



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 298 048**

② Número de solicitud: 200601917

⑤ Int. Cl.:
C07D 207/34 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **07.07.2006**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2008**

Fecha de la concesión: **18.03.2009**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.04.2009**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

⑲ Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real, Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

⑳ Inventor/es: **Espinosa Úbeda, Antonio;
Acuña Castroviejo, Darío;
Gallo Mezo, Miguel Ángel;
Entrena Guadix, Antonio José;
Camacho Quesada, Encarnación;
Germaine Escámes, Rosa;
Carrión Peregrina, María Dora y
López Cara, Luisa Carlota**

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) con actividad neuroprotectora.**

㉓ Resumen:

Inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) con actividad neuroprotectora, identificados como 5-(2,5-disustituido-fenil)-1-disustituido-1H-pirrol-2-N-sustituido-carboxamida, que muestran interesantes propiedades biológicas como inhibidores de distintas isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de procesos inflamatorios y por su capacidad neuroprotectora, para poder ser usados en animales y humanos.

ES 2 298 048 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) con actividad neuroprotectora.

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere al diseño, síntesis y actividad biológica de compuestos químicos.

Objeto de la invención

10 Esta invención tiene por objeto la síntesis de una nueva familia de compuestos químicos identificados como 5-(2,5-disustituido-fenil)-1-disustituido-1*H*-pirrol-2-*N*-sustituido-carboxamida, que muestran interesantes propiedades biológicas como inhibidores de distintas isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de procesos inflamatorios y por su capacidad neuroprotectora, para poder ser
15 usados en animales y humanos.

Estado de la técnica*Óxido Nítrico: Consideraciones generales*

20 El óxido nítrico (NO) es un radical libre en estado gaseoso, reconocido como un mensajero fisiológico con importantes funciones reguladoras en los sistemas nervioso, inmune y cardiovascular.

25 El NO es vasodilatador y es el mediador responsable de la relajación vascular [Waldman, S. A.; Murad, F. *Pharmacol. Rew.*, 1987, 39, 163]. Una producción insuficiente de NO podría ser la causa de accidentes cardiovasculares severos, incluidas ciertas formas de hipertensión [Kojda, G.; Harrison, D. *Cardiovascular Research*, 1999, 43, 562-571].

30 Además de su papel en la musculatura vascular lisa, el NO inhibe la agregación plaquetaria [Radonski, M.W.; Palmer, R.M.; Moncada, S. *Brit. J. Pharmacol.*, 1987, 92, 181].

Por otro lado, a pesar de su simplicidad, el NO es un importante neurotransmisor que interviene en el proceso de señalización especializada de regulación y comunicación neuronal.

35 Por último, el NO actúa como agente citotóxico en el sistema inmune, a través de su rápida reacción con otras especies de oxígeno reactivas, especialmente el peroxinitrito [Radi, R.; Bedkman, J.S.; Bush, K.M.; Freeman, B.A. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 4244].

Biosíntesis de Óxido Nítrico

40 El NO se sintetiza en diversos tipos de células, tales como neuronas [Bredt, D.S.; Snyder, S.H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1990, 87, 682] células endoteliales [Pollock, J.S.; Förstermann, U.; Mitchel, J.A.; Warner, T.D.; Schmidt, H.W.; Nakane, M.; Murad, F. *Proc. Natl. acad. Sci. USA.*, 1991, 88, 10480] y macrófagos [Hevel, J.M.; White, K.A.; Marietta, M.A. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 22789], mediante la acción de una familia de isoenzimas denominadas óxido
45 nítrico sintasa (NOS).

El precursor biológico del NO es la L-arginina. Se acepta que el NO se genera por oxidación del nitrógeno guanidínico terminal de la L-arginina en una reacción que implica dos fases: en la primera de ellas se forma un intermedio identificado como *N*^w-hidroxi-L-arginina (NHA), que evoluciona para dar los productos finales del proceso, L-citrulina y NO [Griffith, O. W.; Stuehr, D. J., *Annu. Rew. Physiol.*, 1995, 57, 707], siendo necesaria la participación del cofactor nicotinamida adenosina dinucleótido (NADPH) [Kwon, N.S.; Nathan, C.F.; Stuehr, D.J. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 20496].

55 *Isoformas de Óxido Nítrico Sintasa (NOS)*

Se había postulado la existencia de tres isoenzimas de la NOS responsables de la síntesis de NO los diferentes tejidos y células. Cada una de las tres isoformas presenta propiedades bioquímicas similares y catalizan la misma reacción, pero difieren en su estructura primaria, pesos moleculares y funciones. Su denominación está en función de
60 dónde se localizan: nNOS o neuronal, iNOS o inducible y eNOS o endotelial.

No obstante, se han descubierto otras dos isoformas en la mitocondria; una constitutiva (mtcNOS), similar a la forma nNOS, y otra inducible (mtiNOS), similar a la iNOS [López, L.C.; Escames, G.; Tapias, V.; Utrilla, M. P.; León, J.; Acuña-Castroviejo, D. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* en prensa, 2005].

65 Las isoformas eNOS y nNOS requieren de la unión a la calcio-calmodulina (CaCaM) para su activación [Dawson, T.M.; Snyder, S.H. *J. Neurosci.*, 1994, 14, 5147] y son constitutivas en el organismo. En cambio, en la iNOS, la calmodulina (CaM) es una subunidad de la enzima, la cual se activa fuertemente a niveles de calcio basales. Diversos

agentes inductores como los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) y citoquinas, entre las que se destacan el interferón γ (IFN) y el factor de necrosis tumoral α (TNF), inducen la formación de iNOS [Nathan, C.; Xie, QW. *Cell.*, 1994, 78, 915].

