

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 796**

51 Int. Cl.:
C07D 233/36 (2006.01)
C07D 233/42 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01)
C07D 235/28 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 239/10 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742597 .5**
96 Fecha de presentación: **18.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874733**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Derivados de urea cíclicos sustituidos y su utilización como moduladores del receptor vainilloide 1**

30 Prioridad:
19.04.2005 DE 102005018191

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2012

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**FRANK, Robert;
SUNDERMANN, Bernd;
SCHICK, Hans y
SONNENSCHNEIDER, Helmut**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

ES 2 386 796 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 urea cíclicos sustituidos y su utilización como moduladores del receptor vainilloide 1

La presente invención se refiere a derivados de urea cíclicos sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a su utilización para la producción de medicamentos.

- 5 El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, tiene gran importancia en medicina. Existe una necesidad universal de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto también en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

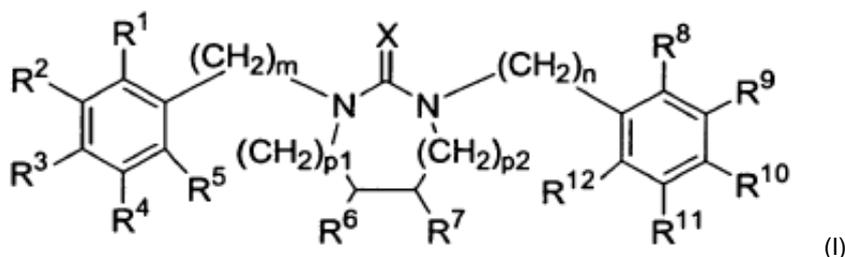
10 El receptor vainilloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), que con frecuencia también se denomina receptor de la capsaicina, constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor seleccionado entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, de forma especialmente preferente dolor neuropático. Este receptor se estimula a través de vainilloides, tales como la capsaicina, calor y protones, entre otras cosas, y desempeña un papel principal en el origen del dolor. Además es importante para otros numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, por ejemplo migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas; trastornos cognitivos; estados de ansiedad; epilepsia, tos; diarrea; prurito; trastornos del sistema cardiovascular; trastornos alimentarios; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos y en particular incontinencia urinaria.

15 Los documentos WO 02/16318 y WO 2004/103281 dan a conocer derivados de 1,3-dibencil(tio)urea como moduladores del receptor vainilloide.

Así, un objetivo de la presente invención es proponer nuevos compuestos que sean particularmente adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

25 Sorprendentemente se ha comprobado que ciertos derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo tienen una excelente afinidad por el receptor vainilloide del subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y, en consecuencia, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

30 Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en derivados de urea cíclicos sustituidos de fórmula general I,



donde

X representa O, S o N-C≡N;

m es igual a 1 o 2;

35 n es igual a 1 o 2;

p1 y p2 son, en cada caso independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2 o 3, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0, 1, 2 o 3;

40 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -O-(CH₂)_a-R¹⁸; -O-(CH₂)_b-OR¹⁹; -(CH₂)_c-O-(CH₂)_d-OR²⁰; -(CH₂)_e-O-C(=O)-R²¹; -(CH₂)_f-O-C(=O)-OR²²; -NR²³S(=O)₂R²⁴; -(CH₂)_g-C(=O)-NR²⁵R²⁶; -(CH₂)_h-C(=O)-NH-R²⁷; -S(=O)_iR²⁸; -(CH₂)_j-S(=O)₂-NR²⁹R³⁰; -(CH₂)_k-S(=O)₂-NHR³¹; -(CH₂)_l-NR³²-C(=O)-(CH₂)_q-OR³³; -(CH₂)_l-NH-C(=O)-(CH₂)_s-OR³⁴; -(CH₂)_l-NR³⁵-O-C(=O)-OR³⁶; -(CH₂)_u-NH-O-C(=O)-OR³⁷; -(CH₂)_v-O-S(=O)₂-R³⁸; -(CH₂)_w-NR³⁹-C(=O)-SR⁴⁰; -(CH₂)_y-C(=O)-NH-OR⁴¹; -P(=O)-(OR⁴²)₂; -(CH₂)_z-C(=S)-NR⁴³R⁴⁴; -(CH₂)_{aa}-C(=S)-NH-R⁴⁵; -(CH₂)_{bb}-NR⁴⁶-C(=O)-R⁴⁷; -(CH₂)_{cc}-NH-C(=O)-R⁴⁸; o -NH-C(=NH)-NH₂; donde a, b, c, d, q y s son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5;

e, f, g, h, j, k, l, r, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb y cc son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e i es igual a 1 o 2;

