



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 454**

51 Int. Cl.:
C07C 271/10 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01)
C07D 263/44 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04704251 .0**
96 Fecha de presentación : **22.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1590321**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **Derivados de arilalquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

30 Prioridad: **23.01.2003 FR 03 00704**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.08.2010

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Abouabdellah, Ahmed;**
Almarío García, Antonio;
Hoornaert, Christian y
Ravet, Antoine

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 344 454 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de arilalquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

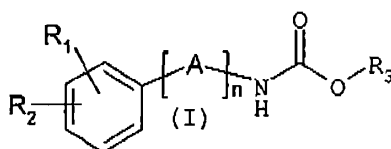
5 La invención tiene por objeto derivados de arilalquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

El documento de patente WO02/087569 se refiere a derivados de bisarilimidazolilo y a composiciones farmacéu-
ticas que comprenden derivados que inhiben la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos.

10 El documento de patente US 6,462,541 se refiere a inhibidores de la enzima hidrolasa de ácidos grasos que utilizan un farmacóforo heterocíclico.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):

15



20

en la que

25

n representa un número entero que va de 1 a 7;

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

30

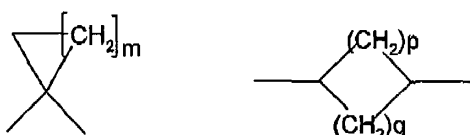
X representa un grupo alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₆;

35

Y representa bien un grupo alquilenilo-C₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo-C₁₋₁₂, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇ alquileo-C₁₋₆; bien un grupo alquilenilo-C₂;

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:

40



45

m representa un número entero que va de 1 a 5;

50

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄; tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₄, fluoroalcoxi-C₁₋₄, fluorotioalquilo-C₁₋₄,

55

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalini-
lo, ftalacini-
lo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazo-
lilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo,
60 dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, fe-
niltio, fenilsulfonilo, benzilo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinilo, isoquinoleinilo, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre
65 un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenilo-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

ES 2 344 454 T3

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

5 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆.

En todo el texto de la solicitud de patente, el siguiente compuesto no forma parte de la invención:

10

bencilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

En el marco de la invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden por lo tanto comprender varios grupos A idénticos o diferentes entre sí.

15

Entre los compuestos de fórmula general (I), una primera familia de compuestos preferidos está constituida por los compuestos para los que:

20

n representa un número entero que va de 1 a 7;

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

25

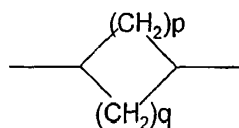
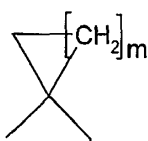
X representa un grupo alquilenos C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

Y representa bien un grupo alquilenos-C₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo-C₁₋₁₂, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquil-C₃₋₇ alquilenos-C₁₋₆; bien un grupo alquilenos-C₂;

30

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:

35



40

m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

45

R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄;

R₂ representa

un átomo de hidrógeno, de halógeno

50

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄,

55

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoilo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenos-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

65

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

ES 2 344 454 T3

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆;

con la condición que si R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno y A es un grupo X, siendo X un metileno, entonces n es diferente de 1.

Entre los compuestos de fórmula general (I), una segunda familia de compuestos preferidos está constituida por los compuestos para los que:

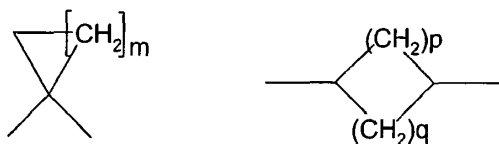
- cuando n es igual a 1:

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo alquilenos C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

Y representa bien un grupo alquilenos-C₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo-C₁₋₁₂, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquil-C₃₋₇ alquilenos-C₁₋₆; bien un grupo alquilenos-C₂;

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₉, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄;

R₂ representa

un átomo de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄,

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoílo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinixi, isoquinoleinixi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenos-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆;

ES 2 344 454 T3

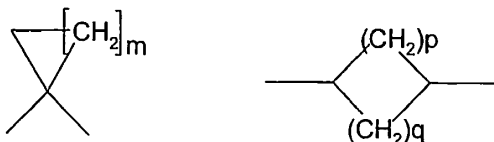
- cuando n representa un número entero que va de 2 a 7:

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

5 X representa un grupo alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquileo C_{1-6} ;

10 Y representa bien un grupo alquilenilo- C_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo- C_{1-12} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} alquileo- C_{1-6} ; bien un grupo alquilenilo- C_2 ;

15 Z representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} , de fórmula:



20 m representa un número entero que va de 1 a 5;

25 p y q representan números enteros y se definen de forma que $p+q$ sea un número que va de 1 a 5;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ;

30 R_2 representa

un átomo de hidrógeno, de halógeno

35 o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ,

40 o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletionilo, naftiletionilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoilo, benciloxi, feniletotoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletotoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi- C_{1-4} , tioalquilo- C_{1-4} , fluoroalquilo- C_{1-3} , fluoroalcoxi- C_{1-3} , fluorotioalquilo- C_{1-3} , feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , -O-(alquileo- C_{1-3})-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo- C_{1-3} o con un bencilo;

50 R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C_{1-3} o un fenilo; y

R_3 representa un grupo de fórmula general CHR_4CONHR_5 , en la que

55 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-5} , o cicloalquil- C_{3-7} -alquileo- C_{1-6} .

60 Entre los compuestos de fórmula general (I), una tercera familia de compuestos particularmente preferidos está constituida por los compuestos para los que:

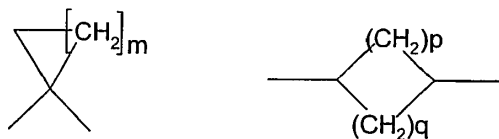
n representa un número entero de 1 a 5; y/o

A se elige entre uno o varios grupos X y/o Z;

65 X representa un grupo alquileo- C_{1-2} , más particularmente metileno, opcionalmente sustituido con uno o varios alquilo C_{1-3} , más particularmente metilo;

ES 2 344 454 T3

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5, más particularmente igual a 1;

p y q representan números enteros y se definen tal que p+q sea un número que va de 1 a 5, más particularmente igual a 4; y/o

R₁ representa un hidrógeno o un halógeno, más particularmente un cloro o un flúor, o un grupo alcoxi C₁₋₄, más particularmente un metoxi; y/o

R₂ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, más particularmente un cloro, un bromo o un flúor, o un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₄, más particularmente metilo, alcoxi C₁₋₄, más particularmente metoxi, fluoroalquilo C₁₋₄, más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁₋₄, más particularmente trifluorometoxi, o un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, pirrolopiridinilo, feniloxi, fenilsulfonilo, benzoílo, benciloxi o fenilpropoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente un cloro o un flúor, un grupo ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, más particularmente metilo, etilo, isopropilo, butilo, tercbutilo, alcoxi C₁₋₄, más particularmente metoxi, etoxi, tioalquilo C₁₋₄, más particularmente tiometilo, fluoroalquilo C₁₋₃, más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁₋₃, más particularmente trifluorometoxi, feniloxi, benciloxi, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenos C₁₋₃)-O-, más particularmente -O-(CH₂)-O-; y/o

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo-C₁₋₃, más particularmente metilo; y/o

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, más particularmente metilo, etilo, cicloalquilo C₃₋₅, más particularmente ciclopropilo, cicloalquilo C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆, más particularmente ciclopropilmetilo.

Entre los compuestos de esta tercera familia de compuestos particularmente preferidos, son más particularmente preferidos los compuestos para los que:

n representa un número entero de 1 a 5; y/o

A representa un grupo alquilenos C₁₋₂, más particularmente metileno; y/o

R₁ representa un hidrógeno o un halógeno, más particularmente un cloro o un flúor; y/o

R₂ representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, fenilimidazol o pirrolopiridinilo, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente un cloro o un flúor, un grupo ciano, alquilo C₁₋₄, más particularmente metilo, alcoxi C₁₋₄, más particularmente metoxi, fluoroalquilo C₁₋₃, más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi-C₁₋₃, más particularmente trifluorometoxi; y/o

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un hidrógeno y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, más particularmente metilo, etilo, cicloalquilo-C₃₋₅, más particularmente ciclopropilo, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆, más particularmente ciclopropilmetilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), una cuarta familia de compuestos particularmente preferidos está constituida por los compuestos para los que:

n representa un número entero de 5 a 7; y/o

A representa un grupo alquilenos C₁₋₂, más particularmente metileno; y/o

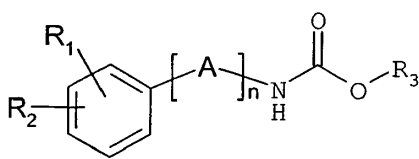
ES 2 344 454 T3

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, hidroxilo, alquilo-C₁₋₄, alcoxi-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₄, fluoroalcoxi-C₁₋₄; y/o

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un hidrógeno y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, más particularmente metilo, etilo, cicloalquilo-C₃₋₅, más particularmente ciclopropilo, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆, más particularmente ciclopropilmetilo.

La invención tiene igualmente por objeto, entre los compuestos de fórmula general(I), compuestos que responden a la fórmula general (I'):



(I')

en la que

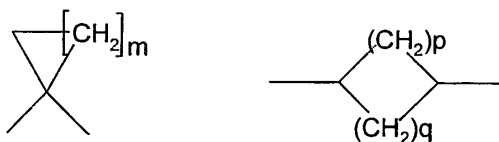
n representa un número entero comprendido entre 1 y 6;

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo alquilenos C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

Y representa un grupo alquilenos C₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, tioalquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o fluorotioalquilo C₁₋₃;

R₂ representa

un átomo de hidrógeno, de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, tioalquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o fluorotioalquilo C₁₋₃,

o un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopi-

ES 2 344 454 T3

ridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoílo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmtoxí, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxí, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenó-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenó-C₁₋₆.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios carbonos asimétricos. Dichos compuestos pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales por adición de ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman igualmente parte de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por:

- C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 12, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁₋₃ una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo un grupo alquilo C₁₋₃ representa una cadena carbonada de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metilo, etilo, propilo ó 1-metiletilo;
- alquilenó, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquilenó-C₁₋₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metileno, etileno, 1-metiletileno o propileno;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico; por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₅ representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 5 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;
- alquilenó, un grupo alifático de 2 carbonos, insaturado divalente, más particularmente etileno;
- alquilenó-C₂, un grupo -C≡C-;
- alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- fluoroalquilo, un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de flúor
- átomo de halógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

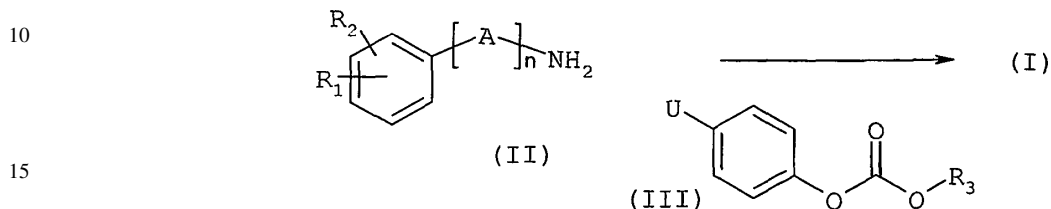
Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos, ilustrados por los esquemas siguientes.