5 La nNOS se encuentra en el tejido neuronal [Bredt, D. S.; Hwang, P. M.; Glatt, C. E.; Lowenstein, C.; Reed, R. R.; Snyder, S. H. *Nature*. 1991, 351, 714.]; el tejido neuronal periférico tipo NANO (neuronas no adrenérgicas/no colinérgicas), esquelético, en el páncreas y en algunas células epiteliales [Bredt, D. S.; Snyder, S. H. *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, 63, 175].

10 La eNOS se encuentra en el endotelio vascular [Griffith, O. W.; Stuehr, D. J. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 707], en células epiteliales tubulares de riñón [Tracey, W. R.; Pollock, J. S.; Murad, F.; Nakane, M.; Förstermann, U. *Am. J. Physiol.*, 1994, 266-C 22], en plaquetas [Sase, K.; Mitchel, T. *Trends in Cardiovascular Medicine.*, 1997, 7, 28] y en neuronas tipo CA1 del hipocampo [Odell, T. J.; Huang, P. L.; Dawson, T. M.; Dinerman, J. L.; Snyder S. H.; Kandel, E. R.; Fishman, M. C. *Science.*, 1994, 265, 542], donde ejerce un papel presumiblemente ligado a fenómenos
15 relacionados con los procesos de memoria y aprendizaje [Williams, J. H. *J. Lipid Mediators Cell. Signalling.*, 1996, 14, 331]. Una deficiencia en esta isoforma estaría relacionada con la hipertensión y con la patología vascular [Awolesi, M. A.; Sessa, W. C.; Sumpio, B. E. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 1449].

La isoforma inducible (iNOS) ha sido identificada en macrófagos, [Yui, Y.; Hattori, R.; Kosuga, K.; Eizawa, H.; Hiki, K.; Kawai, C. *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 12544.] hepatocitos [Geller, D. A.; Lowenstein, C. J.; Shapiro, R. A.; Nussler, A. K.; Disil Vio, M.; Wang, S. C.; Nakayama, D. K.; Simmon, R. L.; Snyder, S. H.; Billiar, T. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1993, 90, 3491.], endotelio vascular [Gross, S. S.; Levi, R. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 25722], miocardio [Schulz, R.; Nava, E.; Moncada, S. Br. *J. Pharmacol.*, 1992, 105, 575], microglía [Liu, J.; Zhao, M. L.; Brosnan, C. F.; Lee, S. C. *J. Immunol.*, 1996, 157, 3569], y astrocitos [Arbones, M. L.; Ribera, J.; Agullo, L.; Baltrons, M. A.; Casanovas, A.; Riveros Moreno, V.; Garcia, A. *Glia.*, 1996, 18, 224] una vez expresada, la iNOS se encuentra
20 activada permanentemente y proporciona una fuente de NO con alto rendimiento, constituyendo una respuesta del sistema inmune frente a agentes invasores patógenos o células tumorales.

Por último, las isoformas mitocondriales (mtNOS) se encuentran en la membrana interna y matriz de la mitocondria, próximas a la cadena de transporte electrónico [López, L. C.; Escames, G.; Tapias, V.; Utrilla, M. P.; León, J.; Acuña-Castroviejo, D. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* en prensa, 2005.] [Giulivi, C.; Poderoso, J. J.; Boveris, A. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 11038-11043]. El NO sintetizado por estas isoformas participa en la regulación fisiológica de la respiración (mtcNOS), o en la redistribución de oxígeno dentro de la célula [Acuña-Castroviejo, D.; Escames, G.; López, L. C.; Hitos, A. B.; León, J. *Endocrine* 27 (2):159-168, 2005.] Además, el aumento de NO en la mitocondria
35 (mtiNOS) está relacionado con el proceso de apoptosis.

Las isoenzimas NOS son complejas y actúan como dímeros. Cada monómero contiene un dominio oxigenasa en su extremo N-terminal y un dominio reductasa en su extremo C-terminal, interconectados a través de la cadena de transporte electrónico (CTE). El dominio reductasa es homólogo al citocromo P450 en un 60%. Las tres isoenzimas
40 contienen sitios de unión específicos en este dominio para los grupos prostéticos flavina mononucleótido (FMN), flavina adenina dinucleótido (FAD), NADPH y CaCaM. El dominio oxigenasa contiene sitios de unión para tetrahidropterina (BH₄), para una protoporfirina XI (grupo hemo) y para la L-arginina. [Bredt, D. S.; Snyder, S. H. *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, 63, 175.]

45 *Neurodegeneración y enfermedades inflamatorias*

Las enfermedades neurodegenerativas producidas por la muerte neuronal progresiva (Parkinson, Alzheimer, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, etc.) representan uno de los problemas sanitarios y económicos más frecuentes. [Dorheim, M.A.; Tracey, W.R.; Pollock, J.S.; Grammas, P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 205, 659].

50 Entre los mecanismos moleculares conducentes a la muerte neuronal destaca el aumento de calcio intracelular, que conduce a la activación de proteasas intracelulares, lipasas, nucleasas y de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual cataliza la formación de óxido nítrico (NO). [Siesjo, B.K.; Bengtsson, F. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 1989, 9, 127-149], Otra causa de degeneración es la excesiva formación de radicales libres [Jaswinder, S.; Christopher, A.S. *Brain Research Review.*, 1997, 25, 335-358.]

Actualmente, se están estudiando antagonistas de los receptores de glutamato, depuradores de radicales libres y bloqueantes de los canales voltaje-dependientes, buscando agentes terapéuticos selectivos que ayuden a luchar contra la neurodegeneración. Se considera esencial el desarrollo de nuevos fármacos que ejerzan su efecto en sitios comunes
60 y cruciales de la complicada cascada neurotóxica para que manifiesten una neuroprotección eficaz [Shimojo, M.; Takasugi, K.; Yamamoto, I.; Funato, H.; Mochizuki, H.; Shinichi, K. *Brain Research.*, 1999, 815, 131 - 139].