5 un grupo alifático (C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, que en caso dado puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquil(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃;

o un grupo arilo de 6 o 10 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C₁₋₅) lineal o ramificado, dado el caso sustituido;

10 o dos grupos adyacentes seleccionados de entre R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan conjuntamente un grupo metilendioxi(-O-CH₂-O);

con la condición de que al menos uno de los grupos R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² represente -NR²³S(=O)₂R²⁴;

R⁶ y R⁷ representan en cada caso hidrógeno;

o

R⁶ y R⁷, junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;

15 R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁴⁸, representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquil(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃; un grupos cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;

20 R¹⁸ representa un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;

25 R²³ representa un grupo hidrógeno; o un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquil(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃;

30 y

35 R²⁴ representa un grupo alifático (C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquil(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

40 Preferentemente, los grupos cicloalifáticos anteriormente mencionados pueden estar sustituidos en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo, y presentan en cada caso opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre como miembros del anillo.

50 Preferentemente, el grupo alquilen(C₁₋₅) arriba mencionado puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN y NO₂.

- También preferentemente, los anillos de los sistemas mono- o policíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.
- Preferentemente, los anillos de los sistemas de anillo mono- o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 o 7 miembros y pueden presentar en cada caso opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre.
- También preferentemente, los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -NH-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-N-(alquilo(C₁₋₅))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.
- También preferentemente, los grupos heteroarilo arriba mencionados presentan en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre, como miembros del anillo.
- Cuando uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁵, R⁸ a R¹⁷, R¹⁹ a R²³ y R²⁵ a R⁴⁸ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, es decir un grupo alquilo(C₁₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀) o alquinilo(C₂₋₁₀), preferentemente éste puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquil(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃. Los grupos alquenilo(C₂₋₁₀) presentan al menos uno y preferentemente 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles C-C y los grupos alquinilo(C₂₋₁₀) presentan al menos uno y preferentemente 1, 2, 3 o 4 enlaces triples C-C.
- Preferentemente, los grupos alquilo se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo, que en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -OCH₃, -O-C₂H₅, -SCH₃, -S-C₂H₅, -OCF₃, -SCF₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂ y -N(CH₃)(C₂H₅).
- También preferentemente, los grupos alquenilo se seleccionan de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo, que en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -OCH₃, -O-C₂H₅, -SCH₃, -S-C₂H₅, -OCF₃, -SCF₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂ y -N(CH₃)(C₂H₅).
- También preferentemente, los grupos alquinilo se seleccionan de entre el grupo consistente en etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, que en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -OCH₃, -O-C₂H₅, -SCH₃, -S-C₂H₅, -OCF₃, -SCF₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂ y -N(CH₃)(C₂H₅).
- Grupos alifáticos (C₁₋₁₀) dado el caso sustituidos especialmente preferentes se seleccionan de entre metilo, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CF₃, -CH₂-SF₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), etilo, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-butilo, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluor-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.
- Cuando el sustituyente R²⁴ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) saturado o insaturado, es decir un grupo alquilo(C₁₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀) o alquinilo(C₂₋₁₀), preferentemente éste puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)) y -N(alquil(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)). Los grupos

alqueni(C₂₋₁₀) presentan al menos uno y preferentemente 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles C-C y los grupos alquini(C₂₋₁₀) presentan al menos uno y preferentemente 1, 2, 3 o 4 enlaces triples C-C.

