresponden a la invención puesto que en la memoria descriptiva se encuentran definidos los términos de A que se van a emplear en la invención, tal como aparece explicado en las páginas 5, 6 y 7 de la descripción detallada de la invención; además estos sustituyentes de A se encuentran soportados en los Ejemplos siguientes:

Grupos aromáticos carbocíclicos:	componentes 1, 2, 5-39, 43, 44
Grupos aromáticos heterocíclicos:	componentes 3, 40-42
arilC ₁₋₄ alquilo:	Componentes 45 y 46.

Para mayor claridad de la invención, nos permitimos especificar y agregar en la Reivindicación 1 las definiciones de los términos, así:

- el grupo aromático carboxílico comprende anillos aromáticos sencillos o fusionados con 6 a 12 anillos miembros, opcionalmente sustituidos;
- el grupo aromático heterocíclico comprende anillos sencillos o fusionados no saturados, cada anillo con entre 5 y 12 anillos que consisten en hasta cuatro hetero átomos, escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituidos;

2009
2000

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

- 3 -

- el término aril comprende anillos insaturados sencillos o fusionados, cada anillo tiene entre 5 y 8 anillos, y de preferencia de 5 o 6 anillos, opcionalmente sustituidos; y
- C₁₋₄alquilo que incluye grupos lineales o ramales o cíclicos.

Con relación al segundo punto, nos permitimos agregar las fórmulas estructurales de los compuestos (I) a (VIII) mencionados en el capítulo reivindicatorio.

De acuerdo a lo anterior, nuestro poderdante modificó el Capítulo Reivindicatorio, el cual pone a consideración del Examinador de Patentes, el cual consta de 23 reivindicaciones.

De otro lado, el solicitante se permite aclarar el término A que aparece en la descripción de la invención original, que por un error tipográfico quedó expresado como Ar; por lo cual corrigió las páginas 3 y 13 donde se encuentra el mismo y presenta nuevas páginas.

3. Reivindicaciones relativas a uso o a uso distinto

El Examinador Técnico manifiesta:

Las Reivindicaciones 24 a 26 se refieren al uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento, lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable.

R/: Nuestro poderdante DESISTE de las Reivindicaciones 24 a 26 de acuerdo a las exigencias de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En conclusión, nuestro poderdante pone a consideración del Despacho lo siguiente:

- **NUEVO TITULO** de la solicitud:
"DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"
- **Nuevo Capítulo Reivindicatorio** el cual contiene 23 Reivindicaciones, en 8 folios.
- **Nueva Descripción de la invención** que incluye las nuevas páginas 3 y 13, en 36 folios.

Dando cumplimiento con las exigencias del Concepto Técnico No. 2285 del 14 de Agosto de 2009; por lo tanto, solicito respetuosamente se proceda a

GOMEZ & DIAZ
ABOGADOS ASOCIADOS

- 4 -

PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN, a nombre de la sociedad cesionaria **BRANE DISCOVERY S.R.L. IN LIQUIDAZIONE.**

Atentamente,


MAGDA SALZBURG GARROS
C.C. No. 35.458.610 de Usaquén
T.P. No. 35.337 del C. S. de la J.

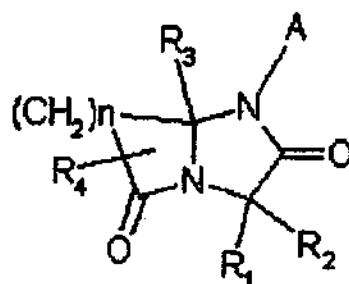
ANEXO: LO ANUNCIADO
MSG/

211
100

cerebral, desórdenes del humor, incluyendo depresión, dolor crónico, inflamatorio, neuropático y visceral, y emesis.

En consecuencia, compuestos de la fórmula general (I) son representativos
5 del tema de la presente invención

(I)



en la cual:

10

A se escoge entre los grupos aromáticos carbocíclicos, grupos aromáticos heterocíclicos y arilC₁₋₄alquilo;

R₁ se escoge de entre:

15

- hidrógeno;
- aril C₁₋₇alquilo, opcionalmente sustituido en la fracción alquilo con uno o más grupos escogidos de entre hidroxí, C₁₋₄alkoxi, halógeno, haloC₁₋₄alquilo;

212
259

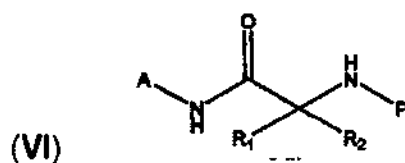
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

para obtener un compuesto de la fórmula (VI)

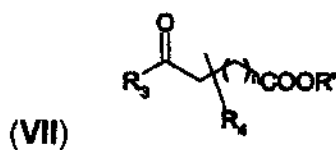
5



en que R_1 , R_2 y A son como se definió arriba para el compuesto de la fórmula (I), y P es H o un grupo protector adecuado. La activación de los aminoácidos es un procedimiento sintético bien conocido; ejemplos de derivados activados de aminoácidos se mezclan con anhídridos, cloruros acílicos y ésteres activados;

10

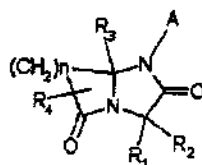
ii) reacción del compuesto de la fórmula (VI) obtenido en la etapa i) con el compuesto de la fórmula (VII)



15

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I) general



5 CARACTERIZADOS PORQUE:

A se escoge dentro del grupo de los aromáticos carboxílicos, grupos aromáticos heterocíclicos aromáticos, y aril C₁₋₄alquilo; donde:

el grupo aromático carboxílico comprende anillos aromáticos sencillos o fusionados con 6 a 12 anillos miembros, opcionalmente sustituidos;

10 el grupo aromático heterocíclico comprende anillos sencillos o fusionados no saturados, cada anillo con entre 5 y 12 anillos que consisten en hasta cuatro hetero átomos, escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituidos;

15 aril comprende anillos insaturados sencillos o fusionados, cada anillo tiene entre 5 y 8 anillos, y de preferencia de 5 o 6 anillos, opcionalmente sustituidos; y

C₁₋₄alquilo que incluye grupos lineales o ramales o cíclicos;

R₁ se escoge de entre:

- hidrógeno,
- aril C₁₋₇alquilo, opcionalmente sustituido en una fracción aril con uno o más de los grupos seleccionados entre hidroxil, C₁₋₄alcoxi, halógenos, haloC₁₋₄alquilo;
- heterociclilC₁₋₇alquilo, opcionalmente sustituido en la fracción de heterociclil con uno o más grupos escogidos de entre C₁₋₄alquilo e hidroxil;
- C₁₋₇alquilo, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre u opcionalmente sustituido en cualquier posición por uno o más grupos

214

seleccionados entre hidróxi, tio, amino, carboxilo, aminocarbonil, guanidinil;

R₂ se escoge entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, arilC₁₋₄alquilo y fenilo, o bien se toman juntos R₁ y R₂ de un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono;

R₃ se escoge entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, aril C₁₋₄alquilo, CONH₂ y COOR₅ en el R₅ se escoge entre el hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R₄ se escoge entre el hidrógeno, C₁₋₄alquilo, aril, arilC₁₋₄alquilo y heterociclil;

n es 2, 3 o 4;

10 en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros, y sales farmacéuticamente aceptables o de sus solvatos.

2. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADOS PORQUE** en los cuales: A es el grupo fenil, tienil, piridil, pirimidinil, opcionalmente sustituido, bencil o 4-metilbencil; R₁ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, bencil, -CH₂OH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂COOH, metil indol(3-il); R₂ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo o bencil; R₃ y R₄ son hidrógeno o metil, y n es 2.

3. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2, **CARACTERIZADOS PORQUE** A es fenilo opcionalmente sustituido; R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, y n es 2.

20 4. Los compuestos de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3, **CARACTERIZADOS PORQUE** A es sustituida por 1 a 3 sustituyentes escogidos entre ME, Et, i-Pr, OH, COOEt, COOH, CH₂OH, SO₂NH₂, SO₂Me, OMe, Cl, F, CN y CF₃.

25 5. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 4, **CARACTERIZADOS PORQUE** A es sustituida por 1 a 3 sustituyentes escogidos entre Me, Et, i-Pr, OH, CN, Cl y CF₃.

6. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, **CARACTERIZADOS PORQUE** dicho grupo C₁₋₄alquilo se escoge entre Me, Et, i-Pr, i-Bu y ciclopropilmetil.

25
21

7. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADOS PORQUE** son escogidos entre el grupo formado por:

1-fenilo-tetrahydro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-o-tolil-tetrahydro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

5 1-(2,6-Dimetil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-Tiofeno-2-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-*m*-Tolil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;

1-*p*-Tolil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

10 1-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(2-Trifluorometil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Cloro-2-metil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Cloro-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Metoxi-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

15 1-(3-Ciano-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Cloro-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Hidroxi-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Trifluorometil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Trifluorometil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

20 1-(4-Metoxi-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3,5-Dimetil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3,4-Dimetil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

216
210

- 1-Naftaleno-2-il-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Isopropil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 3-Bencil-1-fenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 5 3-Metil-1-fenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 3-Isobutil-1-fenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Fluoro-5-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 7a-Metil-1-fenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 10 (S)-1-o-Tolil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- (R)-1-o-Tolil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Etil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Isopropil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Hidroximetil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 15 ácido 4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-1-il)- benzoico;
- ácido 4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-1-il)- benzoico etil éster;
- 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Fluoro-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Ciano-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 20 1-Piridin-2-il-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-Piridin-3-il-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(5-Metilpiridin-2-il)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

247
219

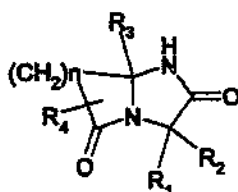
1-(2-Ciano-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Fluoro-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-Bencil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-metilbencil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona.

- 5 8. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



(I)

con un compuesto de fórmula (III)

10

A-X

(III)

en el cual A, R₁, R₂, R₃, R₄ y n se definen como aparece en la Reivindicación 1, y X es un átomo halógeno, para obtener los compuestos deseados de la fórmula (I).

- 15 9. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, **CARACTERIZADO PORQUE** en el compuesto de la fórmula (III), X es seleccionado entre bromo y yodo.

- 20 10. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 8-9 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) **CARACTERIZADO PORQUE** A es un grupo aromático carbocíclico o un grupo aromático heterocíclico, opcionalmente sustituido, en el cual el compuesto de fórmula (II) se disuelve en un solvente apropiado junto con el compuesto de la fórmula (III) en presencia de una base y de una cantidad catalítica de una sal de cobre, a una temperatura de entre 60°C y 140°C.

11. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho solvente es *N*-metilpirrolidona, la base es carbonato de potasio, la

218
210

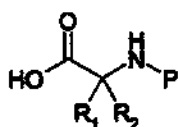
sal de cobre es yoduro de cobre y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 120°C.

12. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 8-9 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) **CARACTERIZADO PORQUE** A es arilC₁₋₄alquilo, en el cual el compuesto de la fórmula (II) se disuelve en un solvente apropiado junto con el compuesto de la fórmula (III), en presencia de una base adecuada a una temperatura entre 60°C y 140°C.

13. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 12, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho solvente se selecciona entre acetonitrilo, cloruro de metileno, acetona; la base se escoge entre trietilamina, carbonato de potasio, 2-*tert*-Butilimino-2-dietilamina-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, N,N-Diisopropiletilamina a una temperatura de 100°C.

14. El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) tal como se describe en la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** consiste en las siguientes etapas:

i) la reacción de un aminoácido de la fórmula (IV) o de uno de sus derivados activados



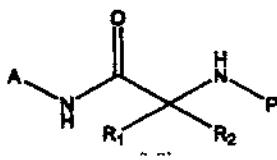
(IV)

con un compuesto de la fórmula (V)



(V)

para obtener un compuesto de la fórmula (VI):



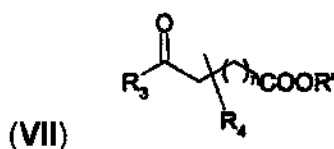
(VI)

2/9/18
2/12/18

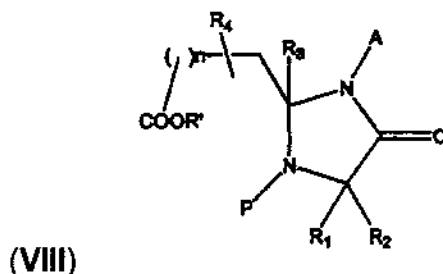
en el cual R_1 , R_2 y A se definen como aparece en la Reivindicación 1, y P es H o un grupo protector adecuado;

ii) la reacción del compuesto de la fórmula (VI) obtenido en la etapa i) con un compuesto de la fórmula (VII)

5



para obtener un compuesto de la fórmula (VIII)



en el cual: A , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n se definen como aparece en la Reivindicación 1, P se define como se menciono anteriormente, y R' es un grupo alquilo;

10

iii) la posible remoción del grupo protector P mediante hidrogenólisis del compuesto de la fórmula (VIII), obtenido a partir de la etapa ii), para obtener el correspondiente compuesto (VIII), en el cual P es H; y

15

iv) la ciclización del compuesto de la fórmula (VIII), en el cual P es H a partir de la etapa ii) o a partir de la etapa iii), para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I).

15. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** R' se escoge entre metil y *tert*-butil, y P se escoge entre H, bencil y benciloxicarbonil.

20

16. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** en la etapa iv) la reacción de ciclización se lleva a cabo calentando el compuesto (VIII) en ausencia del solvente a $120^{\circ}C$ y en condiciones de vacío, o de lo contrario sometiendo el compuesto (VIII) a calentamiento a reflujo en xileno por un tiempo comprendido entre 4 horas y 3 días.

270 140
217

17. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** la etapa ii) se lleva a cabo calentando a reflujo los compuestos de la fórmula (VI) y (VII) en un solvente prótico por un tiempo comprendido entre 2 y 24 horas, en la presencia de una base.

5 18. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** la reacción descrita en la etapa i) se lleva a cabo entre el cloruro de ácido del compuesto (IV) y el compuesto (V) en presencia de una base orgánica o inorgánica en un solvente aprótico adecuado a una temperatura entre -70°C y 50°C.

10 19. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** la reacción de la etapa i) se lleva a cabo haciendo reaccionar conjuntamente el compuesto (IV) y el compuesto (V) en presencia de un agente de condensación adecuado, en un solvente aprótico a una temperatura entre -70°C y 50°C.

15 20. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 18 o 19, **CARACTERIZADO PORQUE** la temperatura está entre -10°C y 20°C.

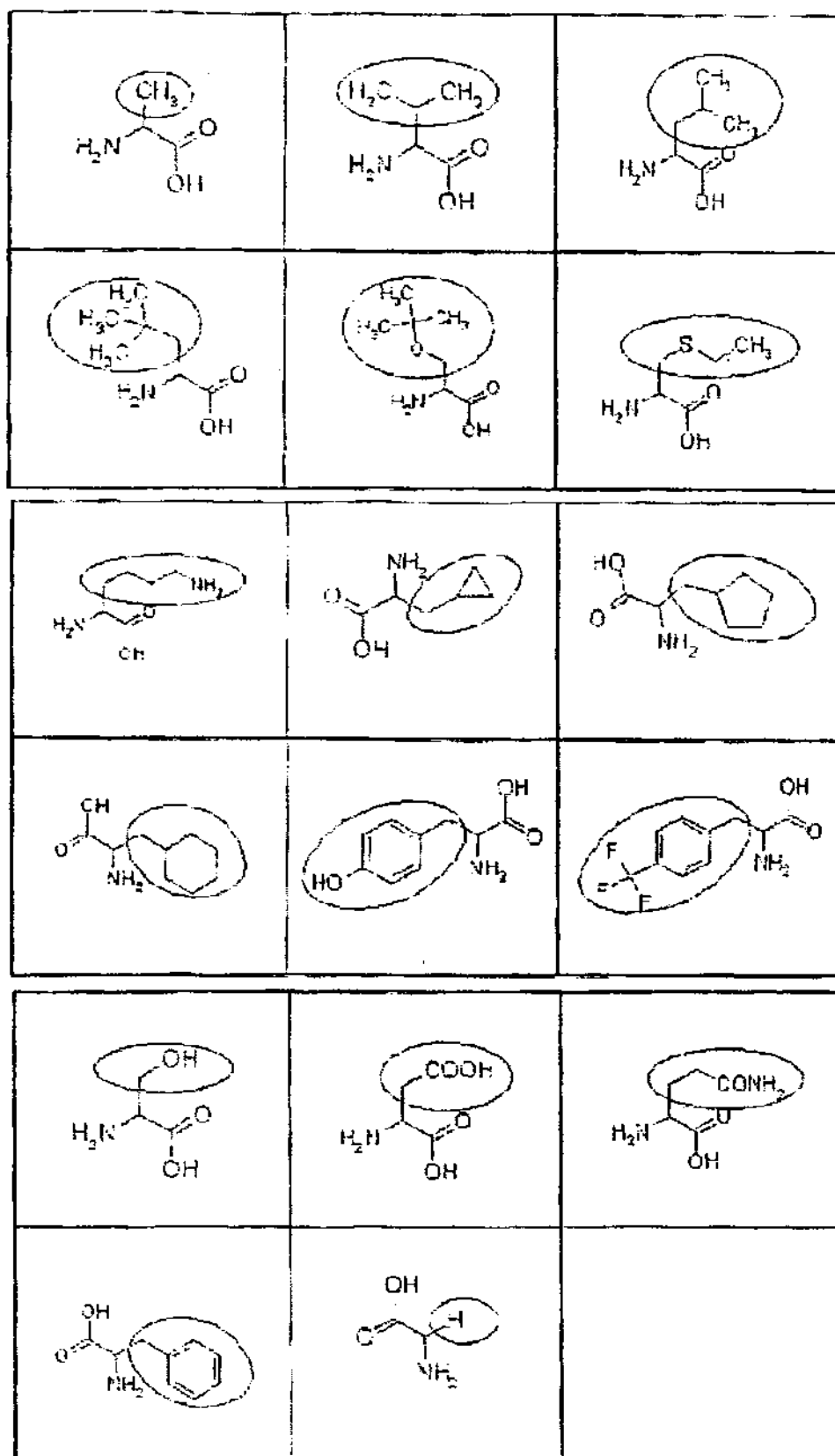
21. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo uno o más compuestos de la fórmula (I) como se describe en la Reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

20 22. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21, **CARACTERIZADA PORQUE** además contiene vectores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para las formas de administración seleccionadas entre vía oral, parenteral, rectal, transdérmica, y transmucosa.

25 23. La composición farmacéutica de acuerdo con las Reivindicaciones 21 y 22, **CARACTERIZADA PORQUE** se encuentra en la forma de soluciones, suspensiones, polvos solubles, gránulos, microcápsulas, cápsulas, pastillas, tabletas, tabletas recubiertas, supositorios, cremas, ungüentos, lociones, pastas, plastas medicadas, membranas o geles.

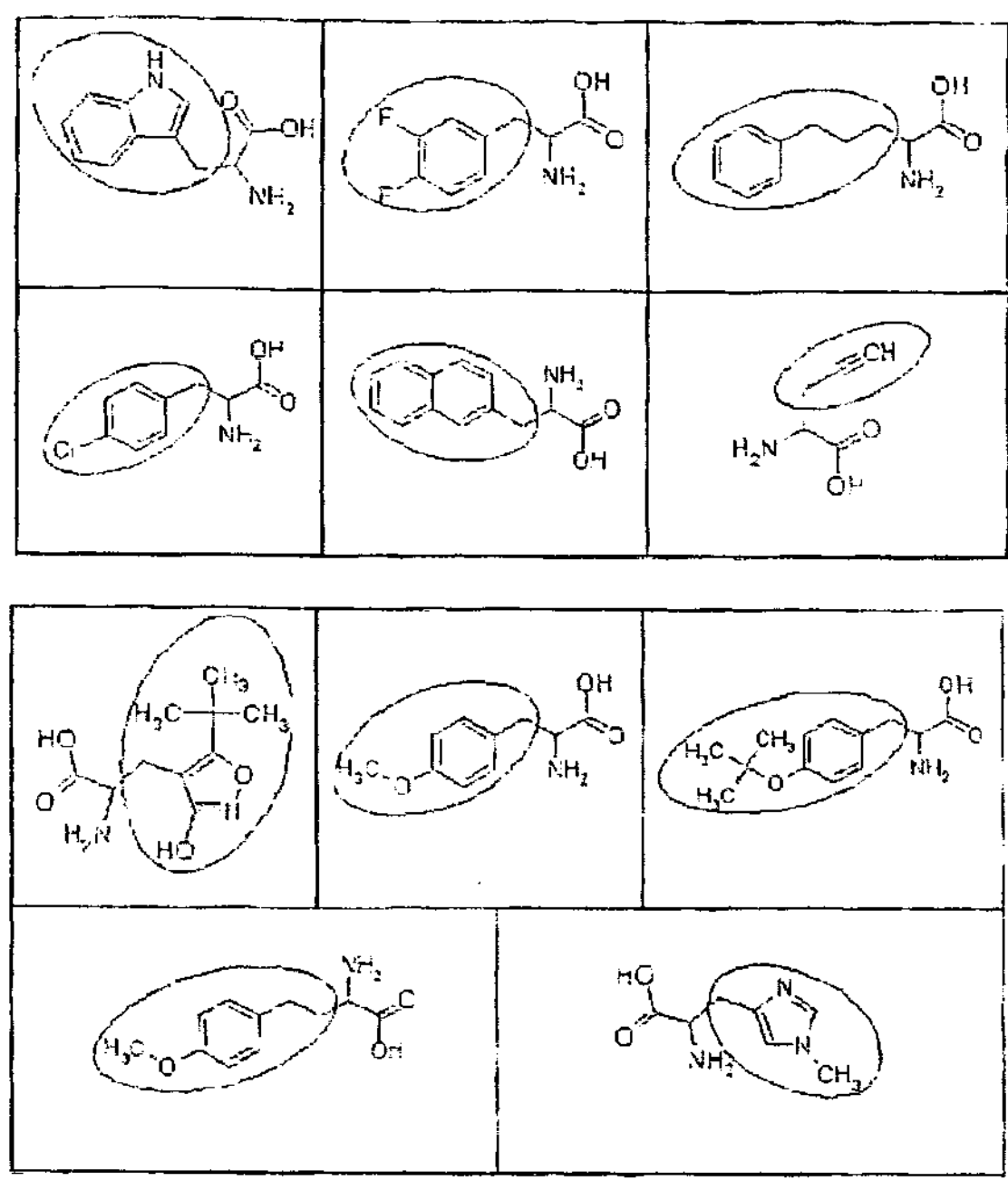
221
210

FIGURA 1a



27
219

FIGURA 1b



273
720

**DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOLE, SU PREPARACIÓN,
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE Y SU
UTILIZACIÓN COMO AGENTES NOOTRÓPICOS**

5 Campo de la Invención

La presente invención está relacionada con nuevos compuestos de la fórmula (I) que aparece de aquí en adelante, el proceso para su preparación, las composiciones farmacéuticas que lo contienen, y su utilización como agentes
10 nootrópicos, neuroprotectores, analgésicos y anti-hiperalgésicos.

Estado de la Técnica

Compuestos del estado del arte que poseen actividad nootrópica ya se
15 conocen en la literatura. En particular, los derivados sustituidos en posición 4 de 2-oxo-1-pirrolidineacetamida son agentes psicotrópicos válidos que re-establecen funciones cognitivos dañados. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en *Pharm. Res. Commun.* 16, 67, 1984 por Banfi, et al. y en *Drug Development Res.* 2, 447, 1982 por Útil et al.

20

Entre las moléculas más ampliamente conocidas que pertenecen a la arriba mencionada clase se pueden citar: 2-oxo-1-pirrolidineacetamida (piracetam), 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidineacetamida (oxiracetam), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida (levetiracetam) y N-(2, 5-dimetilfenilo)-2-oxo-1-
25 pirrolidineacetamida (nafiracetam).

224
221

Otra clase química que posee actividad nootrópica esta representada por derivados imidazolic condensados, en particular 2,5-dioxohexahidro-1H-pirrol[1,2-a]imidazole(dimiracetam), descrito en EP 335483 y en WO-9309120, y en *J. Med. Chem.*, 36, 4214, 1993 por Pinza M. et al.

5

Recientemente, se ha demostrado que nefiracetam podría ser un buen agente terapéutico en el tratamiento de dolor neuropático. La acción anti-hiperalgésica inducida por nefiracetam parece ser de naturaleza no-opioide y probablemente es debida a la estimulación del sistema nicotínico colinérgico a nivel espinal y súper espinal (Rashid Harunor M. D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303,226, 2002).