La investigación y desarrollo de agentes neuroprotectores eficaces pasa por la síntesis de nuevos fármacos que interfieran en algún punto de la compleja señalización química de la que forma parte la NOS, incluyendo la inhibición de la propia enzima. Se sabe que el NO participa en la regulación de diversas funciones fisiológicas y que una exposición
65 prolongada al mismo inhibe una gran cantidad de enzimas y procesos, como la aconitasa, la fosforilación oxidativa y la producción de adenosina trifosfato (ATP). Por otro lado, la inhibición que provoca sobre la ribonucleótido reductasa produce una alteración en la síntesis de ADN.

El óxido nítrico actúa como neurotransmisor en el SNC, regulando diferentes procesos enzimáticos. Se degrada por oxidación o por transformación en compuestos tales como el superóxido o la oxihemoglobina. Todo esto confirma que no se trata de un neurotransmisor clásico [Tzeng, T.B.; Fung, H.L. *J. Pharmacokinet Biopharm.* 1992, 20, 227-251] [Lancaster, J.R. *Neuropharmacology*, 1994, 33, 1235-1244]

Su papel fisiológico es el de neurotransmisor retrógrado, viajando desde la membrana postsináptica a la presináptica, y está involucrado en la actividad neuronal a largo plazo (LTP); por ejemplo, en los procesos de plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Este papel se bloquea con inhibidores de la NOS o mediante hemoglobina que elimina NO [Vanderkooi, J.M.; Wright, W.W.; Erecinska, M. *Biochem. Biophys. Acta*, 1994, 1207, 249-254] [Schuman, E.M.; Madison, D.V. *Science*, 1991, 254, 1503-1506].

Además, puede ejercer un papel neurotóxico desencadenando diferentes patologías [Dawson, T.M.; Dawson, V.L.; Snyder, S.H. *Ann. Neurol.*, 1992, 32, 297]. Un incremento de la producción de glutamato estimula los receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato) y provoca una entrada masiva de iones calcio en las células, los cuales activan las enzimas NOS a través de la activación de la CaCaM. El NO difunde fuera de la célula y entra en la célula presináptica, donde se une a la enzima guanilato ciclasa y provoca una nueva síntesis de glutamato. Cuando se produce una activación persistente de este mecanismo se produce la neurotoxicidad, que puede corregirse mediante inhibidores de NOS. Este mecanismo está sobreestimulado en diferentes enfermedades neurodegenerativas [Meldrum, B.; Garthwaite, J. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, 11, 379]

La excitotoxicidad del glutamato produce una reacción inflamatoria en el tejido neuronal, como consecuencia de la inducción de la iNOS, lo que aumenta el NO y produce más excitotoxicidad y muerte neuronal [Liberatore, G.T.; Jackson-Lewis, V.; Vukosavic, S.; Mandir, A.S.; Vila, M.; Mcauliffe, W.G.; Dawson, V.L.; Dawson, T.M.; Przedborski, S. *Nature Medicine* 1999, 5, 1403-1409].

Existen otros desórdenes neurológicos en los que está implicado el NO, como son nitrosilación de ácidos nucleicos, rotura del ADN e inactivación de enzimas con centros ferrosulfurados que alteran los procesos energéticos celulares [Gross, S. S.; Wolin, M. S. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 737-769].

Otras patologías en las que se ha demostrado la implicación de niveles excesivos de NO son la sepsis y el choque séptico [Petros, A.; Bennett, D.; Valiance, P. *Lancet.*, 1991, 338, 1157], así como la artritis reumatoide [McCarney-Francis, N.; Allen, J.B.; Mizel, D.E.; Albina, J.E.; Xie, Q.; Nathan, C.F.; Wahl, S.M. *J. Exp. Med.*, 1993, 178, 749].

Una producción insuficiente de NO provoca una disfunción endotelial y podría ser la causa de accidentes cardiovasculares severos, incluidas ciertas formas de hipertensión [Kojda, G.; Harrison, D. *Cardiovascular Research*, 1999, 43, 562-571].

Otra acción directa del NO serían la estimulación de la ciclooxigenasa en los macrófagos, bloqueo de varias enzimas mitocondriales (citotoxicidad) y la actuación como neurotransmisor en diversas áreas del SNC (sistema límbico, áreas olfatorias, nociceptivas y de memoria) o del SNP [Waldman, S. A.; Murad, F., *Pharmacol. Rev.*, 1987, 39, 163]. Dichas vías intervienen en procesos de vasodilatación neurogénica y su actividad neuromuscular en el tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio.

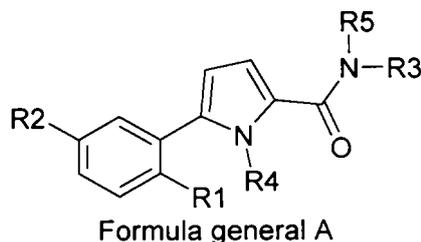
Enfermedades tan diversas tienen un factor común en su causa: la producción excesiva y descontrolada de NO. El NO se produce en diversos tipos de células a partir del aminoácido L-arginina, y dependiendo de dónde se produzca la disfuncionalidad de las isoformas de la enzima NOS, las consecuencias serán diferentes.

Todo esto da idea de la importancia que tiene la búsqueda de inhibidores de la NOS, tanto para su utilidad terapéutica en el campo clínico como para definir el papel exacto de sus distintas isoformas en el sistema biológico [Lee, Y.; Martasek, P.; Roman, J.L.; Masters, B.S.S.; Silverman, R.B. Imidazol-containing amoni acids as selective inhibitors of nitric oxide synthases. *Biorg. Med. Chem.*, 1999, 7, 1941-1951].