Preferentemente, R²⁴ representa un grupo alquilo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -OH, -NH₂, -SH, -NO₂, -OCH₃, -S-CH₃, -O-C₂H₅, -S-C₂H₅, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂ y -CN.

5 También preferentemente, R²⁴ representa un grupo alqueni(C₂₋₁₀) seleccionado de entre vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -OH, -NH₂, -SH, -NO₂, -O-CH₃, -S-CH₃, -O-C₂H₅, -S-C₂H₅, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂ y -CN.

También preferentemente, R²⁴ representa un grupo alquini(C₂₋₁₀) seleccionado de entre etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo, que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -OH, -NH₂, -SH, -NO₂, -O-CH₃, -S-CH₃, -O-C₂H₅, -S-C₂H₅, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂ y -CN.

15 De forma especialmente preferente, R²⁴ representa un grupo alifático(C₁₋₁₀) dado el caso sustituido, seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, etilo, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, -CH₂-CH₂-O-CH₃, isopropilo, -CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

20 Cuando uno o más de los sustituyentes R¹³ a R²² y R²⁵ a R⁴⁸ representan un grupo (hetero)cicloalifático, éste se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo.

25 De forma especialmente preferente, los grupos (hetero)cicloalifáticos pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -SCF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃), -N(H)(C₂H₅), -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

Cuando uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁵, R⁸ a R²² y R²⁴ a R⁴⁸ representan un grupo arilo, éste se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en fenilo y naftilo (1-naftilo y 2-naftilo).

35 Cuando uno o más de los sustituyentes R¹³ a R²² y R²⁴ a R⁴⁸ representan un grupo heteroarilo, éste se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en tiofenilo, furanilo, pirrolo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

40 De forma especialmente preferente, los grupos arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -OC₂H₅, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃), -N(H)(C₂H₅), -NH-C(=O)-O-CH₃, -NH-C(=O)-O-C₂H₅, -NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N-(CH₃)₂, -C(=O)-N-(C₂H₅)₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

50 En el sentido de la presente invención, por un sistema de anillo mono- o policíclico se entienden grupos hidrocarburo mono- o policíclicos, saturados o insaturados, que presentan en caso dado 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Un sistema de anillo mono- o policíclico de este tipo puede estar condensado (hibridado) por ejemplo con un grupo arilo o heteroarilo.

55 Siempre que esté presente un sistema de anillo policíclico, por ejemplo un sistema de anillo bicíclico, los diferentes anillos pueden presentar, en cada caso independientemente entre sí, un grado de saturación diferente, es decir

pueden ser saturados o insaturados. Preferentemente, un sistema de anillo policíclico consiste en un sistema de anillo bicíclico.

Como ejemplos de grupos arilo que están condensados con un sistema de anillo mono- o policíclico se mencionan: 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo. Cuando uno o más de los sustituyentes R¹³ a R²² y R²⁴ a R⁴⁸ presentan un sistema de anillo mono- o policíclico, éste puede estar sustituido preferentemente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C(CH₃)₃, -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -SCF₃, -SH, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -S-C(CH₃)₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, -C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃), -N(H)(C₂H₅), -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-C(CH₃)₃, -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

Cuando uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁵ y R⁸ a R¹² presentan un grupo alquileo(C₁₋₅) lineal o ramificado, éste se puede seleccionar preferentemente entre el grupo consistente en -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -C(H)(CH₃)-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -C(H)(C(H)(CH₃)₂)- y -C(C₂H₅)(H)-.