ES 2 344 454 T3

Así un primer método (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que R_1 , R_2 , n y A son tales como se han definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (III), en la que U representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro y R_3 es tal como se ha definido anteriormente, en un disolvente tal como el tolueno o el dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C.

5

Esquema 1



20 Los carbonatos de fórmula general (III) se pueden preparar según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo por reacción de un alcohol de fórmula general HOR_3 con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como la trietilamina o la diisopropilamina.

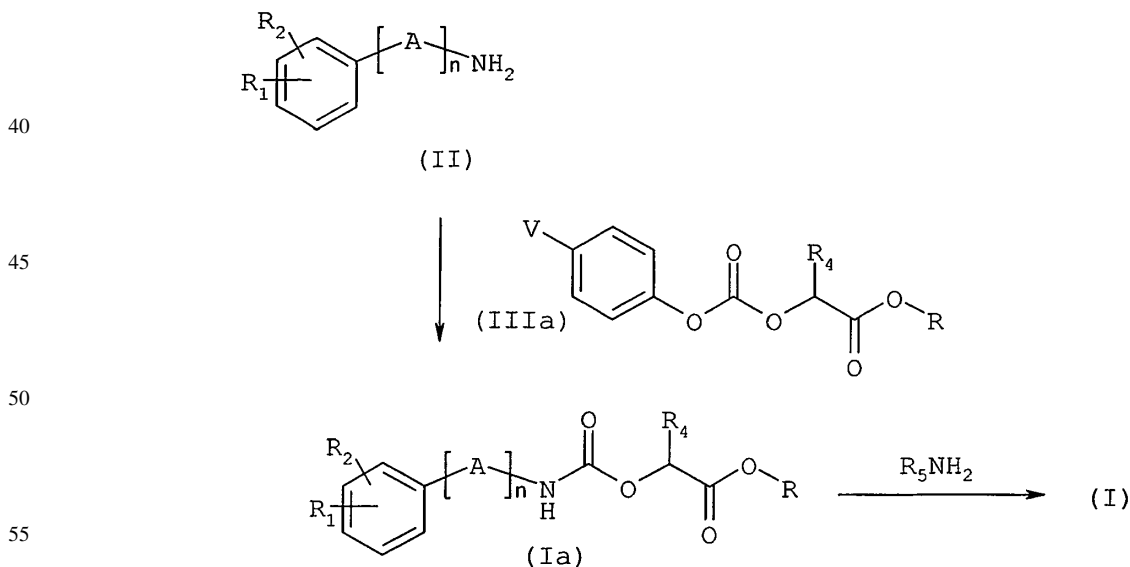
25 Otro método (esquema 2) de obtención de los compuestos de fórmula general (I), consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), al como se define anteriormente con un carbonato de fórmula general (IIIa) en la que V representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_4 es tal como se define anteriormente y R representa un grupo metilo o etilo. El carbamato-éster de fórmula general (Ia) así obtenido se transforma a continuación en compuesto de fórmula general (I), por aminólisis por medio de una amina de fórmula general $R_5\text{NH}_2$ en la que R_5 es tal como se define anteriormente. La reacción de aminólisis puede realizarse en un disolvente tal como metanol o una mezcla de disolventes tales como metanol y tetrahidrofurano.

30

Los carbonatos de fórmula general (IIIa) pueden prepararse de manera análoga a los carbonatos de fórmula (III).

Esquema 2

35

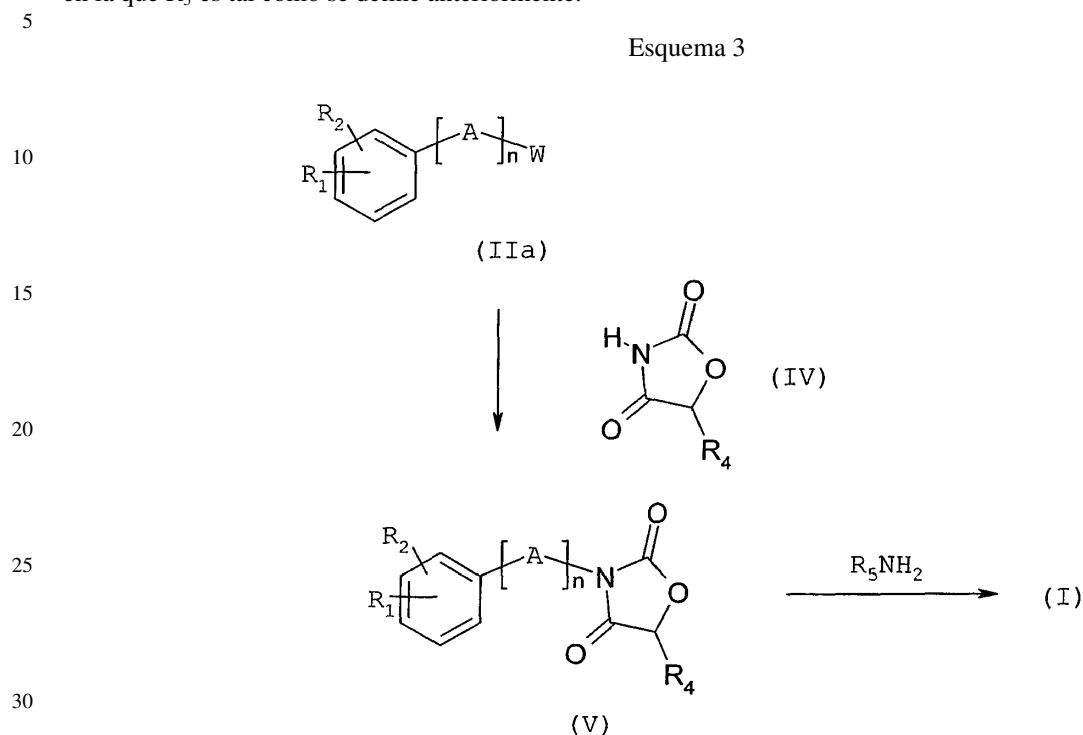


60 Una variante de preparación (esquema 3) de los compuestos de fórmula general (I), consiste en hacer reaccionar un derivado de fórmula general (IIa) en la que R_1 , R_2 , n y A son tal como se definen anteriormente y W representa un grupo hidroxilo, mesilato, tosilato, o un átomo de cloro, de bromo o de yodo, con una oxazolidina-diona de estructura general (IV) en la que R_4 es tal como se define anteriormente para proporcionar el derivado oxazolidin-diona de estructura general (V).

65 En el caso en el que W represente un grupo hidroxilo, la reacción puede realizarse siguiendo las condiciones de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1-28), por ejemplo, por acción del azodicarboxilato de dietilo o de diisopropilo en presencia de trifetilfosfina. En el caso en el que X represente un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo mesilato o tosilato, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidruro de sodio o

terc-butóxido de sodio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C. El derivado oxazolidin-diona de fórmula general (V) así obtenido se transforma a continuación en compuesto de fórmula general (I), por aminolisis por medio de una amina de fórmula general R_5NH_2 en la que R_5 es tal como se define anteriormente.

Esquema 3



35 Cuando R_2 representa un grupo de tipo arilo o heteroarilo en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa) o (V), la introducción de R_2 sobre el ciclo fenilo puede realizarse por reacción de un derivado de un compuesto de fórmula general (I), (Ia), (II), (IIa) o (V), en el que el ciclo fenilo lleva un átomo de cloro, de bromo, de yodo o un grupo triflato en la posición en que se desea introducir R_2 , con un derivado de ácido borónico de arilo o de heteroarilo siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki (Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483), o con un derivado tri-alkylestannoso de arilo o de heteroarilo siguiendo las condiciones de reacción de Stille (Angew. Chem. (1986), 25, 508-524).

40 Cuando R_2 representa un grupo de tipo ariloxi o de tipo imidazolilo, pirrolopiridinilo o indolilo en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (II), (IIa) o (V), la introducción de R_2 sobre el ciclo fenilo puede realizarse por una reacción de O-arilación o de N-arilación siguiendo las condiciones de reacción de Buchwald (Angew. Chem. (2003), 42, 5400-5449).

45 Los compuestos de fórmulas generales (II), (IIa) y (IV), cuando no se ha descrito su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

50 Los compuestos de fórmula general (Ia) en la que n , A , R_1 , R_2 y R_4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo son nuevos y también forman parte de la invención. Son útiles como intermediarios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

55 Los compuestos de fórmula general (V) en la que n , A , R_1 y R_4 son tal como se definen en la fórmula general (I) y donde R_2 representa un átomo de hidrógeno, de bromo, de yodo o de flúor, o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , fluorotioalquilo C_{1-4} , o un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletionilo, naftiletionilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzóilo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , fluorotioalquilo C_{1-3} , feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , -O-(alquileo C_{1-3})-O-, 4-piperacínilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-3} o con un bencilo; y

ES 2 344 454 T3

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo;

son nuevos y forman parte igualmente de la invención. Son útiles como intermedios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

5

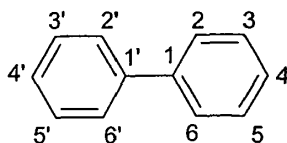
Los ejemplos que siguen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitantes y solamente ilustran la invención. Los microanálisis, los espectros de IR y de RMN y/o los análisis por LS-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectroscopía de Masas) confirman las estructuras y las purzas de los compuestos obtenidos. PF(°C) representa el punto de fusión en grados Celsius.

10

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1a columna de la tabla siguiente.

15 La nomenclatura IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada - IUPAC en inglés) se ha utilizado para la denominación de los compuestos en los ejemplos siguientes. Por ejemplo, para el grupo bifenilo, se ha respetado la numeración siguiente:

20



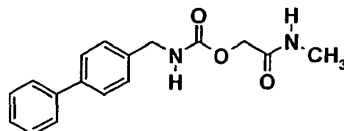
25

Ejemplo 1 (Compuesto N°1)

30

1,1'-bifenil-4-ilmetilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

35



40

A 0,1 g (0,97 mmol) de N-metil-2-hidroxiacetamida, se añade gota a gota y a temperatura ambiente una disolución de 0,196 g (0,97 mmol) de cloroforniato de 4-nitrofenilo en 3 ml de cloruro de metileno y 0,166 ml (0,97 mmol) de N,N-diisopropiltilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min, después se añade gota a gota y a temperatura ambiente una disolución de 0,195 g (1,067 mmol) de 4-fenilbencilamina en 3 ml de cloruro de metileno y 0,166 ml (0,97 mmol) de N,N-diisopropiltilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtra, se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo.

50

Se obtienen 0,1 g de sólido blanco.

LC-MS: M+H = 299

55

PF (°C): 189-190°C

RMN ¹H (DMSO-d⁶) δ (ppm): 7,90-7,35 (m, 11H); 4,40 (s, 2H); 4,30 (d, 2H); 2,65 (d, 3H).