Descripción de la invención

Compuestos objeto de la invención

Los compuestos objeto de esta invención corresponden a los representados por la fórmula general A.



ES 2 298 048 B2

Dentro de la familia representada por la fórmula general A, los compuestos se individualizan mediante los descriptores estructurales R1, R2, R3 y R4.

5 El sustituyente R1 es un grupo amino (-NH₂) o nitro (-NO₂). El sustituyente R2 puede ser cualquier grupo funcional, tal como -H, OCH₃, -Cl, etc. El sustituyente R3, R4 y R5 presentan naturaleza variada ya que pueden ser hidrógeno, cualquier grupo alquilo (metilo, etilo, propilo, etc.), cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.), fenilo o arilo, fenilalquilo o arilalquilo, o bien fenilcicloalquilo o arilcicloalquilo.

10 *Síntesis general de los compuestos de objeto de la invención*

Síntesis general de los compuestos de la familia A: 5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-sustituido-carboxamidas [ó 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-sustituido-carboxamidas ó 5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-sustituido-carboxamidas]

15 Se adicionan 0.200-0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida [ó 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida ó 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida] en 15-30 ml de agua, a 70-100°C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a esta temperatura entre 3 y 5 horas. Transcurrido dicho tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra a través de celita y ésta se lava varias veces con diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 × 15 ml) y acetato de etilo (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y concentran al rotavapor. El sólido resultante se purifica mediante recristalización de éter etílico/hexano para dar la amida aromática correspondiente con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.

25 El producto de partida, 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida [o 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida ó 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida], se prepara a su vez de la siguiente forma: A una solución de 2-4 mmol de la alquilamina apropiada en 3-6 ml de CH₂Cl₂ seco, provista de un sistema de agitación y bajo atmósfera de argón, se le adicionan 3-6 mmol de trietilamina, se mantiene 20-50 minutos en agitación a temperatura ambiente para adicionarle, a continuación, 1-2 mmol de cloruro de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbonilo [ó cloruro de 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbonilo, ó cloruro de 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbonilo], disuelto también en 10-20 ml de CH₂Cl₂ seco. Se mantiene la mezcla en dichas condiciones durante 3-6 horas, se lava con agua varias veces y las fases acuosas se extraen con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y concentran al rotavapor.

35 El cloruro de ácido, a su vez, se prepara de la siguiente forma: Se disuelven 1-2 mmol de ácido 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico [ó ácido 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico ó ácido 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carboxílico] en CH₃CN, seguidamente se le adicionan 11-22 mmol de SOCl₂, que supone un gran exceso. La mezcla de reacción se mantiene en agitación y a una temperatura de 40-80°C durante 2-10 horas. Transcurrido el tiempo se concentra al rotavapor el CH₃CN y el SOCl₂ en exceso, para obtener un sólido marrón oscuro correspondiente al cloruro de ácido que, por ser muy inestable y reactivo, debe utilizarse inmediatamente sin ser aislado.

45 *Actividad biológica como inhibidores de las isoenzimas nNOS e iNOS*

La principal importancia de los compuestos objeto de la invención es su actividad biológica como inhibidores de las isoenzimas nNOS e iNOS. Para el estudio de su capacidad de inhibición de las enzimas nNOS e iNOS se han seguido métodos experimentales publicados previamente (Carrión, M. D.; Camacho, M. E.; León, J.; Escames, G.; Tapias, V.; Acuña-Castroviejo, D. Gallo, M. A.; Espinosa, A. Tetrahedron 2004, 60 4051-4069). Los ensayos se han realizado a concentraciones 1 mM del inhibidor y los resultados se expresan como porcentaje de inhibición a esa concentración.

55 Las siguiente tabla indica, a título de ejemplo y no con carácter excluyente, los resultados obtenidos en algunos de los compuestos objeto de esta invención.

60

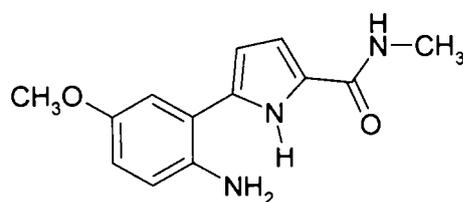
65

Compuesto	% inhibición nNOS	% inhibición iNOS	Compuesto	% inhibición nNOS	% inhibición iNOS
GRQF-110	15.01 ± 2.66	3.07 ± 1.79	GRQF-121	-47.97 ± 2.6	26.17 ± 6.85
GRQF-111	-12.79 ± 0.21	32.68 ± 2.78	GRQF-123	43.45 ± 3.38	6.78 ± 3.93
GRQF-112	4.15 ± 0.97	20.49 ± 5.19	GRQF-125	32.54 ± 2.63	21.36 ± 4.68
GRQF-113	-12.93 ± 2.17	13.17 ± 5.2	GRQF-127	15.33 ± 2.42	26.25 ± 3.22
GRQF-114	-0.01 ± 1.80	7.53 ± 2.76	GRQF-129	8.89 ± 1.13	22.41 ± 1.94
GRQF-115	2.92 ± 0.87	-1.1 ± 1.75	GRQF-130	34.48 ± 0.99	5.34 ± 2.34
GRQF-116	8.44 ± 1.87	20.1 ± 4.78	GRQF-131	17.11 ± 0.74	1.27 ± 3.39
GRQF-117	5.36 ± 3.19	52.79 ± 1.7	GRQF-132	33.40 ± 2.46	2.8 ± 1.75
GRQF-118	13.40 ± 0.46	17.2 ± 7.54	GRQF-134	36.46 ± 4.13	3.33 ± 1.27
GRQF-119	7.52 ± 2.50	28.11 ± 2.39	GRQF-135	48.07 ± 1.30	7.2 ± 0.31
GRQF-120	-18.14 ± 2.01	8.95 ± 0.50	GRQF-140	9.56 ± 1.19	15.97 ± 1.62