Breve Descripción de la Invención

15 El solicitante actual ahora ha encontrado nuevos imidazolones bicíclicos *N*-sustituídos de la fórmula (I), que aparecerán en seguida, que han demostrado propiedades psicotrópicos mejorados y efectos anti-hiperalgésicos y analgésicos mas marcados en varios modelos de dolor neuropático, comparado con los agentes nootrópicos ya conocidos.

20

Consecuentemente los compuestos actuales de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de muchos desordenes del sistema central nervioso (SCN), por ejemplo en el deterioro del aprendizaje, disfunción de la esfera cognitiva y de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencias, incluyendo demencia senil del tipo de Alzheimer, demencia vascular post-apoplejía, epilepsia, isquemia

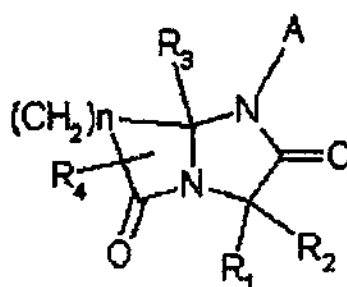
25

225
727

cerebral, desórdenes del humor, incluyendo depresión, dolor crónico, inflamatorio, neuropático y visceral, y emesis.

En consecuencia, compuestos de la fórmula general (I) son representativos
5 del tema de la presente invención

(I)



en la cual:

10

A se escoge entre los grupos aromáticos carbocíclicos, grupos aromáticos heterocíclicos y aril C_{1-4} alquilo;

R_1 se escoge de entre:

15

- hidrógeno;
- aril C_{1-7} alquilo, opcionalmente sustituido en la fracción alquilo con uno o más grupos escogidos de entre hidroxí, C_{1-4} alkoxi, halógeno, halo C_{1-4} alquilo;

- 276
77
- heterociclilC₁₋₇alquilo, opcionalmente sustituido en la fracción heterociclil con uno o más grupos escogidos de entre C₁₋₄alquilo e hidroxil;
 - C₁₋₇alquilo, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o
- 5 azufre o opcionalmente sustituido en cualquier posición por uno o mas grupos escogidos de entre hidroxil, tio, amino, carboxil, amino-carboxil, guanidinil.

R₂ se escoge de entre: hidrógeno, C₁₋₄alquilo, arilC₁₋₄alquilo y fenil;

- 10 o bien se toman juntos R₁ y R₂, de un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbón;

R₃ se escoge de entre hidrogeno, C₁₋₄alquilo, arilC₁₋₄alquilo, CONH₂ y COOR₅ en donde R₅ se escoge de entre hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

15

R₄ se escoge de entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo, aril, arilC₁₋₄alquilo y heterociclil;

y

- 20 **n** es 2, 3 ó 4;

en la forma de una mezcla racémica o en la forma de enantiómeros, y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de éstas.

25

227
220

El proceso de preparación de los compuestos de la fórmula (I) que aparece arriba, los compuestos farmacéuticos que la contiene y su uso en la preparación de medicamentos con acción nootrópica y neuroprotectora, con acción analgésico y/o anti-hiperalgésica, y acción anti-emética, constituyen otra
5 materia de la invención.

Se ilustrarán las características y ventajas de los compuestos actuales de la fórmula (I) en detalle en la siguiente descripción.

10 **Descripción de las Figuras**

Las Figuras 1a, 1b son ejemplos no-limitantes de aminoácidos de la fórmula (IV), útiles en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I). La porción dentro del círculo indica el sustituyente R₁.

15

Descripción Detallada de la Invención

Dentro del marco de la invención actual, el término “grupo aromático carbocíclico” significa anillos aromáticos sencillos o fusionados con 6 a 12
20 elementos del anillo, opcionalmente sustituidos.

Los términos “grupo aromático heterocíclico” y “heterociclil” significan anillos sencillos o fusionados no-saturados, cada anillo con entre 5 y 12 elementos que consisten en hasta cuatro hetero átomos, escogidos de entre
25 oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituidos.

22^e

Cuando no está especificado, el término "aril" significa anillos insaturados sencillos o fusionados, cada anillo tiene entre 5 y 8 elementos, y de preferencia de 5 o 6 elementos, opcionalmente sustituidos; por el término "arilC₁₋₄alquilo" se indica un grupo que tiene un grupo aril, como se definió arriba, y una fracción alquiloC₁₋₄ que conecta el grupo aril al punto de sustitución.

Todos los arriba mencionados grupos C₁₋₄alquilo, incluyendo aquéllos que forman parte del grupo arilC₁₋₄alquilo, pueden ser indistintamente lineales o
10 ramales o cíclicos (por ejemplo, ciclo-propil, ciclo-propil-metil o metilciclopropil). Los grupos alquilo C₁-C₄ preferidos son Me, Et, i-Pr, i-Bu, y ciclopropilmetil

Todos los arriba mencionados grupos C₁₋₇alquilo, incluyendo aquéllos
15 que forman parte de los grupos que contienen C₁₋₇alquilo, pueden ser indistintamente lineales, ramales o cíclicos, y pueden incluir enlaces dobles o triples. El término "grupos C₁₋₇alquilos interrumpidos por oxígeno o azufre" significa, respectivamente, cualquier grupo éter y tio-éter que contiene entre 1 y 7 átomos de carbón.

20

El término "heterociclilC₁₋₇alquilo" indica un grupo que tiene un grupo heterociclil, como se definió arriba, y una fracción alquiloC₁₋₇ que conecta el grupo aril con el punto de sustitución.

25

El término "arilC₁₋₇alquilo" indica un grupo que tiene un grupo aril, como se definió arriba, y una fracción alquiloC₁₋₇ que conecta el grupo aril con el punto de sustitución.

- 5 "Halógeno" significa un átomo escogido entre flúor, cloro, bromo y yodo; "haloC₁₋₄alquilo" significa un grupo alquiloC₁₋₄ sustituido en cualquier posición por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo trifluorometil.

- Si no se indica lo contrario, grupos "sustituidos opcionalmente" son
10 grupos sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes escogidos, de preferencia, de entre Me, Et, i-Pr, OH, COOEt, COOH, CH₂OH, SO₂NH₂, SO₂Me, OMe, Cl, F, CN y CF₃, y más preferentemente Me, Et, i-Pr, OH, CN, Cl y CF₃; los sustituyentes pueden estar en cualquier posición en el grupo que se vaya a sustituir.

15

- Los compuestos preferidos según la invención son compuestos de la fórmula (I), en los cuales A es un fenil sustituido opcionalmente, un bencilo sustituido opcionalmente o un grupo aromático heterocíclico sustituido opcionalmente con 5 ó 6 elementos, y que consiste en hasta dos átomos hetero
20 escogidos de entre oxígeno, azufre o nitrógeno, R₁, R₂, R₃ y R₄ se escogen entre hidrógeno, C₁₋₄alquilo o bencilo, y n es igual a 2 ó 3.

- De preferencia, A es fenil, tienil, piridil, grupo pirimidinil, opcionalmente sustituidos, bencil o 4-metilbencil; R₁ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo
25 (por ejemplo metil, isopropil o isobutil), bencil, -CH₂OH, -CH₂CH₂CONH₂,

230
227
-CH₂COOH, indol(3-il)metil, R₂ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo o bencil, R₃ y R₄ son hidrógeno o metil, y n es 2.

Más preferentemente, A es un fenil opcionalmente sustituido, R₁, R₂, R₃
5 y R₄ son hidrógeno, y n es igual a 2.

Cuando R₁ y R₂, tomados juntos, forman un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbón, el compuesto que resulta de la fórmula (I) es un compuesto espirocíclico.

10

Compuestos preferidos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se eligen de un grupo compuesto por:

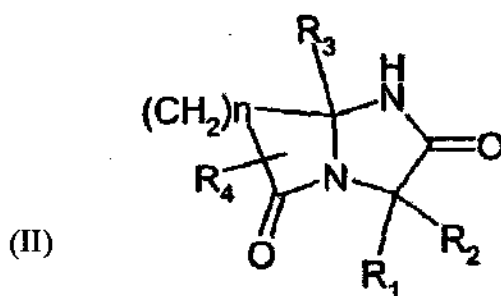
- 1-Fenilo-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-*o*-tolil-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 15 1-(2,6-Dimetil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-Tiofeno-2-il-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-*m*-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-*p*-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-(5-Fluoro-2-metil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 20 1-(3-Fluoro-2-metil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-(2-Trifluorometil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-(4-Cloro-2-metil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-(3-Cloro-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 1-(3-Metoxi-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
- 25 1-(3-Ciano-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;

- 231
228
- 1-(4-Cloro-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(3-Hidroxi-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(3-Trifluorometil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(4-Trifluorometil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 5 1-(4-Metoxi-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(3,5-Dimetil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(3,4-Dimetil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-Naftalen-2-il-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(3-Isopropil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 10 1-(4-Cloro-3-metil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 3-Bencil-1-fenilo-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 3-Metil-1-fenilo-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 3-isobutil-1-fenilo-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(3-Fluoro-5-metil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 15 1-(3-Fluoro-4-metil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 7a-Metil-1-fenilo-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - (S)-1-*o*-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - (R)-1-*o*-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(4-Etil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 20 1-(4-Isopropil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 1-(4-Hidroximetil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-1-il)-ácido benzoico;
 - 4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-1-il)-ácido benzoico etil éster;
 - 1-(4-Metanosulfonil-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 - 25 1-(4-Fluoro-fenilo)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;

- 23
279
- 1-(4-Ciano-fenilo)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 1-Piridina-2-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 1-Piridina-3-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 1-(5-Metilpiridin-2-il)-tetrahidropirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 5 1-(2-Ciano-fenilo)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 1-(3-Fluoro-fenilo)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 1-Bencil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;
 1-(4-metilbencil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona.

10 Se debe notar que algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos. La invención actual se extiende a todos los isómeros ópticos de los compuestos en sus formas enteramente o parcialmente resueltas y en la forma de mezclas racémicas.

15 Otra materia de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), o de una de sus sales, y/o uno de sus solvatos, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



25

con un compuesto de la fórmula (III)

A-X

(III)

5

en que A, R₁, R₂, R₃ y R₄ y n se definen como arriba para los compuestos de la fórmula (I), y X es un átomo de halógeno, escogido de preferencia entre bromo y yodo.

10 Cuando A es un grupo aromático carbocíclico o un grupo aromático heterocíclico como se definió arriba, la reacción entre los compuestos de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula (III) puede llevarse a cabo según las condiciones apropiadas de la reacción Goldberg (*Angew. Chem. Int. E.*, 39, 4492, 2000). En particular, los compuestos de la fórmula (II) se disuelven en un
15 solvente adecuado, tal como N-metilpirrolidona, junto con los compuestos de la fórmula (III) en la presencia de una cantidad catalítica de sal de cobre tal como yoduro de cobre, y una base tal como carbonato potásico, a cualquier temperatura que producirá un porcentaje adecuado de formación del producto que se requiere, adecuadamente a una temperatura alta, por ejemplo a una
20 temperatura de entre 60°C y 140°C, por ejemplo a 120°C. La mezcla de la reacción se calienta utilizando un sistema convencional de calentamiento o un reactor de microondas de potencia adecuada, por ejemplo, que consiste en entre 25 y 250W (*Tetrahedron Letters*, 43,1101, 2002).

25

23
22

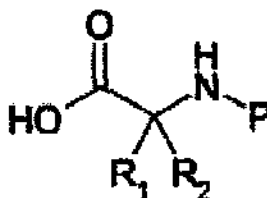
Cuando A es arilC₁₋₄alkil, la reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano, acetona, en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina, carbonato potásico, 2-*tert*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diasafosforina (también conocido como BEMP), N,N-Diisopropiletilamina (también conocido como base Hunig), a una temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo (60-140°C, de preferencia 100°C).

Los antemencionados compuestos de la fórmula (II) y los métodos para su preparación se describen en la solicitud de patente Europea EP-A-335483 y en la solicitud para patente Internacional No. WO-A-93/09120 y en *J. Med. Chem.*, 36, 4214, 1993, por Pinza et al.

Los compuestos para la fórmula (III) están disponibles comercialmente o se pueden preparar desde compuestos conocidos con métodos conocidos.