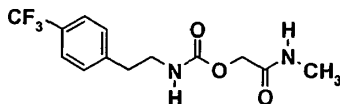
60

65

ES 2 344 454 T3

Ejemplo 2 (Compuesto N° 125)

2-[4-(trifluorometil)fenil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



2.1. 3-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona

A una disolución de 1,4 g (7,36 mmol) de 2-[4-(trifluorometil)fenil]etanol, de 2,22 g (8,47 mmol) de trifenilfosfina y de 0,82 g (8,1 mmol) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (J. Med. Chem. 1991, 34, 1542-1543) en 25 ml de tetrahidrofurano, enfriado a aproximadamente -10°C , se añade gota a gota, bajo atmósfera inerte, una disolución de 1,7 g (8,47 mmol) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) en 5 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -10°C y 0°C . Se mantiene la agitación a 0°C durante 1 hora, después a 25°C durante 20 horas.

Se concentra el filtrado a presión reducida, se recoge en residuo con diclorometano y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (10 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1N), una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen 1,5 g de oxazolidin-diona en forma de aceite.

2.2. 2-[4-(trifluorometil)fenil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 0,75 g (2,74 mmoles) de 3-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 2.1., en 10 ml de metanol, se añaden 8 ml (16,47 mmol) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano. Se continúa con agitación a temperatura ambiente, durante 12 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol. Se obtiene un sólido blanco que se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter. Se obtienen 0,530 g del producto puro.

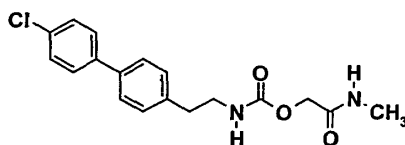
LC-MS: M+H = 305

PF ($^{\circ}\text{C}$): 140-142 $^{\circ}\text{C}$

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,85 (d, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,50 (c, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 6,15 (s ancho, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 150)

2-(4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



3.1. 3-[2-(4-bromofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se utiliza el modo de operación descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.1.). A partir de 4 g (19,89 mmoles) de 2-(4-bromofenil)etanol, de 6,3 g (23,87 mmoles) de trifenilfosfina, de 2,4 g (23,87 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 4,8 g (23,87 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato, se obtienen 4,6 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano.

PF ($^{\circ}\text{C}$): 122-124 $^{\circ}\text{C}$

ES 2 344 454 T3

3.2. 3-[2-(4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

En un matraz de tres bocas de 250 ml, colocado en atmósfera inerte, se introducen 2 g (7,04 mmol) de 3-[2-(4-bromofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenido en la etapa 3.1., 2,2 g (14,08 mmol) del ácido 4-clorofenilborónico, 6,5 g (28,16 mmol) de fosfato de potasio hidratado en suspensión en 100 ml de 1,2-dimetoxietano. A continuación se añaden 0,80 g (0,70 mmoles) de paladio tetraquis (trifenilfosfina). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante una noche.

Se separan las sales por filtración sobre celita, después se concentra el filtrado a presión reducida. El resto se recoge con acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano.

Se obtienen 1,22 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 182-184°C

3.3. 2-(4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se opera como se describe en el ejemplo 2 (etapa 2.2.). A partir de 0,40 g (1,27 mmoles) de 3-[2-(4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenido en la etapa 3.2., y de 2,5 ml (5,07 mmol) de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, se obtienen 0,250 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol.

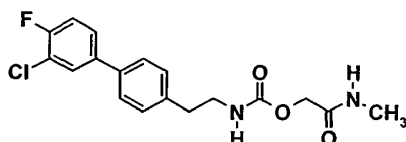
LC-MS: M+H = 348

PF (°C): 186-188°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,80 (d, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 6,15 (s ancho, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,40-7,70 (banda ancha, 6H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 192)

2-(3'-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



4.1. 2-(4-bromofenil)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se opera como se describe en el ejemplo 2 (etapa 2.2.). A partir de 2,6 g (9,15 mmoles) de 3-[2-(4-bromofenil)etil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en el ejemplo 3 (etapa 3.1.) y de 18,3 ml (36,6 mmoles) de metilamina (2M) en tetrahidrofurano y después de recogerse en diisopropiléter, se obtienen 2,6 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 122-124°C

4.2. 2-(3'-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se utiliza el método descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.2.). A partir de 0,820 g (2,6 mmoles) de 2-(4-bromofenil)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo obtenido en la etapa 4.1, de 0,4 g (2,86 mmoles) de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico, de 2,86 ml (5,72 mmoles) de una disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M), de 3 ml de etanol y de 0,15 g (0,13 mmol) de paladio tetraquis(trifenilfosfina), se obtienen 0,42 g de producto puro en forma de sólido blanco, después cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, seguida de una recrystalización en acetato de etilo.

LC-MS: M+H = 365

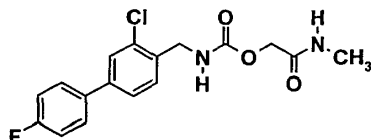
PF (°C): 178-180°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,80 (d, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 6,15 (s ancho, 1H); 7,10-7,30 (banda ancha, 3H); 7,40-7,55 (banda ancha, 3H); 7,65 (dd, 1H).

ES 2 344 454 T3

Ejemplo 5 (Compuesto N° 9)

(3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



5.1. *Ácido 3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxílico*

En atmósfera inerte, se introducen 5 g (21,2 mmoles) de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico, 2,96 g (23,3 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 31,8 ml (63,6 mmoles) de una disolución acuosa de carbonato de sodio (2M) en suspensión en 40 ml de tolueno. A continuación se añaden 0,80 g (0,70 mmoles) de paladio tetraquis (trifenilfosfina). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante una noche.

Se separan las sales por filtración sobre celita, después se concentra el filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo con acetato de etilo y una disolución acuosa de ácido clorhídrico (4N). Se separa la fase orgánica, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentra el filtrado a presión reducida.

Se obtienen así 3,1 g ácido en forma de sólido beis utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5.2. *(3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol*

A una disolución de 3,1 g (12,4 mmoles) de ácido 3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxílico, preparado en la etapa 5.1., en 50 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota a temperatura ambiente 9,3 ml (18,56 mmoles) de una disolución (2M) de complejo borano-dimetilsulfuro en tetrahidrofurano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se concentra a presión reducida y se recoge en residuo con acetato de etilo y 100 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N. Se separa la fase acuosa, a continuación se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen 1,9 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 86-88°C

5.3. *3-cloro-4-(clorometil)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo*

A una disolución de 1,9 g (8 mmoles) de (3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol, preparado en la etapa 5.2., en 20 ml de cloroformo, se añaden gota a gota a temperatura ambiente 2,3 ml (32 mmoles) de cloruro de tionilo. Se agita 18 horas a temperatura ambiente y se concentra el filtrado a sequedad a presión reducida. Se co-evapora el residuo obtenido con 50 ml de tolueno.

Se obtienen 2 g de cloruro en forma de un aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5.4. *3-[(3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona*

Se lleva a reflujo durante 18 horas una disolución de 0,5 g (1,96 mmol) de 3-cloro-4-(clorometil)-4'-fluoro-1,1'-bifenilo, preparado en la etapa 5.3., de 0,240 g (2,35 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 0,45 g (3,92 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, en 10 ml de tetrahidrofurano.

Se deja que alcance la temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen 0,33 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 108-110°C

ES 2 344 454 T3

5.5. (3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se opera como se describe en el ejemplo 2 (etapa 2.2.). A partir de 0,33 g (0,9 mmol) de 3-[(3-cloro-4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenido en la etapa 5.4., y de 1,35 ml (2,7 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, se obtienen 0,21 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol seguida de una recristalización en acetato de etilo.

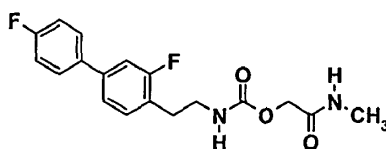
LC-MS: M+H = 351

PF (°C): 170-172°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,90 (d, 3H); 4,50 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 5,40 (s ancho, 1H); 6,10 (s ancho, 1H); 7,15 (t, 2H); 7,40-7,70 (banda ancha, 5H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 141)

2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



6.1. 3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído

Se utiliza el método descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 5,3 g (26 mmoles) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído, de 4 g (28,6 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, de 26 ml (52 mmoles) de una disolución acuosa de carbonato de sodio (2M) y de 0,9 g (0,78 mmol) de paladio tetraquis(trifenilfosfina), se obtienen 3,4 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 10/90 de acetato de etilo y de ciclohexano.

PF (°C): 98°C

6.2. 3,4'-difluoro-4-[(Z/E)-2-nitrovinil]-1,1'-bifenilo

Se calienta a 50°C durante una noche una suspensión de 3,4 g (15,6 mmoles) de 3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-carboxaldehído, preparado en la etapa 6.1., de 1,5 ml (27,3 mmoles) de nitrometano y de 0,9 g (11,7 mmoles) de acetato de amonio. Se deja que vuelva a la temperatura ambiente y se recoge con diclorometano y agua. Se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 10/90 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen así 2 g de producto puro en forma de aceite amarillo.

6.3. 2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)etanamina

A una suspensión de 0,90 g (23,7 mmoles) de hidruro de litio y de aluminio en 20 ml de éter, enfriado a aproximadamente 0°C, se añade gota a gota una disolución de 2 g (7,7 mmoles) de 3,4'-difluoro-4-[(Z/E)-2-nitrovinil]-1,1'-bifenil obtenido en la etapa 6.2., en 40 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y de éter (1/1). Se lleva a continuación la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se filtra sobre papel, a continuación se trata el filtrado con 0,9 ml de agua y 0,9 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% a continuación 2,7 ml de agua. Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recoge con acetato de etilo, se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3/0,3 de diclorometano, de metanol y de amoníaco al 28%.

Se obtienen 0,31 g de producto en forma de un aceite incoloro.

ES 2 344 454 T3

6.4. [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo

Se añaden lentamente a temperatura ambiente 32 mL (256 mmoles) de cloroformiato de fenilo a una disolución de 25 g (240 mmoles) de glicolato de etilo y 55 mL (315 mmoles) de diisopropiletilamina en 500 mL de tolueno. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se separa la sal formada y se concentra el filtrado a presión reducida.

Se obtienen 53,7 g de producto oleoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

6.5. (((2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil)-amino)carbonil)oxiacetato de etilo

Se calienta a 60°C durante 18 horas, una disolución de 0,31 g (1,33 mmoles) de 2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)etanamina, preparado en la etapa 6.3., y de 0,33 g (1,46 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, obtenido en la etapa 6.4., en 10 ml de tolueno.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 30/70 de acetato de etilo y ciclohexano.

De esta manera se obtienen 0,33 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 73-75°C

6.6. 2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se opera como en el ejemplo 2 (etapa 2.2.). A partir de 0,33 g (0,9 mmol) de (((2-(3,4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil)amino)carbonil)oxiacetato de etilo, preparado en la etapa 6.5., y de 1,35 ml (2,7 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, se obtienen 0,210 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de recristalización en acetato de etilo.