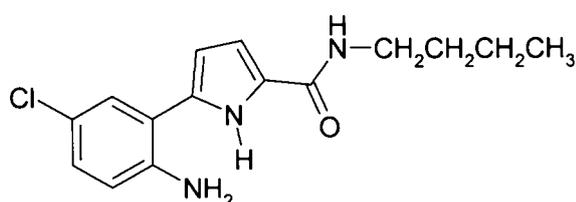
Modos de realización de la invención

A título de ejemplo ilustrativo, pero no limitativo, se representan algunos compuestos concretos de esta familia:

Para familia A se representan los compuestos denominados GRQF-121 [5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida, para el que R1 = NH₂, R2 = OCH₃, R3 = CH₃ y R4 = R5 = H], y GRQF-134 [5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida, para el que R1 = NH₂, R2 = Cl, R3 = CH₂CH₂CH₂CH₃ y R4 = R5 = H].



GRQF-121



GRQF-134

Modos preferidos de realización

Los ejemplos se proponen a continuación a modo ilustrativo u orientativo, sin que estos sean limitativos:

Ejemplo n° 1

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida GRQF-112

Características estructurales del compuesto intermedio: 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida: p.f. 207-208°C; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 11.86 (sa, 1H, H-1); 8.10 (t, 1H, -CONH-, J = 5.3 Hz); 7.91 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.1 Hz); 7.66 (m, 2H, H-6', H-5'); 7.51 (pdt, 1H, H-4', J_{4'-3'} = J_{4'-5'} = 8.1 Hz, J_{4'-6'} = 2.7 Hz); 6.80 (pt, 1H, H-3, J₃₋₄ = 3.0 Hz); 6.15 (pt, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.0 Hz); 3.24 (m, 2H, -CH₂CH₃); 1.10 (t, 3H, -CH₃CH₃, J = 7.1 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO): δ 160.01 (-CONH-); 147.86 (C-2'); 132.31 (C-5'); 131.22 (C-6'); 128.85 (C-5); 128.57 (C-2); 128.17 (C-4'); 126.02 (C-1'); 123.85 (C-3'); 110.77 (C-4); 109.13 (C-3); 33.28 (-CH₂CH₃); 14.98 (-CH₃CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₃H₁₃N₃O₃Na (M + Na)⁺ 282.085461; encontrado 282.085546 (desviación -0.3 Pm).

Características estructurales del compuesto 5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida GRQF-112: Rendimiento 48%. P.f. 146-145°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.85 (sa, 1H, H-1); 7.27 (d, 1H, H-6', J_{6'-5'} = 7.7 Hz); 7.11 (t, 1H, H-4', J_{4'-5'} = 7.5 Hz, J_{4'-3'} = 8.0 Hz); 6.80 (t, 1H, H-5', J_{5'-4'} = 7.5 Hz, J_{5'-6'} = 7.7 Hz); 6.75 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.0 Hz); 6.61 (pt, 1H, H-3, J₃₋₄ = 3.1 Hz); 6.41 (pt, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.1 Hz); 5.95 (sa, 1H, -CONH-); 3.44 (m, 2H, -CH₂CH₃); 1.22 (t, 3H, -CH₃CH₃, J = 7.2 Hz). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 161.03 (-CONH-); 143.70 (C-2'); 133.19 (C-5); 128.87 (C-6'); 128.81 (C-4'); 126.10 (C-2); 119.16 (C-5'); 118.39 (C-1'); 116.67 (C-3'); 109.68 (C-3); 108.90 (C-4); 34.40 (-CH₂CH₃); 15.18 (-CH₃CH₃). HR LSIMS: Calculado para C₁₃H₁₅N₃O₃Na (M + Na)⁺ 252.111282; encontrado 252.111355 (desviación -0.3 ppm).

ES 2 298 048 B2

Ejemplo nº 2

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida GRQF-119

5 Características estructurales del compuesto intermedio: 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida: P.f. 137-138°C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7.82 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.1 Hz); 7.65 (m, 2H, H-5', H-6'); 7.51 (pdt, 1H, H-4', J_{4'-3'} = J_{4'-5'} = 8.1 Hz, J_{4'-6'} = 2.3 Hz); 7.32 (m, 5H, H-2 - H-6_{bencilo}); 6.88 (d, 1H, H-3, J₃₋₄ = 3.8 Hz); 6.26 (d, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.8 Hz); 5.78 (sa, 1H, -CONH-); 4.54 (s, 2H, -CH₂-). ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): 8 160.20 (-CONH-); 147.86 (C-2'); 139.77 (C-1_{bencilo}); 132.34 (C-5'); 131.26 (C-6'); 129.20 (C-5); 128.26 (C-4'); 128.16 (C-2, C-6_{bencilo}); 128.16 (C-2); 127.10 (C-3_{bencilo}, C-5_{bencilo}); 126.63 (C-4_{bencilo}); 125.95 (C-1'); 123.87 (C-3'); 111.21 (C-4); 109.24 (C-3); 41.84 (-CH₂-). **HR LSIMS**: Calculado para C₁₈H₁₅N₃O₃Na (M + Na)⁺ 344.101111; encontrado 344.102048 (desviación -2.7 ppm).