De manera alterna, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar con el proceso que consiste en los siguientes pasos:

- i) reacción de un aminoácido de la fórmula (IV) o uno de sus derivados activados



(IV)

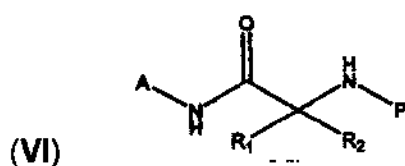
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

para obtener un compuesto de la fórmula (VI)

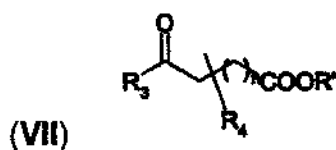
5



en que R_1 , R_2 y A son como se definió arriba para el compuesto de la fórmula (I), y P es H o un grupo protector adecuado. La activación de los aminoácidos es un procedimiento sintético bien conocido; ejemplos de derivados activados de aminoácidos se mezclan con anhídridos, cloruros acílicos y ésteres activados;

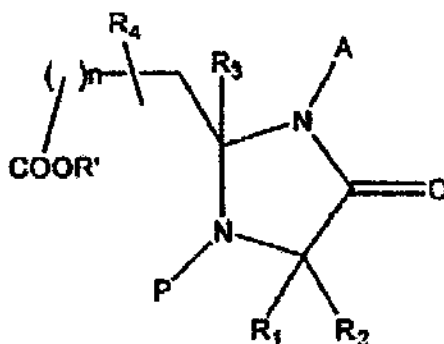
10

ii) reacción del compuesto de la fórmula (VI) obtenido en la etapa i) con el compuesto de la fórmula (VII)



15

para obtener un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

10 en que A, R₁, R₂, R₃ y R₄ y n son como se definió arriba para el compuesto de la fórmula (I), P se define como arriba, y R' es un grupo alquilo;

iii) remoción posible del grupo P protector por medio de hidrogenólisis de los compuestos de la fórmula (VIII), obtenido en el paso ii), para obtener el
15 compuesto correspondiente (VIII), en que P es H; y

iv) ciclización del compuesto de la fórmula (VIII), en que P es H que viene del paso ii) o del paso iii), para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I).

20 Según una incorporación preferida de la invención, el residuo alquilo R' se escoge entre metil y *tert*-butil, y P se escoge entre hidrógeno, un grupo bencilo o bencilo-oxicarbonílico.

La reacción en el paso i) entre el compuesto de la fórmula (IV) y el
25 compuesto de la fórmula (V) se puede llevar a cabo:

233
234

(a) preparando, en primer lugar, un cloruro ácido en el compuesto de la fórmula (IV) y uniendo a dicho cloruro ácido el compuesto de la fórmula (V) en presencia de una base inorgánica u orgánica en un solvente aprótico
5 adecuado, como dimetilformamida (DMF) a una temperatura de entre -70°C y 50°C, y de preferencia entre -10°C y 20°C; o:

(b) haciendo reacción juntos el compuesto de la fórmula (IV) con el compuesto de la fórmula (V) en la presencia de un agente condensador
10 adecuado, por ejemplo *N,N'*-carbonil diimidazole (CDI) o una carbodiimida como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o *N*-dimetilaminopropil-*N'*-etilcarbodiimida, de preferencia de *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt) para maximizar el rendimiento y prevenir los procesos de racemización (cf. Síntesis, 453,1972) u *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato
15 (HBTU), en un solvente aprótico, por ejemplo una mezcla de acetonitrilo (MeCN) y tetrahidrofurano (THF), por ejemplo, una mezcla con la relación volumétrica entre 1:9 y 7:3 (MeCN:THF), a cualquier temperatura capaz de rendir un porcentaje adecuado de formación del producto requerido, por ejemplo una temperatura de entre -70°C y 50°C, y de preferencia de entre -
20 10°C y 25°C.

En el paso ii) del proceso actual, se calientan, de preferencia con calor de reflujo, los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) en un solvente prótico, tal como agua o metanol, y posiblemente en presencia de una base, tal como
25 NaOH, en el caso en donde se utiliza el compuesto de la fórmula (VI) para

238
235
formar una de sus sales que se obtiene a través de la incorporación de un ácido, durante un período de tiempo adecuado, de preferencia entre 2 y 24 horas.

Se lleva a cabo la remoción del grupo P protector a través de
5 hidrogenólisis en el paso iii) utilizando formiato de amonio como la fuente de hidrógeno en un solvente prótico adecuado, por ejemplo metanol o una mezcla de agua y metanol.

Se lleva a cabo la reacción de ciclización en el paso iv) directamente en
10 el compuesto de la fórmula (VIII) que viene del paso ii) si P es H, o si dicho compuesto (VIII) P es un grupo protector, el primer paso es removerlo, como se describió arriba en el paso iii).

Se lleva a cabo la reacción de ciclización bajo condiciones drásticas a
15 través del calentamiento convencional del compuesto de la fórmula (VIII) sin solvente a 120°C y en condiciones de vacío, o bien por medio de calentamiento de reflujo en xileno durante un período adecuado de tiempo, por ejemplo durante entre 4 horas y 3 días, o a través de la irradiación con microondas.

20 Los compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (VII) están comercialmente disponibles, o se pueden preparar desde compuestos conocidos a través de métodos conocidos.

En particular, se pueden escoger los compuestos de la fórmula (IV) de
25 cualquier aminoácido que existe naturalmente o derivados de éstos. En la

238
736

Figura 1 se muestran ejemplos de aminoácidos que son útiles en la invención actual, en donde la parte dentro del círculo corresponde al sustituyente R_1 de la fórmula (IV); y por lo tanto se prefieren todos estos significados de R_1 en la fórmula (I), siendo el objeto de la invención actual.

5

Son útiles como agentes terapéuticos los compuestos actuales de la fórmula (I) y en particular poseen actividad nootrópica y neuroprotectora, por ejemplo, contribuyen a la restauración del aprendizaje y de funciones de la memoria que se hayan deteriorado con la edad o debido a traumas de isquemia, y son efectivos en varias patologías del SNC, entre ellas son disfunciones de aprendizaje, disfunciones de la esfera cognitiva y de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencias, incluyendo demencia senil del tipo Alzheimer, demencia tipo post-apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral y afecciones del estado de ánimo, incluyendo la depresión.

15

Además, los compuestos actuales de la fórmula (I) poseen actividad analgésica y/o anti-hiperalgésica, por ejemplo, contribuyen a combatir las sensaciones de dolor, en particular aquellas causadas por condiciones de dolor neuropático, dolor inflamatorio crónico y dolor visceral, y han probado ser eficaces también en el tratamiento de emesis.

20

La materia de la invención actual también es, por tanto, el uso de los compuestos actuales de la fórmula (I) o de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables en la preparación de medicamentos para la recuperación de padecimientos de aprendizaje y memoria y para el tratamiento

25

240
237

de demencias, enfermedad de Alzheimer, demencia tipo vascular post-apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral y afecciones del estado de ánimo, incluyendo la depresión.

5 También proporciona un método para el tratamiento de los arriba mencionados padecimientos y enfermedades, caracterizado por la administración de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que la necesita.

10 Es bien conocido que los desórdenes cognitivos que ocurren en dichas patologías son correlacionadas con el déficit del sistema colinérgico cerebral, como se descubre a través de resultados morfológicos (B.E.Tomlinson en "Biochemistry of Dementias"; P.J.Roberts Ed.; John Wiley & Sons, New York, N.Y. pp. 15-22, 1980) y descubrimientos neuroquímicos (R. T. Bartus et al.
15 *Science*, 217, 408, 1982). Además es bien conocido que los deterioros significativos de las funciones cognitivas son los signos más evidentes y debilitantes que se observan en pacientes que sufren de la enfermedad de Alzheimer, demencia senil del tipo Alzheimer, y demencia debida a infartos múltiples.

20

 Se puede determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I) en ratas con relación a la acción que provoca amnesia de escopolamina (D. A. Drachman, *Archs. Neurol.*, Chicago, 30,113, 1974; D. A. Eckerman, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12,595, 1980) en la ruta mnémica y en la
25 reducción de los niveles de acetilcolina en el hipocampo. Se puede evaluar en

241
235
ratas el efecto en la memoria y el aprendizaje utilizando la prueba de evitar pasiva, como se describe en Essman, *Pharmacol Res. Commun.* 5, 295, 1973.

La materia de la invención actual es, además el uso de los compuestos
5 actuales de la fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de condiciones de dolor neuropático, dolor inflamatorio crónico y dolor visceral. También se proporciona un método para el tratamiento de dichas enfermedades caracterizado por la administración de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que
10 lo necesita.

Se plantea como hipótesis que el proceso de aprendizaje y memoria esta implicado en los mecanismos del dolor crónico (Flor H., *Prog. Brain Res.* , 129, 313, 2000), y evidencia reciente apoya la hipótesis de que el dolor inflamatorio
15 crónico es un fenómeno maladaptivo adquirido (Arnstein P. M. , *J. Neurosci. Nurs.* 29, 179, 1997; Kumazava T., *Neurosci. Res* , 32, 9, 1998). Se ha descrito la disfunción cognitiva en varias condiciones neuropáticas. (Kuhajda M. C., *Ann. Behav. Med*, 20, 31, 1998), y recientemente se ha observado que el nefiracetam, un agente nootrópico, alivia el dolor neuropático gracias a sus
20 efectos en neuropatías (Rashid Harunor M. D. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 303,226, 2002). Se ha mostrado que el efecto analgésico y/o anti-hiperalgésico del nefiracetam se expresa a través de la estimulación de los receptores nicotínicos colinérgicos a nivel espinal y supraespinal, en cuanto dicho efecto esta inhibido de manera dosis-dependiente por mecamilamina, un antagonista
25 conocido del receptor colinérgico nicotínico.

242
23

La actividad de los compuestos de la fórmula (I) se puede determinar en ratones a través del ensayo hiperalgesia-termal (ensayo de retirar la pata) y el ensayo hiperalgesia-mecánica (ensayo de presión en la pata) inducido por la ligación parcial del nervio ciática o por tratamiento con estreptozotocina, siguiendo los protocolos descritos en *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303, 226, 2002 y en la bibliografía citada en el mismo.

Cuando se utilizan en tratamiento terapéutico en humanos y animales, se formulan los compuestos de la fórmula (I) normalmente según la práctica farmacéutica estándar, como compuesto farmacéutico.

Por lo tanto, otra materia de la invención esta representada por un compuesto farmacéutico que consiste en, como principio activo, un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con vectores, diluyentes y excipientes adecuados para la forma de administración que se escoge farmacéuticamente aceptables.

Se pueden administrar los compuestos de la fórmula (I) de forma estándar en el tratamiento de las enfermedades que arriba se indicaron, por ejemplo vía oral, parenteral, rectal, vía transdérmica o por la administración a través de la mucosa (por ejemplo, la mucosa sublingual, bucal o nasal).

Los compuestos de la fórmula (I) que se administran vía oral o vía sublingual o vía bucal, se pueden formular como jarabes, tabletas, cápsulas y pastillas. Una formulación en forma de jarabe consiste generalmente en una

243
240
suspensión o solución del compuesto o una de sus sales en un vector líquido, por ejemplo etanol, glicerina o agua con un agente saborizante o colorante.

Cuando el compuesto está en la forma de tableta, es posible usar cualquier vector farmacéutico que se usa convencionalmente en la preparación de formulaciones sólidas. Ejemplos de dichos vectores consisten en estereato de magnesio, almidón, lactosa y sucrosa. Cuando el compuesto está en la forma de cápsulas, es adecuado cualquier método convencional de encapsulación, por ejemplo, el uso de los vectores mencionados arriba en una cápsula de gelatina endurecida. Cuando el compuesto está en la forma de cápsulas hechas de gelatina suave, es posible usar cualquier vector farmacéutico que se usa convencionalmente en la preparación de dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosa, silicatos o aceites, que se incorporarán en la cáscara hecha de gelatina suave.

15

Compuestos parenterales típicos consisten en una solución o suspensión del compuesto de la fórmula (I) en un vector estéril acuoso o no-acuoso, que posiblemente contiene un aceite aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, polietileno-glicol, polivinil-pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de ajonjolí.

20

La formulación típica en supositorios consiste en un compuesto de la fórmula (I), que se activa si se administra de esta manera, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo glicoles poliméricos, gelatina, manteca de cacao, u otras ceras de bajo punto de fusión o aceites vegetales.

25

244 38
241

Formulaciones transdérmicas típicas consisten en un vector acuoso o no-acuoso convencional, por ejemplo crema, ungüento, loción o pasta, o puede ser en la forma de plastas medicadas, parches o membranas.

- 5 De preferencia, el compuesto está en la forma de unidad de dosis, por ejemplo tabletas o cápsulas, de manera que el paciente puede tomar una dosis sencilla.