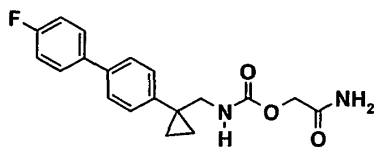
LC-MS: M+H = 349

PF (°C): 164-166°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,90 (d, 3H); 3,0 (t, 2H); 3,50 (c, 2H); 4,60 (s, 2H); 5,0 (s ancho, 1H); 6,10 (s ancho, 1H); 7,10-7,40 (banda ancha, 5H); 7,55 (dd, 2H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 145)

1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropilmetilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



7.1. (4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)acetonitrilo

Se utiliza el método descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 4,12 g (32,48 mmoles) de (4-bromofenil)acetonitrilo, de 5 g (35,73 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, de 32,48 ml (64,96 mmoles) de una disolución acuosa de carbonato de sodio (2 M) y de 1,24 g (1,07 mmol) de paladio tetraquis(trifenilfosfina), se obtienen 3,3 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 15/85 de acetato de etilo y de ciclohexano.

PF (°C): 100-102°C

ES 2 344 454 T3

7.2. 1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropano-carbonitrilo

A una suspensión de 3,1 g (14,7 mmoles) de (4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)acetoneitrilo, preparado en la etapa 7.1., de 2,4 ml (29,4 mmoles) de 1-bromo-2-cloroetano y de 0,067 g (0,294 mmol) de cloruro de N-trietilbencilamonio, llevada a aproximadamente 50°C, se añade gota a gota 6,7 g (102,8 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 60%. La agitación se continúa a 50°C durante 18 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se recoge en filtrado con acetato de etilo. Se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 10/90 de acetato de etilo y de ciclohexano.

De esta manera se obtienen 2,97 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 70-72°C

7.3. 1-[1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropil]-metanamina

A una disolución de 2,5 g (10 mmoles) de 1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropilcarbonitrilo, preparado en la etapa 7.2., en 50 ml de tetrahidrofurano, enfriado a aproximadamente 0°C, se añaden gota a gota 10 ml (10 mmoles) de una disolución de hidruro de litio y de aluminio (1M) en tetrahidrofurano. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se filtra sobre papel, a continuación se trata el filtrado con 0,4 ml de agua y 0,4 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% a continuación 1,2 ml de agua. Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recoge con acetato de etilo, se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen 2,1 g de producto en forma de sólido blanco utilizado tal cual en la etapa siguiente.

PF (°C): 100-102°C

7.4. 1-((((4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropil)-metil)amino)carbonil)oxi)acetato de etilo

Se utiliza el modo de operación descrito en el ejemplo 6 (etapa 6.4.). A partir de 2,4 g (10 mmoles) de 1-[1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropil]metanamina, preparado en la etapa 7.3., y de 2,7 g (12 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado en el ejemplo 6 (etapa 6.2.), se obtienen 2,7 g de producto puro en forma de sólido blanco después de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 15/85 de acetato de etilo y de ciclohexano.

PF (°C): 96°C

7.5. 1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropilmetilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

A una disolución de 1,4 g (3,77 mmoles) de 1-((((4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)ciclopropil)metil)amino)carbonil)oxi)acetato de etilo, obtenido en la etapa 7.4., en 10 ml de una mezcla 1/1 de metanol y de tetrahidrofurano, se añaden 11 ml (75 mmoles) de una disolución de amoníaco (7N) en metanol. Se continúa con agitación a temperatura ambiente, durante 12 horas.

Después de concentración a presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3 de diclorometano y de metanol seguida de una recristalización en acetato de etilo.

Se obtienen 0,738 g de producto puro en forma de un sólido blanco.

LC-MS: M+H = 343

PF (°C): 139-141°C.

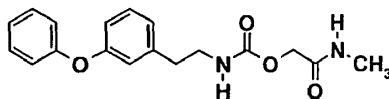
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (s, 4H); 3,50 (d, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,90 (s ancho, 1H); 5,50 (s ancho, 1H); 5,90 (s ancho, 1H); 7,15 (t, 2H); 7,30-7,70 (banda ancha, 6H).

ES 2 344 454 T3

Ejemplo 8 (Compuesto N° 197)

2-(3-feniloxifenil)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

5



10

8.1. 2-(3-feniloxifenil)etanamina

15 Se disuelven 1,38 g (6,59 mmoles) de 3-fenilacetoneitrilo y 1,57 g (6,59 mmoles) de cloruro de Cobalto (II) hexahidratado en 25 ml de metanol. Se enfría con un baño de agua helada y se añaden en porciones 1,74 g (46 mmoles) de borohidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra sobre papel y se lava 2 veces con 25 ml de metanol. Se concentra el filtrado a presión reducida y se recoge el residuo con 50 ml de ácido clorhídrico acuoso (1N) y 25 ml de éter. Se decanta. Se lava la fase acuosa con 3 veces 25 ml de éter. Se alcaliniza la fase acuosa con 10 ml de hidróxido de sodio acuoso al 36% y se extrae con 3 veces 50 ml de diclorometano. Se lavan los extractos con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado a presión reducida.

20

Se obtienen 0,67 g de producto en forma de aceite marrón-naranja que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

25

8.2. (((2-(3-feniloxifenil)etilamino)carbonil)oxi)-acetato de etilo

Se calienta a 60°C durante una noche una mezcla de 0,66 g (3,09 mmoles) de 2-(3-feniloxifenil)etanamina obtenida en la etapa 8.1, y de 0,96 g (4,28 mmoles) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, descrito en el ejemplo 6 en la etapa 6.4, en 15 ml de tolueno. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 85/15, después 70/30 de ciclohexano y de acetato de etilo.

30

Se obtienen 0,80 g de producto en forma de aceite, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

35

8.3. 2-(3-feniloxifenil)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 0,70 g (2,30 mmoles) de (((2-(3-feniloxifenil)-etilamino)carbonil)oxi)acetato de etilo obtenido en la etapa 8.2, en una mezcla de 4,5 ml de una disolución (2M) de metilamina en tetrahidrofurano y de 4,5 ml de metanol. Se deja la noche a temperatura ambiente. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 después 96/4 de diclorometano y metanol. Se recristaliza a continuación en una mezcla de acetato de etilo y de diisopropiléter.

40

Se obtienen 0,51 g de cristales blancos finos.

LC-MS: M+H = 329

45

PF (°C): 82-84°C

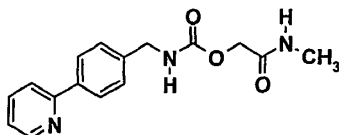
RMN ¹H (DMSO-d⁶) δ (ppm): 7,4-7,25 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,05-6,9 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,5 (q, 2H), 2,9-2,85 (m, 5H).

50

Ejemplo 9 (Compuesto N° 81)

4-piridin-2-ilbencilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

55



60

9.1. 3-(4-bromobencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

65 A una disolución de 1,50 g (6 mmoles) de bromuro de 4-bromobencilo y de 0,73 g (7,2 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona en 6 ml de tetrahidrofurano, se añade gota a gota una disolución de 1,39 g (12 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en 6 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden 50 ml de ácido clorhídrico acuoso (1N) helado y 100 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica y se lava sucesi-

ES 2 344 454 T3

vamente con 25 ml de agua y con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 80/20 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 1,14 g de producto en forma de cristales blancos.

5

PF (°C): 88-90°C

9.2. 3-(4-piridin-2-ilbencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

10 En atmósfera de argón, se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 0,59 g (2,18 mmoles) de 3-(4-bromobencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona obtenido en la etapa 9.1, 1,60 g (4,35 mmoles) de piridin-2-*tri*-n-butilestannano, de 0,28 g (6,6 mmoles) de cloruro de litio y de 0,125 g (0,10 mmol) de paladio tetraquis(trifenilfosfina) en 15 ml de tolueno. Se enfría a temperatura ambiente, se filtra sobre papel y se lava sucesivamente con 10 ml de tolueno, 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de tolueno. Se concentran los filtrados a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 ml de acetonitrilo y se lava 4 veces con 25 ml de n-hexano. Se concentra a presión reducida la fase acetonitrilo y se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30, después 60/40 de ciclohexano y de acetato de etilo.

15

Se obtienen 0,428 g de producto en forma de polvo blanco PF(°C): 166°C

20

9.3. 4-piridin-2-ilbencilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 0,42 g (1,56 mmol) de 3-(4-piridin-2-ilbencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona obtenido en la etapa 9.2, en una mezcla de 3,5 ml de una disolución (2M) de metilamina en tetrahidrofurano y de 3,5 ml de metanol. Se deja la noche a temperatura ambiente. Se añaden 1,5 g de sílice, se concentra a sequedad a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 94/6 a continuación 93/7 de diclorometano y de metanol. Se recrystaliza el producto en una mezcla de isopropanol y de diisopropiléter.

25

Se obtienen 0,30 g de producto en forma de pepitas blancas.

30

LC-MS: M+H = 300

PF (°C): 151-153°C

35

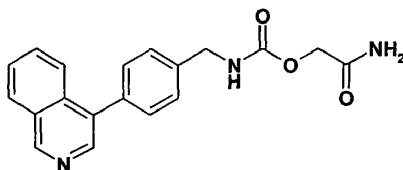
RMN ¹H (DMSO-d⁶) δ (ppm): 8,6 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,95-7,7 (m, 4H de los que 2 son intercambiables con D₂O), 7,35 (d, 2H), 7,3 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (d, 2H, s al intercambio de D₂O), 2,6 (d, 3H, s al intercambio de D₂O).

40

Ejemplo 10 (Compuesto N° 98)

4-isoquinolin-4-ilbencilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

45



50

10.1. (4-isoquinolin-4-ilfenil)metanol

55

En atmósfera de argón, se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de 1,09 g (7,2 mmoles) de ácido (4-hidroximetil)fenilborónico, de 1,24 g (6 mmoles) de 4-bromoisoquinolina y de 0,28 g (0,24 mmol) de paladio tetraquis(trifenilfosfina) en 50 ml de tolueno y 10 ml de una disolución acuosa (2M) de carbonato de sodio. Se concentra el filtrado a presión reducida y se recoge el residuo en 150 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua. Se decanta y se lava la fase orgánica sucesivamente con 20 ml de agua y con 20 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 60/40 después 40/60 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 1,12 g de sólido blanco.

60

65

PF (°C): 130°C

ES 2 344 454 T3

10.2. 3-(4-isoquinolin-4-ilbencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se disuelven 1,10 g (4,67 mmoles) de (4-isoquinolin-4-il-fenil)metanol obtenido en la etapa 10.1, en 10 ml de cloroformo y se añaden gota a gota 1,4 ml (19 mmoles) de cloruro de tionilo. Se agita una noche a temperatura ambiente y se concentra el filtrado a sequedad a presión reducida. Se co-evapora el residuo 2 veces con 10 ml de dicloroetano. Se recoge el residuo en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 0,56 g (5,54 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona, a continuación gota a gota una disolución de 1,60 g (13,9 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en 5 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo durante una noche. Se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 20 mL de agua helada y 100 mL de acetato de etilo. Se decanta. Se lava la fase orgánica 3 veces con 10 ml de agua y 20 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 50/50 después 40/60 de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 0,84 g de producto en forma de una espuma amarilla sólida.