15 Características estructurales del compuesto 5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida GRQF-119: Rendimiento 52%. P.f. 178-180°C. ¹H-RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO): 8 11.40 (sa, 1 H, H-1); 8.55 (t, 1H, -CONH-, J = 5.9 Hz); 7.26 (m, 6H, H-6', H-2 - H-6_{bencilo}); 7.27 (pdt, 1H, H-4', J_{4'-6'} = 1.4 Hz, J_{4'-5'} = 7.5 Hz, J_{4'-3'} = 8.0 Hz); 6.89 (d, 1H, H-3, J₃₋₄ = 3.5 Hz); 6.82 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.2 Hz); 6.68 (t, 1H, H-5', J_{5'-4'} = 7.5 Hz, J_{5'-6'} = 7.7 Hz); 6.35 (d, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.5 Hz); 5.75 (sa, 2H, -NH₂); 4.38 (d, 2H, -CH₂-, J = 6.0 Hz). ¹³C-RMN 100 MHz, (CD₃)₂CO): δ 160.36 (-CONH-); 140.00 (C-2' y C-1_{bencilo}); 132.45 (C-5); 129.06 (C-6'); 128.31 (C-2 y C-6_{bencilo}); 128.00 (C-4'); 127.27 (C-3, C-5_{bencilo}); 126.76 (C-4B.); 126.56 (C-2); 118.43 (C-5' y C-1'); 116.68 (C-3'); 111.88 (C-3); 108.32 (C-4); 41.98 (-CH₂-). **HR LSIMS**: Calculado para C₁₈H₁₇N₃O₃Na (M + Na)⁺ 314.126932; encontrado 314.127148 (desviación -0.7 ppm).

25 **Análisis Elemental** (C₁₈H₁₇N₃O): Teórico (%) C 74.21, H 5.88, N 14.42; Obtenido (%) C 73.95, H 5.53, N 14.09.

Ejemplo nº 3

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida GRQF-121

30 Características estructurales del compuesto intermedio 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida: P.f. 137-139°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (sa, 1H, H-1); 7.90 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 9.1 Hz); 6.99 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.8 Hz); 6.87 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 9.1 Hz, J_{4'-6'} = 2.8 Hz); 6.54 (pt, 1H, H-3, J₃₋₄ = 3.7 Hz); 6.30 (pt, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.7 Hz); 6.02 (m, 1H, -CONH-); 3.86 (s, 3H, -OCH₃); 2.85 (d, 3H, -CH₃, J = 4.9 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 162.50 (C-5'); 161.72 (-CONH-); 141.68 (C-2'); 130.37 (C-5); 129.55 (C-1'); 127.47 (C-2); 127.26 (C-3'); 116.39 (C-6'); 113.55 (C-4'); 111.12 (C-4); 109.71 (C-3); 56.05 (-OCH₃); 26.21 (-CH₃). **HR LSIMS**: Calculado para C₁₃H₁₃N₃O₄Na (M + Na)⁺ 298.080376; encontrado 298.080186 (desviación 0.6 ppm).

35 Características estructurales del compuesto 5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-metil-carboxamida GRQF-121: Rendimiento 48%. P.f. 202-204°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.05 (sa, 1H, H-1); 6.87 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 1.5 Hz); 6.72 (m, 2H, H-3', H-4'); 6.58 (dd, 1H, H-3, J₃₋₄ = 3.6 Hz, J₃₋₁ = 2.4 Hz); 6.42 (dd, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.6 Hz, J₄₋₁ = 2.7 Hz); 5.98 (ps, 1H, -CONH-); 3.75 (s, 3H, -OCH₃); 2.95 (d, 3H, -CH₃, J = 5.3 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 161.79 (-CONH-); 153.51 (C-5'); 136.77 (C-2'); 133.28 (C-5); 126.07 (C-2); 119.98 (C-1'); 118.96 (C-3'); 114.94 (C-4'); 113.64 (C-6'); 109.77 (C-3); 109.03 (C-4); 55.90 (-OCH₃); 26.27 (-CH₃). **HR LSIMS**: Calculado para C₁₃H₁₅N₃O₂Na (M + Na)⁺ 268.106197; encontrado 268.106589 (desviación -1.5 ppm). **Análisis elemental** (C₁₃H₁₅N₃O₂): Teórico (%) C 63.66, H 6.16, N 17.13; Obtenido (%) C 63.02, H 5.74, N 16.90.

Ejemplo nº 4

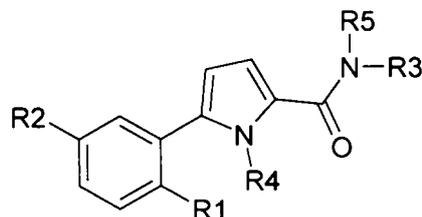
5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida GRQF-135

50 Características estructurales del compuesto intermedio 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida: P.f. 164-166°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.50 (sa, 1H, H-1); 7.74 (d, 1H, H-3', J_{3'-4'} = 8.7 Hz); 7.58 (ps, 1H, H-6'); 7.37 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.7 Hz, J_{4'-6'} = 1.4 Hz); 6.52 (sa, 1H, H-3); 6.34 (sa, 1H, H-4); 6.09 (sa, 1H, -CONH-); 2.78 (m, 1H, H-1_{cicloprop.}); 0.78-0.57 (m, 4H, H-2, H-3_{cicloprop.}). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163.53 (-CONH-); 148.07 (C-2'); 139.86 (C-5'); 132.25 (C-6'); 129.82 (C-5); 129.51 (C-4', C-1'); 129.42 (C-2); 127.18 (C-3'); 113.17 (C-3); 111.53 (C-4); 24.07 (C-1_{cicloprop.}); 8.24 (C-2, C-3_{cicloprop.}). **HR LSIMS**: Calculado para C₁₄H₁₂N₃O₃ClNa (M + Na)⁺ 328.046489, encontrado 328.046513 (desviación -0.1 ppm).