- 10 Oxiracetam es un compuesto que se usa en el tratamiento de demencia senil y las condiciones patológicas relacionados con ésta. Se pueden administrar los compuestos de la fórmula (I) con regímenes similares a aquellos establecidos para oxiracetam, con cualquier ajuste apropiado de los niveles en la dosis o de la frecuencia de la dosis en relación a la mayor actividad y al perfil farmacéutico mejorado de los compuestos de la fórmula (I).

15

- Cada unidad de dosis para la administración oral puede contener convenientemente desde 0.05 mg/kg hasta 50 mg/kg, más convenientemente desde 0.1 mg/kg hasta 25 mg/kg de un compuesto de la fórmula (I). Se puede administrar el ingrediente activo de 1 a 6 veces por día. Se pueden
- 20 coadministrar los compuestos de la fórmula (I) con otros compuestos farmacéuticamente activos, por ejemplo en asociación, concurrencia o secuencia con, en particular junto con, otros compuestos usados en el tratamiento de pacientes mayores, tales como tranquilizantes, diuréticos, drogas anti-hipersensibles, drogas vasodilatadoras, y agentes inotrópicos.

25

245
74
Se proporcionan ejemplos de la invención actual en lo siguiente, con fines estrictamente ilustrativos y no limitativos.

PARTE EXPERIMENTAL

5

Descripción 1. 3-Isobutil-tetrahidro-pirrollo[1,2-a]imidazole-2,5-diona.

A una solución de DL-hidrocloruro de leucinamida (1.5 g, 9 mmol) en agua (40 ml), ajustado a un pH de 9.5 con 10% de hidróxido sódico, se agregó
10 etil-4-oxobutanoato (1 g, 7.5 mmol). Se introdujo la mezcla en un horno de microondas y se mantuvo en condición de reflujo durante 1 hora. Entonces se evaporó el agua al vacío y se cromatógrafeó el residuo sobre gel de sílice. (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 98 / 2 / 0.1) para rendir 1.1 g del compuesto titular.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.48 (amplio s, 1H); 5.30 (t, 1H); 4.23 (dd, 1H); 2.71-2.39 (m, 3H); 2.20-1.93 (m, 1H); 1.86-1.73 (m, 1H); 1.70-1.42 (m, 2H), 1.05 (d, 3H); 0.96 (d, 3H).

MS: EI TSQ 700; fuente 180 C; 70 V; 200 uA: 196 (M⁺), 97.

20

Ejemplo 1. 1-Fenilo-tetrahidro-1H-pirrollo[1,2-a]imidazole-2,5-diona

A una solución de tetrahidro-pirrollo[1,2-a]imidazole-2,5-diona (1 g, 7.14 mmol; preparado como se describe en *J. Med. Chem.* 36, 4214-4220, 1994,) en N-metilpirrolidona (NMP, 12 cc), CuI (0.2 g, 1.05 mmol), K₂CO₃ (1
25

236
74
g, 7.14 mmol) y iodobenzeno (5 g, 24.5 mmol) se agregaron moviendo constantemente. Se calentó la suspensión en un aparato de microondas (250 Watts) durante 45 min. Se agregó acetato de etilo a la suspensión y se filtró el sólido. Se lavó la fase orgánica con agua y se re-extrajo la fase acuosa con
5 CH₂Cl₂. Se recolectaron y se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se trituro el residuo con éter isopropílico. Se filtró el sólido, se trituro con agua y se filtró para rendir 0.18 g del compuesto titular, mp = 185-188°C.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.46-7.37 (m, 4H); 7.28-7.21 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 4.48 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.78-2.60 (m, 2H); 2.51-2.38 (m, 1H); 2.08-1.96 (m, 1H).

MS: EI TSQ 700; fuente 180 C; 70 V; 200 uA; 216 (M⁺), 160,97.

15

Ejemplo 2. 1-o-tolil-tetrahidro-1H-pirrollo[1,2-a]imidazole-2,5-diona.

A una solución de tetrahidro-pirrollo[1,2-a]imidazole-2,5-diona (1.3 g, 9.28 mmol, preparado como se describe en *J. Med. Chem.* 36, 4214, 1994) en
20 N-metilpirrolidona (NMP, 12 cc), CuI (0.5 g, 2.62 mmol), K₂CO₃ (1.3 g, 9.28 mmol) y 2-bromotolueno (6 g, 35 mmol) se agregó mientras se movía. Se calentó la suspensión en un aparato de microondas (250 Watts) durante 1 h. Se agregó acetato de etilo a la suspensión y se filtró el sólido. Se lavó la fase orgánica en agua y se re-extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se recolectaron y se
25 secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a

247
244
sequedad. Se trituro el residuo con Et₂O. Se filtró el sólido y se cristalizó la primera vez con iPrOH y después con AcOEt para rendir 0.33 g del compuesto titular, mp = 138-139°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.23 (m, 4H); 7.13-7.06 (m, 1H); 5.69 (m br, 1H); 4.45 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.68 (ddd, 1H); 2.48 (ddd, 1H); 2.40-2.29 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.93 (m br, 1H).

MS: EI TSQ 700; fuente 180 C; 70 V; 200 uA: 230 (M⁺), 143, 118, 97.

10 **Ejemplo 3-44 (Tabla 1).** *Procedimiento general para la arilación de tetrahidro-pirroló[1,2-a]imidazole-2,5-dionas con haluros de aril.*

A una solución de tetrahidro-pirroló[1,2-a]imidazole-2,5-diona (3.5 mmol; preparado como se describe en *J. Med. Chem.* 36, 4214-4220, 1994 o en
15 WO-9309120), en N-metilpirrolidona (NMP 1 ml), se agregaron moviendo constantemente CuI (0.19 g, 1 mmol), K₂CO₃ (0.5 g, 3.5 mmol) y el haluro de aril apropiado (7 mmol). Se calentó la suspensión en un aparato de microondas (25 Watt) durante 20 min. Se agregaron acetato de etilo (50 ml) y agua (5 ml) a
la suspensión y se mezcló la mezcla durante 30' en la presencia de celite. Se
20 filtró la reacción y se lavó el acetato de etilo con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a la sequedad. Se trituro el residuo con Et₂O para rendir el compuesto deseado. El rendimiento varía entre 30% y 60%.

248
240

Ejemplo 45. 1-Bencil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona.

Se preparó una solución de tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona (0.5 g, 3.5 mmol, como se describe en *J. Med. Chem.* 36, 4214, 1994), BEMP
5 (2 ml, 7 mmol) y bencilbromuro (0.6 ml, 5 mmol) en CH₃CN (20 ml) se mantuvo en condiciones de reflujo durante 1 hora.

Se concentró la reacción a sequedad; luego se re-disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre
10 Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo a través de cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice. (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 95 / 5 / 0.5) para rendir 0.7 g del compuesto titular como aceite amarillo.

15 Rendimiento: 87%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39-7.10 (m, 5H); 5.03 (dd, 1H); 4.71 (d, 1H);
4.29 (d, 1H); 4.28 (d, 1H); 3.59 (d, 1H); 2.57 (ddd, 1H); 2.39-2.125 (m, 2H);
1.92-1.77 (m, 1H).

20

MS: El TSQ 700; fuente 180 C; 70 V; 200 uA: 230.13 (M⁺), 174.09, 139.04, 91.03.

25

249
746

Ejemplo 46. 1-(4-metilbencil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona.

Se preparó una solución de tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona (0.5 g, 3.5 mmol, como se describe en *J. Med. Chem.* 36, 4212, 1994), BEMP (2 ml, 7 mmol) y 4-metilbencilbromuro (0.95 ml, 5 mmol) en CH₃CN (20 ml) y se mantuvo bajo condiciones de reflujo durante 1 hora. Se concentró la reacción a la sequedad; entonces se re-disolvió la mezcla del residuo en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo a través de cromatografía súbita sobre gel de sílice. (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 95 / S / 0.5) para rendir 0.8 g del compuesto titular como aceite amarillo.

Rendimiento: 93%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.29-7.11 (m, 4H); 5.01 (m, 1H); 4.69 (d, 1H); 4.29 (d, 1H); 4.23 (d, 1H); 3.58 (d, 1H); 2.65-2.50 (m, 1H); 2.40-2.24 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 1.93-1.78 (m, 1H).

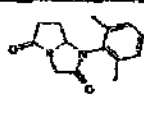
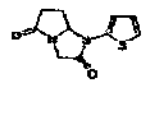
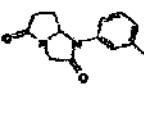
MS: EI TSQ 700; fuente 180 C; 70 V; 200 uA: 244.13 (M⁺), 161.05, 105.02

25

250
24

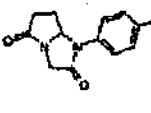
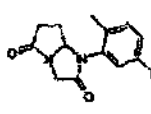
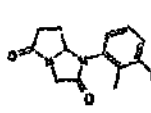
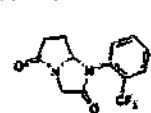
TABLA 1

Estructura, nombre químico (generado por Beilstein's Autonom), datos de ¹H NMR, MS y punto de fusión para compuestos preparados según el procedimiento general arriba descrito.

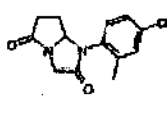
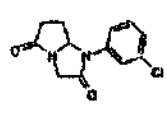
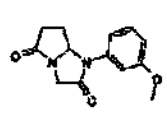
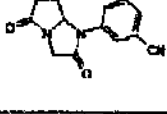
Ex.	Estructura	Nombre Químico	Datos Analíticos
3		1-(2,6-Dimetil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.24-7.10 (m, 3H); 6.63 (dd, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.92 (s, 1H); 2.70 (doo, 1H); 2.61 (ddd, 1H); 2.33-2.18 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 2.06-1.91 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 244 (M ⁺); 97.
4		1-tiofen-2-il-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.05 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.67 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 2.86-2.69 (m, 2H); 2.58-2.45 (m, 1H); 2.33-2.21 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 222 (M ⁺); 164; 166; 97. mp: 170-171 °C.
5		1-m-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.30 (dd, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.07 (dd, 1H); 5.82 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.78-2.67 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 1.08-1.94 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 230 (M ⁺); 174; 97. mp: 82-83 °C.

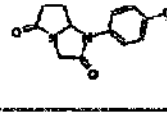
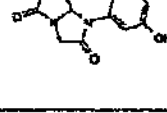
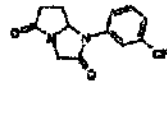
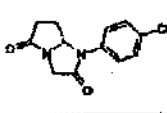
18

19

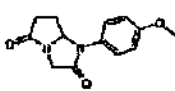
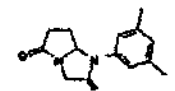
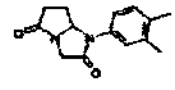
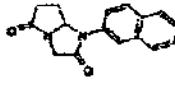
6		1-p-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.27 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 6.78 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 2.72 (ddd, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.47 (dd, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.08-1.88 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 230 (M ⁺); 174; 118. mp: 117-118 °C
7		1-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.28 (m, 1H); 7.02 (ddd, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.64 (m br, 1H); 4.43 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 2.70 (d, 1H); 2.53-2.31 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.90 (broad m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 248 (M ⁺); 97. mp: 147-148 °C
8		1-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.23 (ddd, 1H); 7.07 (dd br, 1H); 6.92 (d, 1H); 5.83-5.41 (broad m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.69 (ddd, 1H); 2.48 (ddd, 1H); 2.45-2.29 (m, 1H); 2.14 (d, 3H); 1.89 (broad m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 248 (M ⁺); 135; 137. mp: 135-137 °C.
9		1-(2-trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.61(d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.54 (broad dd, 1H); 7.27 (d, 1H); 5.64 (m, 1H); 4.42 (broad d, 1H); 3.72 (d, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.45 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 2.03 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 284 (M ⁺); 228; 186;

25
248

10		1-(4-Cloro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.32 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.04 (d, 1H); 5.63 (broad m, 1H); 4.44 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 2.89 (ddd, 1H); 2.48 (ddd, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.92 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 264 (M ⁺); 97. mp: 122-124 °C.
11		1-(3-Cloro-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.46 (m, 1H); 7.39-7.28 (m, 2H); 7.22 (ddd, 1H); 6.81 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 2.85-2.64 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 2.03 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 250 (M ⁺); 104, 138, 111. mp: 123-125 °C.
12		1-(3-Metoxi-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.31 (dd, 1H); 7.08 (dd, 1H); 6.91 (dd, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.80 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.73 (d, 1H); 2.79-2.61 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.12-1.96 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 246 (M ⁺); 190. mp: 94-95 °C.
13		1-(3(ciano)-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.73 (m, 2H); 7.52 (m, 2H); 6.61 (m, 1H); 4.61 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 2.84-2.65 (m, 2H); 2.47 (dd, 1H); 2.11-1.85 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 241 (M ⁺); 186, 129. mp: 128-130 °C.