PF (°C): 65°C

10.3. 4-isoquinolin-4-ilbencilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelven 0,34 g (1,06 mmol) de 3-(4-isoquinolin-4-ilbencil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona obtenido en la etapa 10.2, en una mezcla de 6 ml de una disolución (7N) de amoniaco en metanol y de 6 ml de tetrahidrofurano. Se deja la noche a temperatura ambiente. Se añaden 10 ml de diclorometano, 1 g de sílice, se concentra a sequedad a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 a continuación 92/8 de diclorometano y de metanol. Se recristaliza en una mezcla de isopropanol y de diisopropiléter.

Se obtienen 0,26 g de producto en forma de algodón blanco.

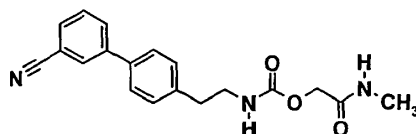
LC-MS: M+H = 336

PF (°C): 181-183°C

RMN ¹H (DMSO-d⁶) δ (ppm): 9,3 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9-7, (m, 4H, del que 1 es intercambiable con D₂O), 7,5 (s, 4H), 7,3 (s, 1H, intercambiable con D₂O), 7,2 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,35 (d, 2H, s al intercambio de D₂O).

Ejemplo 11 (Compuesto N° 171)

2-(3'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



11.1. 4'-(2-hidroxietyl)-3-bifenilcarbonitrilo

Se calienta a 100°C en atmósfera de argón durante una noche, una mezcla de 3 g (14,92 mmoles) de 2-(4-bromofenil)etanol, 2,85 g (19,40 mmoles) de ácido 3-cianofenilborónico, 5,15 g (37,30 mmoles) de carbonato de potasio, 4,81 g (14,92 mmoles) de bromuro de tetra-n-butilamonio y de 0,067 g (0,30 mmoles) de diacetato de paladio en 15 ml de agua. Se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica a continuación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 a continuación 50/50 de ciclohexano y de acetato de etilo para obtener 2,90 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

11.2. 4'-[2-(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-3-bifenilcarbonitrilo

A una disolución de 2,90 g (12,99 mmoles) de 4'-(2-hidroxietyl)-3-bifenilcarbonitrilo, preparado en la etapa 11.1., de 2,7 ml (14,29 mmoles) de trietilamina y de 0,15 g (1,30 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en 30 ml de diclorometano, enfriado con un baño de hielo, se añaden 1,1 ml (14,29 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 100 ml de diclorometano y 30 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 3,5 g de producto en forma de aceite.

ES 2 344 454 T3

Se redissuelve el producto en 60 ml de tetrahidrofurano y se añaden 1,40 g (13,94 mmoles) de 1,3-oxazolidina-2,4-diona y 2,87 ml (23,23 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina. Se calienta a 70°C durante una noche. Se evapora a sequedad. Se recoge el residuo en una mezcla de acetato de etilo y de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 60/40 después 50/50 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 3,3 g de producto en forma de un sólido blanco.

Punto de Fusión (°C): 121-123

11.3. 2-(3'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 2,0 g (6,53 mmoles) de 4'-[2-(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-3-bifenilcarbonitrilo, preparado en la etapa 11.2., en una mezcla de 13 ml de metanol y de 9,8 ml de una disolución 2N de metilamina (19,6 mmoles) en tetrahidrofurano. Se deja reaccionar una noche, a continuación se evapora a sequedad y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 96/4 a continuación 95/5 de diclorometano y de metanol. Se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y de diisopropileter para obtener 1,07 g de producto en forma de polvo blanco.

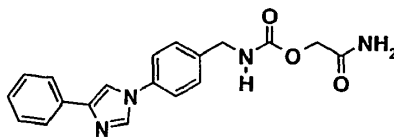
Punto de fusión (°C): 157-159

LC-MS: M+H = 338

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,80 (dt, 1H), 7,65-7,50 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 6,05 (s ancho, 1H), 4,95 (s ancho, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,85 (d, 3H).

Ejemplo 12 (Compuesto N° 84)

[4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



12.1. [4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil]metanol

Se disuelven en 20 ml de dimetilformamida 3,04 g (20 mmoles) de ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico, 1,44 g (10 mmoles) de 4-fenilimidazol, 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina y 1,64 ml (20 mmoles) de piridina. Se añaden 2,72 g (15 mmoles) de diacetato de cobre y se agita 24 horas a temperatura ambiente. Se diluye con 200 ml de diclorometano y 200 ml de una disolución acuosa de amoníaco al 28%. Se decanta y se extrae la fase acuosa con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3 después 95/5 de diclorometano y metanol. Se recristaliza en una mezcla de tolueno y de diisopropileter para obtener 1,82 g de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 137-139

12.2. [4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil]metilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

A una disolución de 1,0 g (4 moles) de [4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)fenil]metanol, preparado en la etapa 12.1., de 0,485 g (4,80 mmoles) de 1,3-oxazolidina-2,4-diona y de 1,15 g (4,38 mmoles) de trifetilfosfina en 16 ml de tetrahidrofurano, enfriada por un baño de acetona y de hielo, se añaden gota a gota 0,80 g (4 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropilo disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano. Se recalienta a continuación a temperatura ambiente y se agita una noche. Se extraen 9 ml de la disolución y se le añaden 12 ml de una disolución 7N de amoníaco (84 mmoles) en metanol. Se deja reaccionar durante una noche, se añaden 4 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 93/7 y 90/10 de diclorometano y metanol. Se recristaliza en una mezcla de metanol y de diisopropileter para obtener 0,429 g de producto en forma de cristales blancos.

Punto de Fusión (°C): 200-203

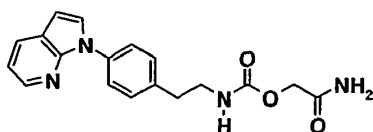
LC-MS: M+H = 351

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d+m,3H), 7,65 (d, 2H), 7,45-7,20 (m, 7H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (d, 2H).

ES 2 344 454 T3

Ejemplo 13 (Compuesto N° 224)

2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil]etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



13.1. 2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil]etanol

Se calienta a 80°C, con buena agitación y atmósfera de argón, durante una noche, una mezcla de 1,24 g (5 mmoles) de 2-(4-iodofenil)etanol, de 0,62 g (5,25 mmoles) de 7-azaindol, de 2,33 g (11,0 mmoles) de fosfato de potasio, de 0,082 g (1,0 mmoles) de N,N'-dimetilolilenediamina y de 0,095 g (0,50 mmoles) de ioduro cuproso en 4 ml de tolueno. Se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se decanta y se lava la fase orgánica con 25 ml de agua y con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 después 60/40 y 50/50 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,05 g de producto en forma de aceite.

13.2. 3-[2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil]etil]-1,3-oxazolidina-2,4-diona

A una disolución de 1,0 g (4,20 mmoles) de 2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil]etanol, preparado en la etapa 13.1., de 0,51 g (5,04 mmoles) de 1,3-oxazolidina-2,4-diona y de 1,21 g (4,62 mmoles) de trifenilfosfina en 16 ml de tetrahidrofurano, enfriada con un baño de acetona y de hielo, se añaden gota a gota 0,84 g (4,2 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropilo disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano. Se recalienta a continuación a temperatura ambiente y se agita una noche. Se añaden 4 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 a continuación 60/40, 50/50 y 40/60 de ciclohexano y de acetato de etilo para obtener 1,52 g de producto en forma de sólido pegajoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

13.3. 2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil]etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelven 0,80 g (2,49 mmoles) de 3-[2-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)fenil]etil]-1,3-oxazolidina-2,4-diona, preparada en la etapa 13.2., en 6 ml de tetrahidrofurano y se añaden 12 ml de una disolución de amoniaco 7N (84 mmoles) en metanol. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente. Se añaden 2,5 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 a continuación 96/4 y 94/6 de diclorometano y de metanol. Se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y de diisopropileter para obtener 0,478 g de producto en forma de pepitas blancas.

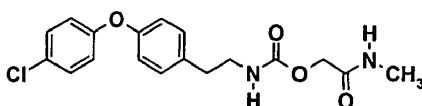
Punto de Fusión (°C): 110-112

LC-MS: M+H = 339

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,30 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,30 (d+m, 3H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,70 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,25 (t ancho, 2H), 2,80 (t, 2H).

Ejemplo 14 (Compuesto N° 196)

2-[4-[(4-clorofenil)oxi]fenil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



14.1. 2-[4-[(4-clorofenil)oxi]fenil]etanol

Se calienta a 90°C, con buena agitación y atmósfera de argón, durante 24 horas, una mezcla de 1,14 g (4,60 mmoles) de 2-(4-iodofenil)etanol, 0,88 g (6,89 mmoles) de 4-clorofenol, 2,99 g (9,20 mmoles) de carbonato de cesio, 0,14 g (1,38 mmoles) de N,N-dimetilglicina y 0,087 g (0,46 mmoles) de ioduro cuproso en 4 ml de dioxano. Se enfría a temperatura ambiente y se recoge con 150 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se decanta, se lava la fase orgánica con 25 ml de agua y 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 85/15 después 75/25 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 0,68 g de producto en forma de aceite.

ES 2 344 454 T3

14.2. 3-(2-(4-[(4-clorofenil)oxi]fenil)etil)-1,3-oxazolidina-2,4-diona

A una disolución de 1,0 g (4,02 mmoles) de 2-(4-[(4-clorofenil)oxi]fenil)etanol, preparada siguiendo el ejemplo 14.1. y de 1,1 ml (7,89 mmoles) de trietilamina en 12 ml de diclorometano, enfriada por un baño de hielo, se añade una disolución de 0,60 g (5,24 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo en 2 ml de diclorometano. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con 25 ml de agua y 75 ml de diclorometano. Se decanta, se lava la fase orgánica con 25 ml de agua a continuación 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad para obtener 1,32 g de producto en forma de aceite.

Se redissuelve el producto en 12 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 0,50 g (5 mmoles) de 1,3-oxazolidina-2,4-diona y una disolución de 0,92 g (8,0 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en disolución en 4 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a continuación a reflujo durante una noche. Se enfría con un baño de hielo y se añaden 25 ml de una disolución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico y 100 ml de acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava 2 veces con 25 mL de agua, después con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el resto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 85/15 después 75/25 y 65/35 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,20 g de producto en forma de sólido blanco.

Punto de Fusión (°C): 105-107

14.3. 2-{4-[(4-clorofenil)oxi]fenil}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se redissuelven 0,46 g (1,39 mmoles) de 3-(2-(4-[(4-clorofenil)oxi]fenil)etil)-1,3-oxazolidina-2,4-diona, preparada en la etapa 14.2., en una mezcla de 3 ml de tetrahidrofurano y de 6 ml de metanol. Se añaden 3 ml de una disolución 2M de metilamina (6 mmoles) en tetrahidrofurano. Se deja reaccionar durante una noche a temperatura ambiente y luego se añaden 2 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 a continuación 96/4 y 94/6 de diclorometano y de metanol. Se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y de diisopropileter para obtener 0,40 g de producto en forma de polvo blanco.

Punto de Fusión (°C): 133-135

LC-MS: M+H = 363

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 7,70 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (d+m, 3H), 6,95 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,55 (d, 3H).