60 Características estructurales del compuesto 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida GRQF-135: Rendimiento 68%. P.f. 166-161°C. ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂CO): 6 10.95 (sa, 1H, H-1); 7.47 (sa, 1H, CONH-); 7.30 (d, 1H, H-6', J_{6'-4'} = 2.5 Hz); 7.00 (dd, 1H, H-4', J_{4'-3'} = 8.5 Hz, J_{4'-6'} = 2.5 Hz); 6.82 (m, 2H, H-3', H-3); 6.41 (dd, 1H, H-4, J₄₋₃ = 3.6 Hz, J₄₋₁ = 2.8 Hz); 4.81 (sa, 2H, -NH₂); 2.82 (m, 1H, H-1_{cicloprop.}); 0.68 - 0.49 (m, 4H, H-2, H-3_{cicloprop.}). ¹³C-RMN (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ 161.91 (-CONH-); 144.18 (C-2'); 131.68 (C-5); 128.28 (C-6'); 127.70 (C-4'); 127.37 (C-2); 121.47 (C-5'); 119.42 (C-1'); 117.32 (C-3'); 110.64 (C-3); 108.75 (C-4); 22.46 (C-1_{cicloprop.}); 5.59 (C-2, C-3_{cicloprop.}). **HR LSIMS**: Calculado para C₁₄H₁₄N₃OClNa (M + Na)⁺ 298.072310, encontrado 298.072359 (desviación -0.2). **Análisis Elemental** (C₁₄H₁₄N₃OCl): Teórico (%) C 60.98, H 5.12, N 15.24; Obtenido (%) C 60.51, H 4.72, N 14.90.

ES 2 298 048 B2

En resumen, en la presente invención se proponen los compuesto siguientes: Un compuesto que representa la fórmula general A:



Formula general A

Donde,

R1 representa NH₂, NO₂;

R2 representa H, Cl, OMe, o cualquier otro grupo polar;

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₁₀ alquilo.

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por C₃₋₇ cicloalquilo.

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por fenilo, C₁₋₆-Ph fenilalquilo ó C₃₋₇-Ph fenilcicloalquilo.

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por arilo, C₁₋₆-arilo arilalquilo ó C₃₋₇-arilo arilcicloalquilo.

En particular los compuestos:

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-110)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida (GRQF-111)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida (GRQF-112)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-propilcarboxamida (GRQF-113)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida (GRQF-114)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida (GRQF-115)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclobutilcarboxamida (GRQF-116)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclopentilcarboxamida (GRQF-117)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclohexilcarboxamida (GRQF-118)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida (GRQF-119)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-120)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida (GRQF-121)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida (GRQF-122)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-propilcarboxamida (GRQF-123)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida (GRQF-124)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida (GRQF-125)

ES 2 298 048 B2

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclobutilcarboxamida (GRQF-126)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclopentilcarboxamida (GRQF-127)

5 5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclohexilcarboxamida (GRQF-128)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida (GRQF-129)

10 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-130)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida (GRQF-131)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida (GRQF-132)

15 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-propilcarboxamida (GRQF-133)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida (GRQF-134)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida (GRQF-135)

20 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclobutilcarboxamida (GRQF-136)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclopentilcarboxamida (GRQF-137)

25 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclohexilcarboxamida (GRQF-138)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida (GRQF-139)

30 5-(2-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-140)

35 Cualquiera de los compuestos mencionados posee actividad como inhibidor de cualquiera de las isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), por lo que pueden formar parte, como ingrediente activo en formulaciones farmacéutica, o ser utilizadas en tratamientos de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo envejecimiento, inflamatorias y cancerosas. También pueden servir para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las mencionadas enfermedades neurodegenerativas.

Además, parte de esta invención son los métodos de preparación de los compuestos de fórmula general A.

En particular, el procedimiento de preparación de la fórmula general A comprende los siguientes pasos:

- 40
- Adición de entre 0.200 y 0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida [ó 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida ó 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida] en una cantidad entre 15 ml y 30 ml de agua, a una temperatura entre
 - 45 70°C y 100°C.
 - Agitación de la mezcla entre 3 y 5 horas y enfriado posterior a temperatura ambiente (entre 18° y 25°)
 - Filtrado de la mezcla a través de celita o cualquier otro tipo de filtro y lavado del mismo con diclorometano.
 - 50 - Extracción de la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo.
 - Lavado con salmuera de los extractos orgánicos reunidos, secado con (Na₂SO₄) y concentración al rotavapor.
 - 55 - Purificación del sólido resultante mediante recristalización o, alternativamente, purificación del sólido resultante mediante cualquier técnica cromatográfica, para dar la amida aromática correspondiente con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.

60 Para la de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida [ó 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida ó 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida], precursores necesarios para la preparación de los compuestos fórmula general A, se sigue un procedimiento que comprende los siguientes pasos:

- 65
- Adición sobre una solución de 2-4 mmol de la alquilamina correspondiente en 3-6 ml de CH₂Cl₂ seco, bajo agitación y atmósfera de argón, de los siguientes reactivos y en este orden: a) 3-6 mmol de trietilamina y se mantiene 20-50 minutos en agitación a temperatura ambiente; b) 1-2 mmol de cloruro de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbonilo [o cloruro de 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbonilo, ó cloruro de 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carbonilo], disuelto también en 10-20 ml de CH₂Cl₂ seco.