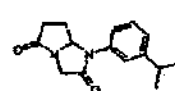
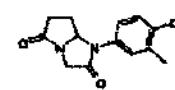
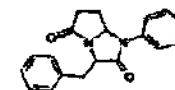
14		1-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.42-7.32 (m, 4H); 5.80 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 2.78-2.60 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 2.09-1.93 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 250 (M ⁺); 194. mp: 159-160 °C.
15		1-(3-Hidroxi-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.18 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.76 (dd, 1H); 6.69 (dd, 1H); 6.74 (m, 1H); 4.38 (d, 1H); 3.67 (d, 1H); 2.74-2.55 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.07-1.90 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 232 (M ⁺); 178. mp: 210-211 °C.
16		1-(3-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.68 (d, 1H); 7.66 (broad s, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.50 (d, 1H); 5.88 (m, 1H); 4.50 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.73 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.04 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 284 (M ⁺); 228; 172; 146. mp: 124-125 °C.
17		1-(4-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.68 (d, 2H); 7.57 (d, 2H); 5.88 (m, 1H); 4.50 (d, 1H); 3.75 (d, 1H); 2.82-2.67 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.12-1.98 (m, 1H). MS: EI TSO 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA: 284 (M ⁺); 228; 172; 145.

952
24^c

18		1-(4-Metoxi-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.28 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 5.74 (m, 1H); 4.44 (d, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.73 (d, 1H); 2.78-2.39 (m, 3H); 2.08-1.94 (m, 1H). MS: EI TSQ 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA; 240 (M ⁺); 190; 134. mp: 210-211 °C.
19		1-(3,5-Dimetil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.98 (s, 2H); 6.89 (s, 1H); 5.79 (m, 1H); 4.45 (d, 1H); 3.72 (d, 1H); 2.77-2.53 (m, 2H); 2.44 (m, 1H); 2.33 (s, 6H); 2.00 (m, 1H). MS: EI TSQ 700; fuente 180 °C; 70 V; 200 uA; 244 (M ⁺); 188; 97. mp: 103-104 °C.
20		1-(3,4-Dimetil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.19 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.04 (dd, 1H); 5.77 (dd, 1H); 4.44 (d, 1H); 3.72 (d, 1H); 2.78-2.52 (m, 2H); 2.44 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.08-1.93 (m, 1H). MS: ZQ, ESI POS, spray 3,25 KV; fuente 30 V; prueba 250 °C; 245 (M ⁺). mp: 142-143 °C.
21		1-Naftalen-2-il-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.90 (d, 1H); 7.83 (m, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.55-7.45 (m, 2H); 5.97 (m, 1H); 4.53 (d, 1H); 2.80 (d, 1H); 2.88-2.68 (m, 2H); 2.47 (m, 1H); 2.15-1.98 (m, 1H). MS: ZQ, ESI POS, spray 3,25 KV; source 30 V; prueba 250 °C; 287 (M ⁺).

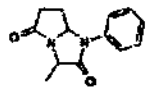
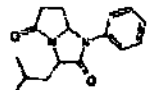
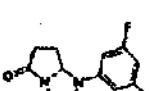
22

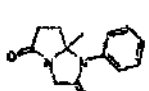
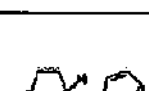
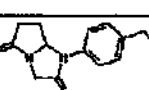
23

			mp: 175-176 °C.
22		1-(3-Isopropil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.33 (dd, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.17 (d br, 1H); 7.12 (broad d, 1H); 6.83 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.80-2.57 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.28 (d, 6H). MS: ZQ, ESI POS, spray 3,25 KV; fuente 30 V; prueba 50 °C; 299 (M ⁺). mp: 61-62 °C.
23		1-(4-cloro-3-metil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.37 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.12 (dd, 1H); 5.79 (m, 1H); 4.48 (d, 1H); 3.72 (d, 1H); 2.79-2.66 (m, 2H); 2.52-2.37 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.08-1.93 (m, 1H). MS: ZQ, ESI POS, spray 3,25 KV; fuente 30 V; prueba 250 °C; 285 (M ⁺). mp: 139-139 °C.
24		1-benzil-1-fenil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.34 (dd, 2H); 7.28-7.17 (m, 6H); 7.03 (d, 2H); 4.77 (m, 1H); 4.59 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.16 (dd, 1H); 2.84 (ddd, 1H); 2.46-2.27 (m, 2H); 1.81 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente 30V; prueba 250 °C; 307 (M ⁺). mp: 134-138 °C.

30

253

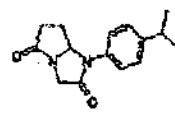
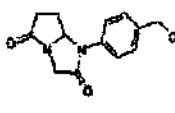
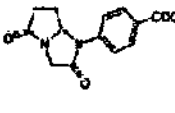
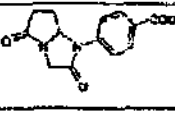
25		3-Metil-1-fenil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.42 (m, 4H); 7.23 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 4.54 (q, 1H); 2.78-2.59 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.10-1.93 (m, 1H); 1.47 (d, 3H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente 30V; prueba 250°C: 231 (M ⁺). mp: 137-138 °C.
26		3-isobutil-1-fenil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.41 (m, 4H); 7.22 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 4.50 (dd, 1H); 2.78-2.58 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.07-1.85 (m, 3H); 1.54 (m, 1H); 1.08 (d, 3H); 0.86 (d, 3H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente 30V; prueba 250°C: 273 (M ⁺). mp: 101-102 °C.
27		1-(3-fluoro-5-metil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.99 (m, 2H); 6.77 (d br, 1H); 5.78 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 2.84-2.63 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.11-1.94 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente 30V; prueba 250°C: 249 (M ⁺). mp: 111-113 °C.
28		1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.32-7.18 (m, 2H); 7.05 (dd br, 1H); 5.78 (m, 1H); 4.46 (d, 1H); 3.73 (d, 1H); 2.78-2.63 (m, 2H); 2.50-2.41 (m, 1H); 2.56 (s, 3H); 2.11-1.94 (m, 1H). MS: ZQ, ESI POS, spray 3,25 KV; fuente 30 V; prueba 250°C: 248 (M ⁺), 192, 97. mp: 136-137 °C.

29		7a-Metil-1-fenil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.52-7.20 (m, 5H); 4.44 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.83-2.68 (m, 1H); 2.56-2.42 (m, 2H); 2.18-2.30 (m, 1H); 1.63 (s, 3H). MS: ZQ, ESI POS, spray 3,25 KV; fuente 30 V; prueba 250°C: 230 (M ⁺). mp: 154-155 °C.
30		(S)-1-o-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.35-7.23 (m, 4H); 7.13-7.08 (m, 1H); 5.69 (m br, 1H); 4.45 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.68 (ddd, 1H); 2.48 (ddd, 1H); 2.40-2.29 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.93 (m br, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente 30V; prueba 250°C: 230 (M ⁺), 143, 118, 97. [α] _D ²⁰ = -51.39 (c= 0.4, MeOH).
31		(R)-1-o-Tolil-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.35-7.23 (m, 4H); 7.13-7.08 (m, 1H); 5.69 (m br, 1H); 4.45 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.68 (ddd, 1H); 2.48 (ddd, 1H); 2.40-2.29 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.93 (m br, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente 30V; prueba 250°C: 230 (M ⁺), 143, 118, 97. [α] _D ²⁰ = +52.24 (c= 0.4, MeOH).
32		1-(4-Etil-fenil)-tetrahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.29 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 5.80 (m, 1H); 4.45 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.78-2.56 (m, 2H); 2.85 (q, 2H); 2.51-2.38 (m, 1H);

254
701

5

10

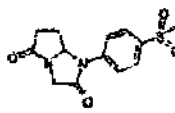
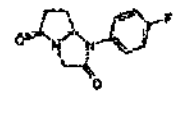
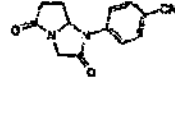
			MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 246.1 (M+). mp: 90-99°C.
33		1-(4-isopropil-fenil)- tetrahydro-pirrol[1,2- a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.32-7.25 (m, 4H); 5.58 (m, 1H); 4.48 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.78-2.57 (m, 2H); 2.51-2.40 (m, 1H); 2.15-1.98 (m, 1H); 1.24 (d, 6H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 258.1 (M+). mp: 124-125°C.
34		1-(4-Hidroximetil-fenil)- tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol- 2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.41 (m, 4H); 5.83 (m, 1H); 4.70 (s, 2H); 4.47 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.78-2.69 (m, 2H); 2.62-2.37 (m, 1H); 2.10-1.93 (m, 1H); 1.72 (s br, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 247.1 (M+). mp: 158-161°C.
35		4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrol[1,2- a]imidazol-1-il)acido benzoico	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.06 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 5.85 (m, 1H); 4.43 (d, 1H); 3.71 (d, 1H); 2.77-2.61 (m, 2H); 2.5-2.38 (m, 1H); 2.05-1.91 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 261.0 (M+). mp: 262-253°C.
36		4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]imidazol-1-il) acido benzoico etil ester	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.10 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 5.88 (m, 1H); 4.50 (d, 1H); 4.38 (s, 2H); 3.75 (d, 1H); 2.82-2.68 (m, 2H); 2.58-2.38 (m, 1H); 2.12-1.94 (m, 1H); 1.39 (t, 3H).

26

27

15

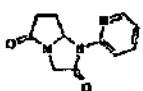
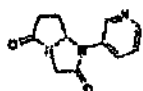
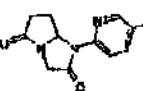
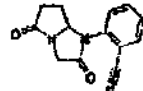
20

			MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 289.4 (M+). 218.4. mp: 158-159°C.
37		1-(4-Metanesulfonil-fenil)- tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol- 2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.98 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 6.90 (m, 1H); 4.52 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 3.06 (s, 3H); 2.84-2.68 (m, 2H); 2.57-2.42 (m, 1H); 2.11-1.93 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 295.1 (M+). 312.1 (M+NH ₄ ⁺). mp: 143-146°C.
38		1-(4-Fluoro-fenil)- tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.37 (m, 2H); 7.12 (dt, 2H); 5.78 (m, 1H); 4.47 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.80-2.68 (m, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.05-1.93 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 235.1 (M+). mp: 158-159°C.
39		1-(4-Ciano-fenil)- tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.72 (d, 2H); 7.60 (d, 2H); 5.87 (m, 1H); 4.52 (d, 1H); 3.76 (d, 1H); 2.84-2.68 (m, 2H); 2.57-2.43 (m, 1H); 2.14-1.94 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 242.1 (M+). mp: 175-176°C.

25

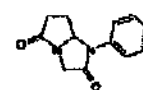
32

25
702

40		1-(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-2,5-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.34 (ddd, 1H); 8.20 (ddd, 1H); 7.75 (ddd, 1H); 7.11 (ddd, 1H); 6.04 (dd, 1H); 4.62 (d, 1H); 3.79 (d, 1H); 3.09-2.87 (m, 1H); 2.75-2.64 (m, 1H); 2.41 (ddd, 1H); 2.15-2.00 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 218.4 (MH ⁺). mp: 139-140°C.
41		1-(3-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-2,5-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.55 (m, 2H); 8.04 (d, 1H); 7.39 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 4.60 (d, 1H); 3.76 (d, 1H); 2.84-2.67 (m, 2H); 2.58-2.40 (m, 1H); 2.14-1.96 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 218.4 (MH ⁺). mp: 160-182°C.
42		1-(5-Methyl-2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-2,5-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.15 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 8.02 (dd, 1H); 4.49 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 3.05-2.94 (m, 1H); 2.77-2.62 (m, 1H); 2.40 (ddd, 1H); 2.31 (s, 3H); 2.12-1.97 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 232.1 (MH ⁺). mp: 158-159°C.
43		1-(2-Ciano-fenil)-2,5-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.78 (d, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.38 (d, 1H); 5.95 (m, 1H); 4.50 (d, 1H); 3.81 (d, 1H); 2.85-2.64 (m, 1H); 2.58-2.41 (m, 2H); 2.08-1.93 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 242.1 (MH ⁺). mp: 94-95°C.