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En esta tabla:

- todos los compuestos están en forma de base libre,
- i-propilo, n-butilo y t-butilo representan respectivamente los grupos isopropilo, butilo lineal y butilo terciario.

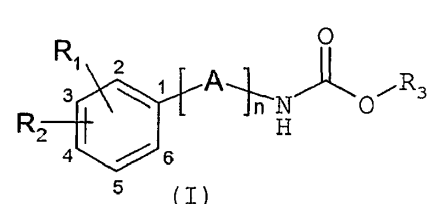
(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 344 454 T3

TABLA 1

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

55

N.º	[A] _n	R ₁	R ₂	R ₃	PF (°C)
1.	CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CONHCH ₃	189-190
2.	CH ₂	H	3-fenilo	CH ₂ CONHCH ₃	128-129
3.	CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CONH ₂	222-223
4.	CH ₂	H	4-(2-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	176-177
5.	CH ₂	H	3-(2-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	113-114
6.	CH ₂	H	4-(3-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	201-202
7.	CH ₂	H	3-(3-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	89-90
8.	CH ₂	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	226-227
9.	CH ₂	2-Cl	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	170-172
10.	CH(CH ₃)	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	179-181
11.	CH ₂	H	3-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	100-101
12.	CH ₂	H	4-(2-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	148-149
13.	CH ₂	H	4-(3-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	187-188
14.	CH ₂	H	4-(4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	216-218

60

65

ES 2 344 454 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

15.	CH ₂	H	4-(2-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	178-179
16.	CH ₂	H	4-(3-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	153-154
17.	CH ₂	H	4-(4-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	213-215
18.	CH ₂	H	4-(2-CF ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	177-179
19.	CH ₂	H	4-(3-CF ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	167-168
20.	CH ₂	H	4-(4-CF ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	218-220
21.	CH ₂	H	4-(4-CN-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	221-222
22.	CH ₂	H	4-(3-CN-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	126-127
23.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ CO-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	184-185
24.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CO -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	142-145
25.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ CO -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	231-233
26.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ SO ₂ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	233-235
27.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ CONH - fenilo)	CH ₂ CONH ₂	342*
28.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CONH - fenilo)	CH ₂ CONH ₂	189-190
29.	CH ₂	H	3-(3-CH ₃ CONH - fenilo)	CH ₂ CONH ₂	144-145
30.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	184-185
31.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	229-231
32.	CH ₂	H	4-(4-C ₂ H ₅ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	239-240
33.	CH ₂	H	4-(3-i-propil-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	154-155
34.	CH ₂	H	4-(4-i-propil-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	223-224
35.	CH ₂	H	4-(4-t-butil-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	189-190
36.	CH ₂	H	4-(4-n-butil-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	222-223

ES 2 344 454 T3

5	37.	CH ₂	H	4-(3-fenil-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	182-183
	38.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	153-154
10	39.	CH ₂	H	4-(2-CH ₃ S-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	128-129
	40.	CH ₂	H	3-(2-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	148-149
15	41.	CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	140-141
	42.	CH ₂	H	3-(3-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	315*
20	43.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	229-230
	44.	CH ₂	H	3-(4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	134-135
25	45.	CH ₂	H	4-(3-C ₂ H ₅ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	234-236
	46.	CH ₂	H	4-(4-C ₂ H ₅ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	233-234
30	47.	CH ₂	H	4-(3-benciloxifenilo)	CH ₂ CONH ₂	175-176
	48.	CH ₂	H	4-(4-benciloxifenilo)	CH ₂ CONH ₂	229-231
35	49.	CH ₂	H	4-(2-F,5-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	180-182
	50.	CH ₂	H	4-(3-F,4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	236-237
40	51.	CH ₂	H	4-(3-F,5-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	174-176
45	52.	CH ₂	H	4-(2-Cl,3-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	170-171
	53.	CH ₂	H	4-(2-Cl,4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	116-117
50	54.	CH ₂	H	4-(2-Cl,5-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	119-122
	55.	CH ₂	H	4-(3-Cl,4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	173-176
55	56.	CH ₂	H	4-(3-Cl,5-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	161-162
60	57.	CH ₂	H	4-(2-F,3-CH ₃ O fenilo)	CH ₂ CONH ₂	114-115
	58.	CH ₂	H	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	225-226

65

ES 2 344 454 T3

59.	CH ₂	H	4-(4-F,3-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	201-202
60.	CH ₂	H	4-(4-F,3-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	158-159
61.	CH ₂	H	4-(2,4-(CH ₃ O) ₂ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	166-167
62.	CH ₂	H	4-(2,5-(CH ₃ O) ₂ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	132-133
63.	CH ₂	H	4-(3,4-OCH ₂ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	329*
64.	CH ₂	H	4-(3,4-(CH ₃) ₂ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	190-191
65.	CH ₂	H	4-(3-CF ₃ ,5-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONH ₂	176-177
66.	CH ₂	H	4-(5-Cl,2-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	145-146
67.	CH ₂	H	4-feniloxi	CH ₂ CONH ₂	166-168
68.	CH ₂	H	4-feniloxi	CH ₂ CONHCH ₃	128-130
69.	CH ₂	H	4-(4-Cl-feniloxi)	CH ₂ CONH ₂	184-186
70.	CH ₂	H	4-(4-Cl-feniloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	159-161
71.	CH ₂	H	3-feniloxi	CH ₂ CONH ₂	106-107
72.	CH ₂	H	3-feniloxi	CH ₂ CONHCH ₃	100-102
73.	CH ₂	H	3-(4-Cl-feniloxi)	CH ₂ CONH ₂	110-112
74.	CH ₂	H	3-(4-Cl-feniloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	85-87
75.	CH ₂	H	4-benzoilo	CH ₂ CONH ₂	161-163
76.	CH ₂	H	4-benzoilo	CH ₂ CONHCH ₃	149-151
77.	CH ₂	H	3-benzoilo	CH ₂ CONHCH ₃	91-93
78.	CH ₂	H	4-fenilsulfonilo	CH ₂ CONH ₂	88-90
79.	CH ₂	H	4-fenilsulfonilo	CH ₂ CONHCH ₃	363*
80.	CH ₂	H	4-(piridin-3-ilo)	CH ₂ CONH ₂	160-162

ES 2 344 454 T3

5	81.	CH ₂	H	4-(piridin-2-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	151-153
	82.	CH ₂	H	4-(piracin-2-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	186-189
10	83.	CH ₂	H	4-(tien-3-ilo)	CH ₂ CONH ₂	311-312
	84.	CH ₂	H	4-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂ CONH ₂	200-203
15	85.	CH ₂	H	4-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂ CONHCH ₃	191-193
	86.	CH ₂	H	3-fenilimidazol-1-ilo	CH ₂ CONH ₂	170-172
20	87.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -tien-2-ilo)	CH ₂ CONH ₂	203-204
	88.	CH ₂	H	4-(benzo[b]tien-3-ilo)	CH ₂ CONH ₂	144-145
25	89.	CH ₂	H	4-(3,5-(CH ₃) ₂ -isoxazol-4-ilo)	CH ₂ CONH ₂	164-165
	90.	CH ₂	H	4-(1,2,3-tiadiazol-4-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	185-187
30	91.	CH ₂	H	4-(dibenzo[b,d]furan-2-ilo)	CH ₂ CONH ₂	194-195
	92.	CH ₂	H	4-(2-fenil-etilon-1-ilo)	CH ₂ CONH ₂	236-238
35	93.	CH ₂	H	4-(naftalen-1-ilo)	CH ₂ CONH ₂	154-156
	94.	CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -naftalen-1-ilo)	CH ₂ CONH ₂	114-115
40	95.	CH ₂	H	4-(naftalen-2-ilo)	CH ₂ CONH ₂	240-241
45	96.	CH ₂	H	4-(quinolin-8-ilo)	CH ₂ CONH ₂	140-142
	97.	CH ₂	H	4-(isoquinolin-1-ilo)	CH ₂ CONH ₂	180-183
50	98.	CH ₂	H	4-(isoquinolin-4-ilo)	CH ₂ CONH ₂	181-183
	99.	CH ₂	H	4-(isoquinolin-4-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	187-189
55	100.	CH ₂	H	4-(benzimidazol-1-ilo)	CH ₂ CONH ₂	208-211
	101.	CH ₂	H	4-(pirrolo[2,3-b]piridinilo)	CH ₂ CONH ₂	113-116
60	102.	CH ₂	H	3-(pirrolo[2,3-b]piridinilo)	CH ₂ CONH ₂	130-132
65						

ES 2 344 454 T3

5	103.	CH ₂ CH ₂	H	H	CH ₂ CONH ₂	130-131
	104.	(CH ₂) ₃	H	H	CH ₂ CONH ₂	113-114
10	105.	(CH ₂) ₃	H	4-fenil	CH ₂ CONH ₂	187-189
	106.	(CH ₂) ₃	H	3-fenilo	CH ₂ CONH ₂	151-153
15	107.	(CH ₂) ₄	H	H	CH ₂ CONH ₂	251*
	108.	(CH ₂) ₄	H	4-fenil	CH ₂ CONH ₂	171-173
20	109.	(CH ₂) ₄	H	3-fenilo	CH ₂ CONH ₂	127-129
	110.	(CH ₂) ₅	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	86-88
25	111.	(CH ₂) ₅	H	4-fenil	CH ₂ CONH ₂	225-227
	112.	(CH ₂) ₅	H	3-fenilo	CH ₂ CONH ₂	135-137
30	113.	(CH ₂) ₆	H	H	CH ₂ CONH ₂	109-111
	114.	(CH ₂) ₆	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	70-72
35	115.	(CH ₂) ₇	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	83-85
40	116.	4-ciclohexil (CH ₂) ₂ -	- H	H	CH ₂ CONH ₂	141-142
45	117.	CH ₂ CH ₂	H	2-Cl	CH ₂ CONH ₂	89-90
	118.	CH ₂ CH ₂	H	3-Cl	CH ₂ CONH ₂	79-80
50	119.	CH ₂ CH ₂	H	4-Cl	CH ₂ CONH ₂	124-125
	120.	CH ₂ CH ₂	2-Cl	4-Cl	CH ₂ CONH ₂	104-105
55	121.	CH ₂ CH ₂	H	4-F	CH ₂ CONH ₂	132-133
	122.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃	CH ₂ CONH ₂	159-160
60	123.	CH ₂ CH ₂	H	4-Br	CH ₂ CONH ₂	162-163
65	124.	CH ₂ CH ₂	H	3-CF ₃	CH ₂ CONHCH ₃	96-98