ES 2 298 048 B2

- Agitación de la mezcla durante 3-6 horas y posterior lavado con agua.
- Extracción de la fase acuosa con CH_2Cl_2 , secado de las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), filtrado y concentración al rotavapor.
- Purificación del crudo resultante mediante cromatografía para dar lugar a los correspondientes precursores con rendimientos variables.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

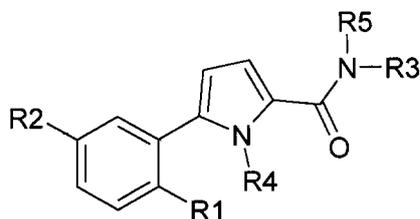
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que representa la fórmula general A:



Formula general A

Donde,

R1 representa NH₂, NO₂;

R2 representa H, Cl, OMe, o cualquier otro grupo polar;

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₁₀ alquilo.

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por C₃₋₇ cicloalquilo.

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por fenilo, C₁₋₆-Ph fenilalquilo ó C₃₋₇-Ph fenilcicloalquilo

R3, R4 y R5 representan, independientemente el uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por arilo, C₁₋₆-arilo arilalquilo ó C₃₋₇-arilo arilcicloalquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre.

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-110)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida (GRQF-111)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida (GRQF-112)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-propilcarboxamida (GRQF-113)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida (GRQF-114)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida (GRQF-115)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclobutilcarboxamida (GRQF-116)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclopentilcarboxamida (GRQF-117)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-ciclohexilcarboxamida (GRQF-118)

5-(2-aminofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida (GRQF-119)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-120)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida (GRQF-121)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida (GRQF-122)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-propilcarboxamida (GRQF-123)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida (GRQF-124)

ES 2 298 048 B2

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida (GRQF-125)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclobutilcarboxamida (GRQF-126)

5 5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclopentilcarboxamida (GRQF-127)

5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-ciclohexilcarboxamida (GRQF-128)

10 5-(2-amino-5-metoxifenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida (GRQF-129)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-130)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-metilcarboxamida (GRQF-131)

15 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-etilcarboxamida (GRQF-132)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-propilcarboxamida (GRQF-133)

20 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-butilcarboxamida (GRQF-134)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclopropilcarboxamida (GRQF-135)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclobutilcarboxamida (GRQF-136)

25 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclopentilcarboxamida (GRQF-137)

5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-ciclohexilcarboxamida (GRQF-138)

30 5-(2-amino-5-clorofenil)-1H-pirrol-2-bencilcarboxamida (GRQF-139)

5-(2-aminofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (GRQF-140).

3. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto definido en las reivindicaciones 1 a 2.

35 4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en medicina, en particular para su uso en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo envejecimiento, inflamatorias y cancerosas.

40 5. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 en la elaboración de un medicamento, en particular para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo envejecimiento, inflamatorias y cancerosas.

6. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general A que comprende los siguientes pasos:

45 - Adición de entre 0.200 y 0.400 g (3.613-7.227 mmol) de hierro en polvo y 0.100-0.200 g (0.607-1.321 mmol) de sulfato ferroso, sobre una suspensión de 0.607-1.321 mmol de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida [o 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida ó 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida] en una cantidad entre 15ml y 30 ml de agua, a una temperatura entre 70°C y 100°C.

50 - Agitación de la mezcla entre 3 y 5 horas y enfriado posterior a temperatura ambiente (entre 18° y 25°)

- Filtrado de la mezcla a través de celita o cualquier otro tipo de filtro y lavado del mismo con diclorometano.

55 - Extracción de la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo.

- Lavado con salmuera de los extractos orgánicos reunidos, secado con (Na₂SO₄) y concentración al rotavapor.

60 - Purificación del sólido resultante mediante recristalización o, alternativamente, purificación del sólido resultante mediante cualquier técnica cromatográfica, para dar la amida aromática correspondiente con un rendimiento variable, dependiendo de cada compuesto en cuestión.

7. Procedimiento de preparación de 5-(2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida [ó 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida ó 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1H-pirrol-2-alquilcarboxamida], precursores necesarios para la preparación de los compuestos fórmula general A que comprende los siguientes pasos:

- Adición sobre una solución de 2-4 mmol de la alquilamina correspondiente en 3-6 ml de CH₂Cl₂ seco, bajo agitación y atmósfera de argón, de los siguientes reactivos y en este orden: a) 3-6 mmol de trietilamina y

ES 2 298 048 B2

se mantiene 20-50 minutos en agitación a temperatura ambiente; b) 1-2 mmol de cloruro de 5-(2-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carbonilo [ó cloruro de 5-(5-cloro-2-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carbonilo, ó cloruro de 5-(5-metoxi-2-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carbonilo], disuelto también en 10-20 ml de CH₂Cl₂ seco.

- 5
- Agitación de la mezcla durante 3-6 horas y posterior lavado con agua.
 - Extracción de la fase acuosa con CH₂Cl₂, secado de las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), filtrado y concentración al rotavapor.
- 10
- Purificación del crudo resultante mediante cromatografía para dar lugar a los correspondientes precursores con rendimientos variables.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 298 048

② Nº de solicitud: 200601917

③ Fecha de presentación de la solicitud: 07.07.2006

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C07D 207/34** (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ZAI-MING, Q. et al.: "A new approach to the synthesis of beta-fluoropyrrole derivatives" Tetrahedron Letters, 1994, vol. 35, nº 25, páginas 4319-4322, tabla I, compuestos 1-3.	1-7
A	EP 1388535 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 11.02.2004, página 14, fórmula I, tabla 1, compuesto 13.	1-7
A	KUBOTA, H. et al.: "A new transformation of oxazoleacetates into beta-aminopyrroles" Chem. Pharm. Bull., 1990, vol. 38, nº 2, páginas 570-572, fórmula 5, tabla I.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

31.03.2008

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1