28

15

44		1-(3-Fluoro-fenil)-2,5-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.38 (ddd, 1H); 7.28 (ddd, 1H); 7.15 (ddd, 1H); 6.95 (ddd, 1H); 6.81 (m, 1H); 4.49 (d, 1H); 3.75 (d, 1H); 2.85-2.65 (m, 2H); 2.53-2.40 (m, 1H); 2.13-1.97 (m, 1H). MS: AQA, ESI Pos, 3.5KV; fuente: 30V; prueba 250°C: 235.1 (MH ⁺). mp: 148-149°C.
----	---	---	--

256
203

Métodos farmacológicos

Modelo de herida crónica de constricción

- 5 Se produjo una mono-neuropatía periférica en ratas adultas a través de rodear el nervio ciática común con ligaduras constrictivas sin apretar según el método descrito por Bennett & Xie (*Pain* 1988, 33, 87-107).

- 10 Se anestesiaron las ratas con hidrato de cloral. Se expuso el nervio ciática común a nivel del muslo medio a través de disección contundente por el bíceps femoris. Se liberó de tejido aproximadamente 1 cm del nervio próximo a la trifurcación del ciática y se amarraron cuatro ligaduras (3/0 hilo de seda) sin apretar alrededor con aproximadamente 1mm de espaciado. La longitud del nervio que así se afectó fue de 1 cm. Se tomaron medidas de cuidado en
15 amarrar las ligaduras para asegurar que el diámetro del nervio estuviera apenas restringido cuando se vio con una ampliación de 40 x. Se dejó sin afectar la pata izquierda.

Prueba de presión en la pata

- 20 Se determinó el umbral nociceptivo de la rata con un analgesímetro (Ugo Basile, Varese, Italia), según el método que describe Leighton et al. (*Br. J. Pharmacol.* 1988, 93, 553-560). Se rechazaron a las ratas con calificaciones debajo de 40 g o arriba de 75 g (25%) durante la prueba, antes de la
25 administración de la droga. Se adoptó un valor arbitrario de límite de 250 g.

257
204

Se llevaron a cabo todos los experimentos en ratas sometidas a la prueba de presión en la pata 14 días después de la operación porque en ese momento se observó una reducción significativa en el umbral de dolor de la pata lastimada (dx).

5

Gabapentin (30µg i.c.v.), levetiracetam (300µg i.c.v.), dimiracetam (100µg i.c.v.), Ejemplo 1 (10µg i.c.v.), Ejemplo 2 (10µg i.c.v.), Ejemplo 5 (3µg i.c.v.), Ejemplo 6 (3µg i.c.v.), Ejemplo 13 (30µg i.c.v.) y Ejemplo 22 (30µg i.c.v.) de la invención actual mostraron un efecto anti-hiperálgico cuando se compararon con el grupo tratado con salina o un vehículo. Ninguno de los compuestos modificó el umbral de dolor en la pata contro-lateral no operada. Se debe de notar que todos los compuestos provocaron su efecto anti-hiperálgico sin cambiar la conducta general de los animales ni su motilidad individual en comparación con ratas tratadas con vehículo/salino. Además no se reveló ninguna modificación en la coordinación motriz como medida por la prueba rota-rod para ratas (Vaught J. et al. *Neuropharmacology* 1285, 24, 211-216).

20

25

258
207

EFFECTO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION Y COMPUESTOS
DE REFERENCIA (i.c.v.) EN UN MODELO DE RATAS DE MONO-
NEUROPATIA dx EVALUADO EN LA PRUEBA DE PRESION DE PATA

5

			<i>Presión de pata en ratas (g)</i>	
			ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
10	TRATAMIENTO	(i.c.v.)	PATA	
	SALINA		dx	24.3 ± 2.9 23.7 ± 2.5
	VEHICULO		dx	26.5 ± 3.5 22.9 ± 3.6
	GABAPENTIN	30 µg	dx	24.5 ± 4.7 46.3 ± 4.2*
	LEVETIRACETAM	300 µg	dx	24.0 ± 3.9 37.3 ± 4.6^
	DIMIRACETAM	100 µg	dx	25.1 ± 2.4 42.8 ± 2.5*
	EJEMPLO 1	10 µg	dx	26.0 ± 2.2 36.3 ± 5.1^
	EJEMPLO 2	10 µg	dx	23.5 ± 4.0 42.2 ± 3.9*
	EJEMPLO 5	3 µg	dx	27.7 ± 2.8 39.3 ± 4.5^
	EJEMPLO 6	3 µg	dx	26.7 ± 3.6 46.1 ± 5.0^
15	EJEMPLO 13	30 µg	dx	28.5 ± 2.9 55.4 ± 4.7*
	EJEMPLO 22	30 µg	dx	25.4 ± 2.7 48.5 ± 4.6*

Cada valor representa el medio de por lo menos 8 ratas (en dos experimentos por separado).
Se administraron todos los compuestos 30-45 min. antes de la prueba. ^ P<0.05; * P<0.01

20

25

25/7

RESUMEN

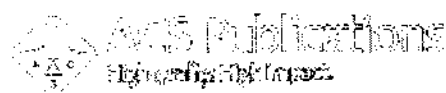
Se describen nuevos arilimidazolones biciclicos con acción nootrópica (por ejemplo, protección y estimulación de funciones cerebrales), acción analgésica
5 y acción anti-hiperalgésica; también se describe el proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen, útiles en el tratamiento de déficit cognitivo, y de varios tipos de dolor.

10

15

20

25



Journal of Medicinal Chemistry

Personalize your experience: [Log In](#) | [Register](#) | [Cart](#) [Website Demos](#)

Beginning January 2010, *ACS Medicinal Chemistry Letters* will be your exclusive source for all Letters. *Chemistry* will continue to publish Articles, Brief Articles, and Perspectives. View the first articles limited time.

Research Article

Synthesis and pharmacological activity of a series of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones, a novel class of potent cognition enhancers

Mario Pinza, Carlo Farina, Alberto Cerri, Ugo Pfeiffer, Maria T. Riccaboni, Silvano Banfi, Raffaella Biagetti, Ottorino Pozzi, Maurizio Magnani, Luciano Dorigotti

[First Page](#)

Hi-Res PDF [1024 KB]

J. Med. Chem., 1993, 36 (26), pp 4214-4220

DOI: 10.1021/jm00078a011

Publication Date: December 1993

ACS Legacy Archives

Note: In lieu of an abstract, this is the article's first page.

Hi

PL
De

Ri



[Click to decrease image size](#)

4214

J. Med. Chem. 1993, 36, 4214-4220

Synthesis and Pharmacological Activity of a Series of Dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones, a Novel Class of Potent Cognitive Enhancers

Mario Pinza,^{*,1} Carlo Farina,² Alberto Cerri, Ugo Pfeiffer,¹ Maria T. Riccaboni, Silvano Banfi, Raffaell Ottorino Pozzi, Maurizio Magnani,¹ and Luciano Dorigotti³*SmithKline Beecham Farmaceutici, Research Laboratories, 20021 Baranzate, Milan, Italy*Received May 28, 1992⁴

A series of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones were synthesized. These derivatives contain both the 2-pyrrolidinone and 4-imidazolidinone nuclei, already recognized as important for cognition enhancing activity. In addition, these structures maintain the backbone of piracetam and oxiracetam with the acetamide side chain restricted in a folded conformation. Their ability to reverse scopolamine-induced amnesia was assessed in a one trial, step-through passive avoidance paradigm. The main features observed are a potent antiamnesic activity after ip administration (minimal effective dose being between 0.3 and 1 mg/kg ip for most compounds), the presence of a bell-shaped dose-response curve and, generally, a reduction of biological activity after po administration. However, the unsubstituted compound (15, dimiracetam) shows no evidence of a bell-shaped dose-response curve and completely retains activity when given orally, 10–30 times more potent than the reference drug oxiracetam.

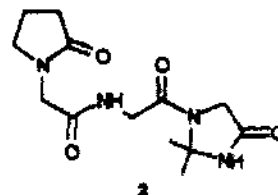
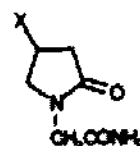
A large number of compounds belonging to many different chemical classes have been proposed as cognition enhancers.^{1–4} Indeed, most of these compounds were found to be effective in mild forms of cognition impairment, while their efficacy in more severe forms of dementia still remains questionable.

Among them, pyrrolidinone cognition enhancers like piracetam (1a, Chart I) and oxiracetam (1b) form a group apart due to their unique selectivity for brain areas involved in learning and memory processes and their exceptionally safe profile.^{5–7} These features make them suitable for chronic treatment in elderly patients. Though the exact mechanism of action of pyrrolidinone cognition enhancers has not yet been elucidated, it has recently been demonstrated that they exert a variety of biochemical and electrophysiological effects related to learning and memory processes. These include the enhancement of cholinergic and glutamatergic hippocampal and cortical systems and the induction of hippocampal long-term potentiation in rodent brain slices.^{8–11}

Thus, taking oxiracetam^{12,13} as the model drug, we continued research in the field with the aim of finding compounds endowed with increased potency and efficacy and with a similar profile in terms of safety. Within this framework we had already shown that the 2-pyrrolidinone nucleus, which can be considered a mimic of a dipeptide with a restricted conformation,¹⁴ can be isosterically replaced by the 4-imidazolidinone ring, to give, for example, compound 2, which retains antiamnesic activity.¹⁵ Combination of the two features, namely 2-pyrrolidinone and 4-imidazolidinone, in a single molecule, such as in compound 3, further enhanced the activity.¹⁶

The finding of an antiamnesic activity confirmed that the 4-imidazolidinone nucleus possessed the required properties of stability and brain penetration and retained a similar and complementary pharmacological activity to that of 2-pyrrolidinone.

Chart I



On the basis of these results, we decided to find the most compact way and with possible stability, the two γ -lactamic heterocycles in a bicyclic structure. In addition, the design maintains the backbone of piracetam and of oxiracetam with the acetamide side chain restricted in a folded conformation.

Thus, a series of variously substituted pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones homologous compounds 33 and 34, where the ring size was enlarged to six- and seven-membered, were prepared, and their ability to reverse the scopolamine-induced amnesia in rats was assessed.

Chemistry. Compounds 15–27, 33, and 34 were prepared by condensation of the suitable α -amino acids with oxoesters 7. All starting materials have been previously described in the literature, apart from 4-oxobutanoate (7a), which was obtained (8) from isobutyl 3,4-epoxybutanoate (4)¹⁷ by base-catalyzed rearrangement to isobutyl γ -hydroxycrotonate with pyridinium chlorochromate to 6, and, finally, hydrogenation of the double bond.

Reaction in refluxing water (method A) or in refluxing water (method B) gave the corresponding dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones (15–27, 33, and 34).

¹ Present address: Istituto Ricerca F. Angelini, P.le della Stazione, 00040 Pomezia, Roma, Italy.

² Present address: F.I.N. Lambert, Via Flavia 1, 21041 Albizzate, Varese, Italy.

⁴ Abstract published in *Advances in Chemistry Series* 1993.

⑫

EUROPEAN PATENT APPLICATION

⑰ Application number: **85305869.0**

⑱ Date of filing: **22.08.85**

⑥ Int. Cl.⁴: **C 07 D 487/04**
A 61 K 31/41

/(C07D487/04, 235:00, 209:00)

③ Priority: **24.08.84 US 543989**

④ Date of publication of application:
12.03.86 Bulletin 86/11

⑤ Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦ Applicant: **WARNER-LAMBERT COMPANY**
201 Tabor Road
Morris Plains New Jersey 07950(US)

⑧ Inventor: **Butler, Donald E.**
1448 Covington Drive
Ann Arbor Michigan 48103(US)

⑨ Inventor: **Leonard, James D.**
2830 Rugby Court
Ann Arbor Michigan 48103(US)

⑩ Representative: **Jones, Michael Raymond et al,**
HASELTINE LAKE & CO. Hazlett House 28 Southampton
Buildings Chancery Lane
London WC2A 1AT(GB)

⑥ Derivatives of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3,5-dione as cognition activators.

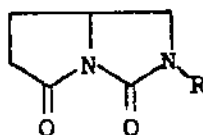
⑦ Certain derivatives of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3,5 [2H,6H] are cognition-activating compounds, possessing pharmacological activity for treating senility or for reversing the effects of electroconvulsive shock-induced amnesia. Pharmaceutical compositions including these compounds, a method of preparing the compounds, and of treating senility or of reversing the effects of induced amnesia are also disclosed.