ES 2 344 454 T3

5	125.	CH ₂ CH ₂	H	4-CF ₃	CH ₂ CONHCH ₃	140-142
	126.	CH ₂ CH ₂	H	4-CF ₃ O	CH ₂ CONHCH ₃	126-127
10	127.	CH ₂ CH ₂	H	4-OH	CH ₂ CONHCH ₃	98-99
	128.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	133-134
15	129.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃ O	CH ₂ CONHCH ₃	101-102
	130.	CH ₂ CH ₂	H	4-CH ₃ O	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	95-96
20	131.	CH ₂ CH ₂	H	3-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	86-87
	132.	CH ₂ CH ₂	4- CH ₃ O	3-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	110-111
25	133.	CH ₂ CH ₂	5- CH ₃ O	2-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	140-141
30	134.	CH ₂ CH ₂	H	2-CH ₃ O	CH ₂ CONH ₂	100-101
35	135.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CONH ₂	187-188
40	136.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CONHCH ₃	158-159
	137.	CH ₂ CH ₂	H	4-fenil	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	152-153
45	138.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	106-107
50	139.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	157-158
	140.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	182-184
55	141.	CH ₂ CH ₂	2-F	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	164-166
	142.	CH ₂ CH ₂	2-Cl	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	141-143
60	143.	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	134-136
65	144.	C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	112-114

ES 2 344 454 T3

5	145.	C[CH ₂ CH ₂]-CH ₂	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	139-141
	146.	C[CH ₂ CH ₂]-CH ₂	H	4-(4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	152-154
10	147.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	148-149
	148.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	181-182
15	149.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	198-200
	150.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	186-188
20	151.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	108-109
	152.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	126-127
25	153.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	171-172
	154.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ CH ₂ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	166-167
30	155.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-i-propil-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	355*
35	156.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-i-propil-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₂ - CH ₃	103-104
40	157.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-n-butil-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	168-169
	158.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-t-butil-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	174-175
45	159.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ S-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	359*
	160.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	111-112
50	161.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	343*
	162.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	182-183
55	163.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CH ₂ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	105-106
60	164.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-feniloxifenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	405*
	165.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-benciloxifenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	112-113
65	166.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CF ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	170-171

ES 2 344 454 T3

5	167.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	131-132
	168.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	198-199
10	169.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CN-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	196-198
	170.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CN-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	184-186
15	171.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CN-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	157-159
	172.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ CO -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	102-103
20	173.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O ₂ C-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	184-185
	174.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-NO ₂ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	163-164
25	175.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-(CH ₃) ₂ N-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	170-171
	176.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl,3-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	149-150
30	177.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl,4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	132-134
	178.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl,4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	147-149
35	179.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-Cl,4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	- 164-166
40	180.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl,4-Cl-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	163-164
	181.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O,4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	134-135
45	182.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O,5-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	373*
50	183.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O,6-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	148-149
	184.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O,4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	108-109
55	185.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O,4-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	132-133
	186.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3,4-(OCH ₂ O)-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	165-166
60	187.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ ,4-CH ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	144-145
65	188.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CF ₃ ,5-CF ₃ -fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	136-137

ES 2 344 454 T3

5	189.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-F,3-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	130-131
	190.	CH ₂ CH ₂	H	4-(5-Cl,2-CH ₃ O-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	106-107
10	191.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl,4-F-fenilo)	CH ₂ CONH ₂	151-153
	192.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-Cl,4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	178-180
15	193.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ ,4-F-fenilo)	CH ₂ CONHCH ₃	155-156
	194.	CH ₂ CH ₂	H	4-feniloxi	CH ₂ CONHCH ₃	111-113
20	195.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-feniloxi)	CH ₂ CONH ₂	156-158
	196.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-Cl-feniloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	133-135
25	197.	CH ₂ CH ₂	H	3-feniloxi	CH ₂ CONHCH ₃	82-84
	198.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-F-benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	112-113
30	199.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-F-benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	127-128
	200.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-F-benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	129-130
35	201.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ -benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	103-104
	202.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ -benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	112-113
40	203.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ -benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	135-136
	204.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CF ₃ -benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	110-111
45	205.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CF ₃ -benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	103-104
	206.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CF ₃ -benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	127-128
50	207.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-CH ₃ O-benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	92-93
	208.	CH ₂ CH ₂	H	4-(4-CH ₃ O ₂ C-benciloxi)	CH ₂ CONHCH ₃	145-146
55	209.	CH ₂ CH ₂	H	4-(3-fenilpropil-1-oxi)	CH ₂ CONHCH ₃	110-111
60	210.	CH ₂ CH ₂	H	4-(piridin-2-ilo)	CH ₂ CONH ₂	140-142
65						

ES 2 344 454 T3

5	211.	CH ₂ CH ₂	H	4-(piridin-3-ilo)	CH ₂ CONH ₂	134-136
	212.	CH ₂ CH ₂	H	4-(piridin-4-ilo)	CH ₂ CONH ₂	206-208
	213.	CH ₂ CH ₂	H	4-(pirimidin-5-ilo)	CH ₂ CONH ₂	240-242
10	214.	CH ₂ CH ₂	H	4-(furan-2-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	150-151
	215.	CH ₂ CH ₂	H	4-(tien-2-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	157-158
15	216.	CH ₂ CH ₂	H	4-(tien-3-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	174-175
	217.	CH ₂ CH ₂	H	4-(benzo[b]tien-3-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	124-125
20	218.	CH ₂ CH ₂	H	4-(2-CH ₃ O,4-CH ₃ O- pirimidin-5-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	142-143
25	219.	CH ₂ CH ₂	H	4-(quinolin-2-ilo)	CH ₂ CONH ₂	214-216
	220.	CH ₂ CH ₂	H	4-(quinolin-4-ilo)	CH ₂ CONH ₂	181-183
30	221.	CH ₂ CH ₂	H	4-(quinolin-8-ilo)	CH ₂ CONHCH ₃	130-131
	222.	CH ₂ CH ₂	H	4-(isoquinolin-1-ilo)	CH ₂ CONH ₂	138-140
35	223.	CH ₂ CH ₂	H	4-(isoquinolin-4-ilo)	CH ₂ CONH ₂	193-195
	224.	CH ₂ CH ₂	H	4-(pirrolo[2,3-b]piridinilo)	CH ₂ CONH ₂	110-112
40	225.	CH ₂ CH ₂	H	4-(pirrolo[2,3-b]piridinilo)	CH ₂ CONHCH ₃	124-126

45 * M+H (LC-MS)

50 Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase).

55 La actividad inhibidora se ha puesto de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la cuantificación del producto de hidrólisis (etanolamina [1-³H]) de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 y Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1997), 283, 729-734). Así, se extirpan los cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C. Los homogenados de membrana se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos con un Polytron en un tampón Tris-HCl 10 mM (pH 8,0) que contiene NaCl 150 mM y EDTA 1 mM. Se efectúa a continuación la reacción enzimática en 70 µl de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). Se añaden sucesivamente los compuestos ensayados en diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina 1-³H] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida a 10 µM con la anandamida fría y la preparación de membrana (400 µg de tejido congelado por ensayo). Después de 15 minutos a una temperatura de 25°C, la reacción enzimática se detiene por adición de 140 µL de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita durante 10 minutos y se centrifuga durante 15 minutos a 3.500 g. Se efectúa el recuento por centelleo líquido en una porción alícuota (30 µL) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-³H].

65 En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI₅₀ (concentración que inhibe 50% de la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidos entre 0,001 y 1 µM.

ES 2 344 454 T3

La tabla 2 siguiente presenta las CI_{50} de algunos compuestos según la invención.

TABLA 2

5

N° de Compuesto	CI_{50}
192	0,102 μ M
171	0,108 μ M
194	0,142 μ M
150	0,063 μ M
178	0,140 μ M

10

15

20

25

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención poseen una actividad inhibidora de la enzima FAAH.

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención se ha evaluado en un ensayo de analgesia.

30

Así, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una disolución de cloruro de sodio al 0,9% que contiene 5% de etanol) a ratones macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, una media de 30 torsiones o contracciones durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados se administran por vía oral en Tween 80 al 0,5%, 60 minutos ó 120 minutos antes de la administración de PBQ. En estas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 35% a 70% el número de estiramientos inducidos por PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg.

35

La tabla 3 siguiente presenta los resultados del ensayo de analgesia para algunos compuestos según la invención.

TABLA 3

40

N° de Compuesto	Reducción del número de estiramientos (%)
192	- 43 % (a)
171	- 51 % (a)
194	- 55 % (b)
150	- 57 % (b)
178	- 53 % (b)
(a) 1 mg/kg p.o. a 2 horas;	
(b) 3 mg/kg p.o. a 1 hora	

45

50

55

60

65

ES 2 344 454 T3

La enzima FAAH (Chemistry and Physics of Lipids, (2000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y de ésteres de diferentes ácidos grasos, tales como N-araquidonoiletanolamina (anandamida), N-palmitoil-etanolamina, N-oleoiletanolamina, oleamida ó 2-araquidonoilglicerol. Estos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interaccionando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vanilloides.

5

Los compuestos de la invención bloquean esta ruta de degradación y aumentan el nivel tisular de estas sustancias endógenas. Pueden utilizarse de este modo en la prevención y el tratamiento de las patologías en las están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro substrato metabolizado por la enzima FAAH.

10 Por ejemplo, se pueden citar las enfermedades y las afecciones siguientes:

El dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas al virus del herpes y a la diabetes;

15 dolores agudos o crónicos asociados a las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable;

dolores agudos o crónicos periféricos;

20 vértigos, vómitos, náuseas, en particular las que son consecuencia de quimioterapia;

trastornos del comportamiento alimentario, en particular anorexias y caquexias de diferentes naturalezas;

25 patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, todas las formas de depresión y de ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis; enfermedades neuro-degenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones ligadas a isquemia cerebral y a traumatismos craneales y medulares;

30 epilepsia;

trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño;

35 enfermedades cardiovasculares, en particular hipertensión, arritmias cardíacas, arteriosclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas;

isquemia renal;

40 cánceres: tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas);

45 trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades auto-inmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondilartrosis anquilosante, espondilartrosis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria;

50 enfermedades alérgicas: hipersensibilidad inmediata o retardada, rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto;

enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas: SIDA, meningitis; enfermedades inflamatorias, principalmente las enfermedades articulares:

55 artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable; osteoporosis; afecciones oculares:

hipertensión ocular, glaucoma;

60 afecciones pulmonares: enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de las vías respiratorias, enfisema;

enfermedades gastro-intestinales: síndrome del colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas;

65

incontinencia urinaria e inflamación vesical.

ES 2 344 454 T3

La utilización de un compuesto de fórmula (I), en el estado de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable farmacéuticamente, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

5 La invención tiene igualmente por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, o también un hidrato o un solvato aceptable farmacéuticamente del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

10 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una sal, un hidrato, o un solvato aceptable farmacéuticamente de dicho compuesto, y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables farmacéuticamente.

15 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el profesional.

20 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratecal, intranasal, transdérmica, pulmonar, ocular o rectal, el principio activo de fórmula (I) anteriormente descrito, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos, para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriormente citados.

25 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y las formas de administración rectal o vaginal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

30 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

35	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
40	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
45	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
50	Estearato de magnesio	3,0 mg

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

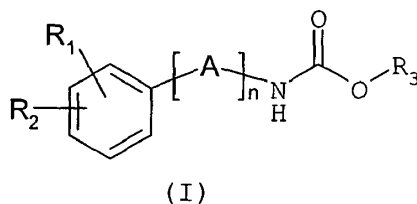
55 Se pueden dar casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones mayores o menores, perteneciendo igualmente dichas dosificaciones a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que

n representa un número entero que va de 1 a 7;

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquileo C_{1-6} ;

Y representa bien un grupo alquilenilo- C_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo- C_{1-12} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} alquilenilo- C_{1-6} ; bien un grupo alquilenilo- C_2 ;

Z representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} , de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ;

R_2 representa

un átomo de hidrógeno, de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ,

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletionilo, naftiletionilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoilo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi- C_{1-4} , tioalquilo- C_{1-4} , fluoroalquilo- C_{1-3} , fluoroalcoxi- C_{1-3} , fluorotioalquilo- C_{1-3} , feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , -O-(alquileo- C_{1-3})-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo- C_{1-3} o con un bencilo;

R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C_{1-3} o un fenilo y

ES 2 344 454 T3

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆.

en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato;

estando excluido el bencilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

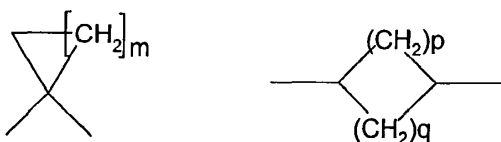
n representa un número entero que va de 1 a 7;

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo alquilenos C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

Y representa bien un grupo alquilenos-C₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo-C₁₋₁₂, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquil-C₃₋₇ alquilenos-C₁₋₆; bien un grupo alquilenos-C₂;

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄;

R₂ representa

un átomo de hidrógeno, de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄,

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletionilo, naftiletionilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoílo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenos-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆;

ES 2 344 454 T3

con la condición que si R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno y A es un grupo X, siendo X un metileno, entonces n es diferente de 1;

en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque:

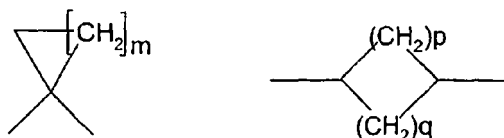
- cuando n es igual a 1:

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquileo C_{1-6} ;

Y representa bien un grupo alqueno- C_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo- C_{1-12} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} alqueno- C_{1-6} ; bien un grupo alquilenilo- C_2 ;

Z representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} , de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que $p+q$ sea un número que va de 1 a 5;

R_1 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ;

R_2 representa

un átomo de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ,

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoílo, benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{2-4} , hidroxilo, alcoxi- C_{1-4} , tioalquilo- C_{1-4} , fluoroalquilo- C_{1-3} , fluoroalcoxi- C_{1-3} , fluorotioalquilo- C_{1-3} , feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-$ (alquileo- C_{1-3})- $O-$, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo- C_{1-3} o con un bencilo;

R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C_{1-3} o un fenilo; y

R_3 representa un grupo de fórmula general CHR_4CONHR_5 , en la que

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-5} , o cicloalquil- C_{3-7} -alquileo- C_{1-6} ;

- cuando n representa un número entero que va de 2 a 7:

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquileo C_{1-6} ;

ES 2 344 454 T3

Y representa bien un grupo alquileneno-C₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo-C₁₋₁₂, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇ alquileneno-C₁₋₆; bien un grupo alquileneno-C₂;

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄;

R₂ representa

un átomo de hidrógeno, de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄,

o un grupo elegido particularmente entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínulo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzofilo, benciloxi, feniletotoxi, fenilsulfonilo, naftalenilo, naftalenilo, naftalenilmetoxi, naftaleniletotoxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquileneno-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquilo-C₃₋₇-alquileneno-C₁₋₆;

en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:

n representa un número entero de 1 a 5;

A se elige entre uno o varios grupos X y/o Z;

X representa un grupo C₁₋₂-alquileneno, opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₃;

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



ES 2 344 454 T3

m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

5 R₁ representa un hidrógeno o un halógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₄;

10 R₂ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, más particularmente un cloro, un bromo o un flúor, o un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₄, más particularmente metilo, alcoxi C₁₋₄, más particularmente metoxi, fluoroalquilo C₁₋₄, más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁₋₄, más particularmente trifluorometoxi, o un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, pirrolopiridinilo, feniloxi, fenilsulfonilo, benzofilo, benciloxi o fenilpropoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente un cloro o un flúor, un grupo ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, más particularmente metilo, etilo, isopropilo, butilo, tercbutilo, alcoxi C₁₋₄, más particularmente metoxi, etoxi, tioalquilo C₁₋₄, más particularmente tiometilo, fluoroalquilo C₁₋₃, más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁₋₃, más particularmente trifluorometoxi, feniloxi, benciloxi, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilenos C₁₋₃)-O-, más particularmente -O-(CH₂)-O-;

20 R₆ y R₇ representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁₋₃;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

25 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₅, o cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆;

en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

30 5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque:

n representa un número entero de 1 a 5;

A representa un grupo alquilenos(C₁₋₂);

35 R₁ representa un hidrógeno o un halógeno;

40 R₂ representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, fenilimidazol o pirrolopiridinilo, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente un cloro o un flúor, un grupo ciano, alquilo C₁₋₄, más particularmente metilo, alcoxi C₁₋₄, más particularmente metoxi, fluoroalquilo C₁₋₃, más particularmente trifluorometilo, fluoroalcoxi-C₁₋₃, más particularmente trifluorometoxi;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

45 R₄ representa un hidrógeno y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

50 6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque:

n representa un número entero de 5 a 7;

55 A representa un grupo alquilenos(C₁₋₂);

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, hidroxilo, alquilo-C₁₋₄, alcoxi-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₄, fluoroalcoxi-C₁₋₄;

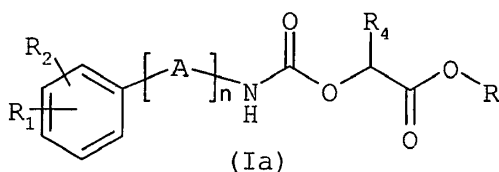
60 R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅, en la que

R₄ representa un hidrógeno y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil-C₃₋₇-alquilenos C₁₋₆;

65 en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

ES 2 344 454 T3

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa que consiste en transformar el carbamato-éster de fórmula general (Ia)

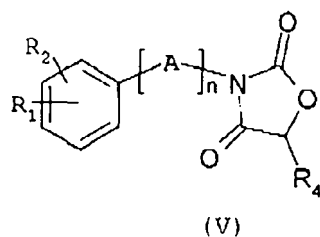


15 en la que A, n, R₁, R₂ y R₄ son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo,

por aminólisis por medio de una amina de fórmula general R₅NH₂

20 en la que R₅ es tal como se ha definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

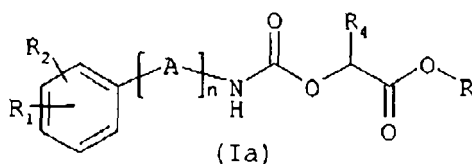
8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa que consiste en transformar el derivado oxazolidin-diona de fórmula general (V):



en la que A, n, R₁, R₂ y R₄ son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

40 por aminólisis mediante una amina de fórmula general R₅NH₂ en la que R₅ es tal como se ha definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

9. Compuesto que responde a la fórmula general (Ia),



55 en la que

n representa un número entero que va de 1 a 7;

60 A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

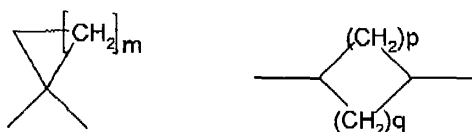
X representa un grupo alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquileo C₁₋₆;

65 Y representa bien un grupo alquilenilo-C₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo-C₁₋₁₂, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇ alquilenilo-C₁₋₆; bien un grupo alquilenilo-C₂;

ES 2 344 454 T3

Z representa un grupo cicloalquilo C_{3-7} , de fórmula:

5



10

m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que $p+q$ sea un número que va de 1 a 5;

15

R_1 representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ;

20

R_2 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno

o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , tioalquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o fluorotioalquilo C_{1-4} ,

25

o un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletionilo, naftiletionilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolpiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoilo, benciloxi, feniletioxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletioxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi- C_{1-4} , tioalquilo- C_{1-4} , fluoroalquilo- C_{1-3} , fluoroalcoxi- C_{1-3} , fluorotioalquilo- C_{1-3} , feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $-O-(alquilen-C_{1-3})-O-$, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo- C_{1-3} o con un bencilo;

35

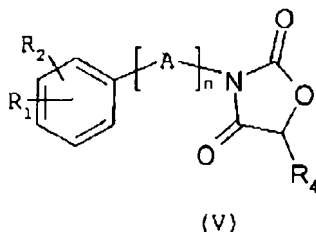
R_6 y R_7 representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C_{1-3} o un fenilo;

40

R_4 representa un átomo de hidrógeno; y R representa un grupo metilo.

10. Compuesto que responde a la fórmula general (V),

45



50

55

en la que

n representa un número entero que va de 1 a 7;

60

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

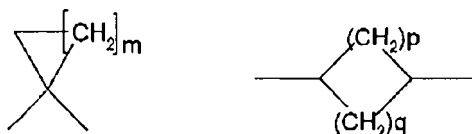
X representa un grupo alquilenilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o varios grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquil C_{3-7} -alquilenilo C_{1-6} ;

65

Y representa bien un grupo alquilenilo- C_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilo- C_{1-12} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} alquilenilo- C_{1-6} ; bien un grupo alquilenilo- C_2 ;

ES 2 344 454 T3

Z representa un grupo cicloalquilo C₃₋₇, de fórmula:



5

10 m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

15 R₁ representa un átomo de hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o fluorotioalquilo C₁₋₄;

R₂ representa un átomo de hidrógeno, de bromo, de iodo o de flúor, o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, fluorotioalquilo C₁₋₄,

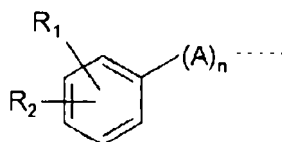
20 o un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, bifenilo, feniletilonilo, naftiletilonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indanilo, indenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinnolinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, fenilimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, dihidroindolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, isotiazolopiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, feniloxi, feniltio, fenilsulfonilo, benzoflo, benciloxi, feniletioxi, fenilpropoxi, naftaleniloxi, naftalenilmetoxi, naftaleniletioxi, naftalenilpropoxi, quinoleinoxi, isoquinoleinoxi, y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, fluoroalquilo-C₁₋₃, fluoroalcoxi-C₁₋₃, fluorotioalquilo-C₁₋₃, feniloxi, benciloxi, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NR₆R₇, NHCOR₆, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆, -O-(alquilen-C₁₋₃)-O-, 4-piperazinilo opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₃ o con un bencilo;

25

30

R₆ y R₇ representan independientemente el uno del otro un grupo alquilo C₁₋₃ o un fenilo; y

35 R₄ representa un átomo de hidrógeno; con la condición de que están excluidos los compuestos para los que el grupo



40

45 representa un grupo bencilo, parametoxibencilo, paranitrobencilo y 1-metil-2-fenil-etilo.

45

11. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

50

12. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar los dolores agudos o crónicos, vértigos, vómitos, náuseas, trastornos del comportamiento alimentario, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neuro-degenerativas agudas o crónicas, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal, cánceres, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastro-intestinales o incontinencia urinaria.

60

65