863
760

This invention relates to compounds and pharmaceutical compositions useful in the treatment of senility or for reversing the effects of electroconvulsive shock-induced amnesia, a method of preparing the compounds, and of treating senility or of reversing amnesia. More particularly, this invention is concerned with certain derivatives of dihydro-1H-pyrrolo[1,2-c]-imidazo-3,5[2H,6H]-dione having pharmacological activity for treating senility or for reversing the effects of electroconvulsive shock-induced amnesia, pharmaceutical compositions including these compounds, a method of preparing the compounds, and of treating senility or of reversing the effects of induced amnesia.

The compound, 5-oxo-2-pyrrolidineacetic acid, also known in the optically active form as ecgoninic acid, is disclosed in the literature (G. L. Evans, et. al., J Am Chem Soc, 72: 2727-2728 (1950), and E. Hardegger, et. al., Helv Chim Acta, 19: 312-319 (1955)). This compound is employed as a starting material for the preparation of compounds in accordance with the present invention.

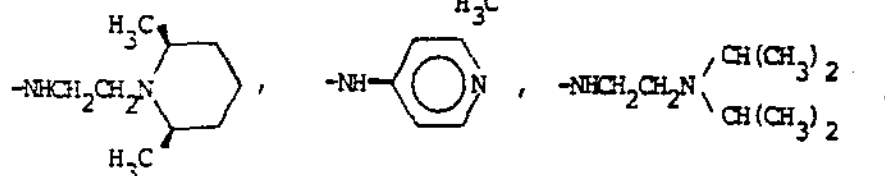
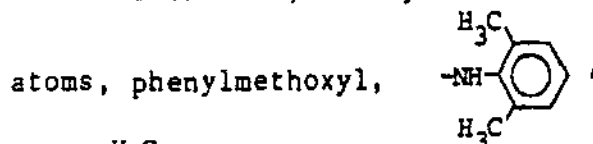
In its broadest aspect, the present invention provides cognition activating compounds of formula I:



I

wherein R is selected from hydrogen; alkyl of from one to four carbon atoms; alkenyl of from one to four

carbon atoms; phenylmethyl; or $-\text{CH}_2\text{COR}_1$ where R_1 is selected from OH, alkoxy of from one to four carbon



5 or NR_2R_3 where R_2 and R_3 are independently hydrogen, or alkyl of from one to four carbon atoms; and the pharmaceutically acceptable salts thereof, when basic.

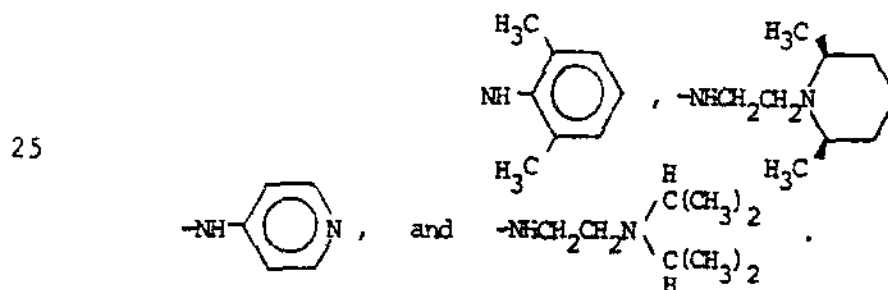
In one subgeneric aspect, compounds of the present invention possess structural formula I where R is alkyl
10 of from one to four carbon atoms, alkenyl of from one to four carbon atoms, or phenylmethyl.

In another subgeneric aspect, compounds of the present invention possess structural formula I where R is $-\text{CH}_2\text{COR}_1$ where R_1 is alkoxy of from one to four
15 carbon atoms, phenylmethoxyl, or $-\text{OH}$ and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

In a further subgeneric aspect, compounds of the present invention possess structural formula I where R is $-\text{CH}_2\text{COR}_1$ where R_1 is $-\text{NR}_2\text{R}_3$ where R_2 and R_3 are
20 independently hydrogen or alkyl of from one to four carbon atoms.

In another subgeneric aspect, compounds of the present invention possess structural formula I where R

is $-\text{CH}_2\text{COR}_1$ where R_1 is selected from



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
MAGDA SALZBURG GARROS

ASUNTO	Radicación	05-96675
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	1387
	Folios	010

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/050339</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>22/03/2004</u>

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 93 a 128 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 213 a 220 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 MI 2003A000573 del 24/03/2003.

Respuesta del solicitante: Folios 206 a 259.

2. Objeto de la invención

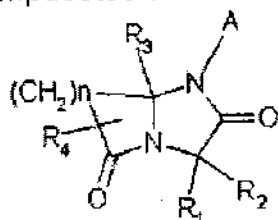
Título: DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

Objeto: El objeto de la invención consiste en compuestos derivados de pirroloimidazol de fórmula (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

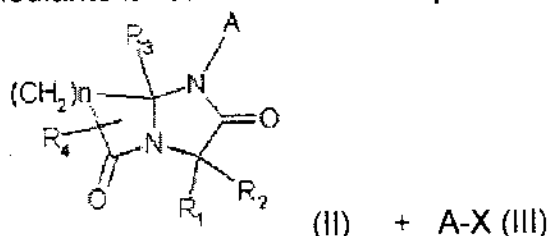
El problema planteado en la solicitud es proveer compuestos derivados de tetrahidropirrolimidazol que tengan actividad nootrópica y neuroprotectora que sean útiles para trastornos del SNC.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona nuevos derivados de tetrahidro-pirrol-[1,2-a]-imidazol-2,5-dionas de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

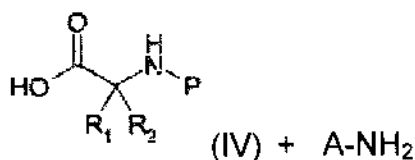
Reivindicaciones 1 a 7: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicaciones 8 a 13: Procesos para sintetizar compuestos de fórmula general (I) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un A-X donde X es Br o I.



Reivindicaciones 14 a 20: Procesos para sintetizar compuestos de fórmula general (I) partiendo de la reacción de un aminoácido (IV) con una amina A-NH₂.



Reivindicaciones 21 a 23: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 487/04, A61K 31/4188, A61P 25/02.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 14 a 20 reclaman un proceso para sintetizar compuestos de fórmula (I) partiendo de la reacción de un aminoácido con una amina, sin embargo al revisar las realizaciones preferidas y los ejemplos, vemos que ninguno de los compuestos allí indicados fueron obtenidos mediante dicho proceso, en todos los casos se obtuvieron siguiendo el proceso de las reivindicaciones 8 a 13.

Los sustituyentes de la fórmula (I), entre ellos el sustituyente A, tiene muchos significados diferentes que generan un gran número de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo.

Así, vemos que de acuerdo a la descripción, los compuestos de la presente invención tienen un núcleo de tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-imidazol-2,5-dionas y al verificar los sustituyentes A, R₁, R₂, R₃, R₄ y n solo se encuentra soportado de cada uno de ellos lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
A	Fenilo opcionalmente sustituido, tiofenil y piridinil
R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄	H, metil, isobutil y bencil
n	2

Es necesario que el solicitante limite los compuestos de fórmula (I) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad nootrópica mencionada.

Es importante resaltar, que si bien el solicitante puede solicitar protección para una generalización de las modalidades preferidas y/o ejemplos, dicha generalización debe ser razonable y paralela con el objeto de la invención y con lo que se encuentre sustentado en la descripción.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24/03/2003, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Publicación*	<i>Synthesis and Pharmacological Activity of a Series of Dihydro-1 H-pyrrolo[1,2a]imidazole-2,5(3H,6H)-diones, a Novel Class of Potent Cognition Enhancers</i>	01/12/1993
D2	EP 0174136	Derivatives of dihydro-1H-pyrrolo(1,2-c)imidazol-3,5-dione as cognition activators	12/03/1986

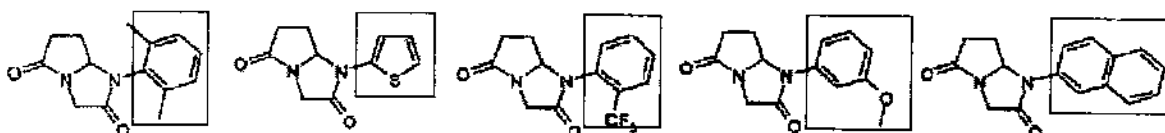
* *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993, 36, 4214-4220

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

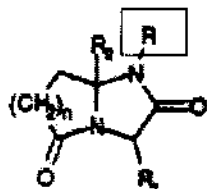
Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud reivindica tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-imidazol-2,5-dionas con actividad nootrópica y neuroprotectora de fórmula general (I). Entre las modalidades preferidas (ejemplos 3, 4, 9, 12, y 27 respectivamente) con fórmula:



268
268 165

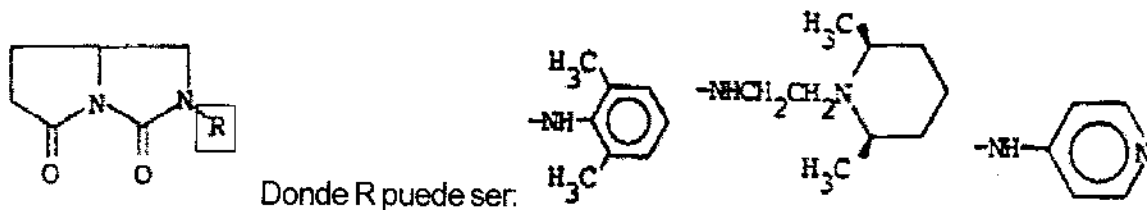
El documento D1 (página 4216, Tabla 1 compuestos 28 a 32) divulga tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-imidazol-2,5-dionas con actividad nootrópica de fórmula:



Donde: $n=1$ y $R_1=R_2=H$

La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados en D1 es el sustituyente del nitrógeno de la posición 1 del anillo (recuadro) correspondiente a R en D1, que en los compuestos de la solicitud corresponde a un grupo fenil sustituido, tiofenil o naftil mientras que en D1 es etil (28), acetamida (30), benciloxycarbonil (32). La ventaja técnica dada por esta diferencia teóricamente es un efecto nootrópico mejorado.

El documento D2 divulga tetrahidro-pirrolo[1,2c]-imidazol-3,5-dionas con actividad nootrópica de fórmula:



Donde R puede ser:

De esta manera, D2 sugiere incluir grupos fenil y piridinil aminosustituidos en el nitrógeno de la posición 1 del anillo de tetrahidropirrolloimidazol.

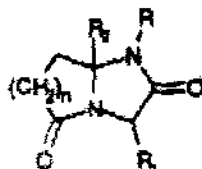
Como se puede apreciar, el problema técnico planteado en esta solicitud, es decir proveer compuestos con actividad nootrópica y neuroprotectora, ya se había resuelto por D1 y D2 mediante el mismo tipo de compuestos derivados de tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-imidazol-2,5-diona.

Así las cosas, vemos que la diferencia estructural de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, está sugerida en D2 y aún así, no le concede a los compuestos reivindicados un efecto inesperado o ventaja técnica, ya que tienen las mismas propiedades nootrópicas y no demuestran tener actividad mayor a la de compuestos conocidos de acuerdo a los experimentos de mononeuropatía en ratas reportados en la descripción.

Debido a que D1 y D2 divulgaban previamente compuestos derivados de derivados de tetrahidro-pirrolo[1,2-a]-imidazol-2,5-diona con las mismas propiedades farmacológicas, el técnico medio motivado por sus enseñanzas y aplicando sus conocimientos básicos, modificaría el sustituyente del nitrógeno de la posición 1 del anillo de tetrahidropirrolloimidazol como se indicó anteriormente y lograría obtener de manera obvia los compuestos de la presente invención, por lo tanto los compuestos reivindicados no tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 8 a 13 describen un proceso para preparar los compuestos de la invención mediante la reacción del compuesto (II) con un A-X donde X es Br o I.

El documento D1 (esquema 2 página 4215) describe un proceso de síntesis de tetrahidro-pirrol[1,2-a]-imidazol-2,5-dionas mediante la reacción de un compuesto de fórmula:



con un R-X donde X es halógeno

Así, vemos que el proceso reivindicado en las reivindicaciones 8 a 13 de la solicitud es análogo al divulgado en D1, y no tiene ninguna característica que lo haga inventivo frente a las enseñanzas de dicha anterioridad.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	Publicación*	1 a 13 y 21 a 23	Nivel Inventivo
D2	EP 0174136	1 a 13 y 21 a 23	Nivel Inventivo

* *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36, 4214-4220

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO No. 243	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
--------------------------	---