Son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

R¹, R², R⁴ y R⁵ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -O-(CH₂)_a-R¹⁸; -O-(CH₂)_b-OR¹⁹; -(CH₂)_c-O-(CH₂)_d-OR²⁰; -(CH₂)_e-O-C(=O)-R²¹; -(CH₂)_f-O-C(=O)-OR²²; -NR²³S(=O)₂R²⁴; -(CH₂)_g-C(=O)-NR²⁵R²⁶; -(CH₂)_h-C(=O)-NH-R²⁷; -S(=O)₂R²⁸; -(CH₂)_i-S(=O)₂-NR²⁹R³⁰; -(CH₂)_k-S(=O)₂-NHR³¹; -(CH₂)_l-NR³²-C(=O)-(CH₂)_q-OR³³; -(CH₂)_r-NH-C(=O)-(CH₂)_s-OR³⁴; -(CH₂)_t-NR³⁵-O-C(=O)-OR³⁶; -(CH₂)_u-NH-O-C(=O)-OR³⁷; -(CH₂)_v-O-S(=O)₂-R³⁸; -(CH₂)_w-NR³⁹-C(=O)-SR⁴⁰; -(CH₂)_x-C(=O)-NH-OR⁴¹; -P(=O)(OR⁴²)₂; -(CH₂)_z-C(=S)-NR⁴³R⁴⁴; -(CH₂)_{aa}-C(=S)-NH-R⁴⁵; -(CH₂)_{bb}-NR⁴⁶-C(=O)-R⁴⁷; -(CH₂)_{cc}-NH-C(=O)-R⁴⁸; o -NH-C(=NH)-NH₂; donde a, b, c, d, q y s son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5; e, f, g, h, j, k, l, r, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb y cc son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e i es igual a 1 o 2;

un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CF₃, -CH₂-SF₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), etilo, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-butilo, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenil y 4-pentenilo;

o un grupo arilo seleccionado entre el grupo consistente en fenilo y naftilo, pudiendo estar sustituido el grupo arilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃) y -N(H)(C₂H₅); y

R³ representa F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -O-(CH₂)_a-R¹⁸; -O-(CH₂)_b-OR¹⁹ o -NR²³S(=O)₂R²⁴; donde a y b son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5;

o un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CF₃, -CH₂-SF₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), etilo, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-butilo, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo;

y en cada caso X, m, n, p₁, p₂ y R⁶ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros

y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

- 5 R^1 , R^2 , R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; I; Br; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, etilo, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo; y

R^3 representa F; Cl; Br; I; -OR¹⁶; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre -SF₅, -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

y en cada caso X, m, n, p₁, p₂ y R⁶ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

- 10 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

- 15 R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -O-(CH₂)_a-R¹⁸; -O-(CH₂)_b-OR¹⁹; -(CH₂)_c-O-(CH₂)_d-OR²⁰; -(CH₂)_e-O-C(=O)-R²¹; -(CH₂)_f-O-C(=O)-OR²²; -NR²³S(=O)₂R²⁴; -(CH₂)_s-C(=O)-NR²⁵R²⁶; -(CH₂)_h-C(=O)-NH-R²⁷; -S(=O)₂R²⁸; -(CH₂)_j-S(=O)₂-NR²⁹R³⁰; -(CH₂)_k-S(=O)₂-NHR³¹; -(CH₂)_l-NR³²-C(=O)-(CH₂)_a-OR³³; -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(CH₂)_s-OR³⁴; -(CH₂)_i-NR³⁵-O-C(=O)-OR³⁶; -(CH₂)_u-NH-O-C(=O)-OR³⁷; -(CH₂)_v-O-S(=O)₂-R³⁸; -(CH₂)_w-NR³⁹-C(=O)-SR⁴⁰; -(CH₂)_x-C(=O)-NH-OR⁴¹; -P(=O)(OR⁴²)₂; -(CH₂)_z-C(=S)-NR⁴³R⁴⁴; -(CH₂)_{aa}-C(=S)-NH-R⁴⁵; -(CH₂)_{bb}-NR⁴⁶-C(=O)-R⁴⁷; -(CH₂)_{cc}-NH-C(=O)-R⁴⁸; o NH-C(=NH)-NH₂; donde a, b, c, d, q y s son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5; e, f, g, h, j, k, l, r, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb y cc son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e i es igual a 1 o 2;

- 25 un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CF₃, -CH₂-SF₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), etilo, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-butilo, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo;

- 30 o un grupo arilo seleccionado de entre fenilo y naftilo, pudiendo estar sustituido el grupo arilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃) y -N(H)(C₂H₅);

y

R^{10} representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;

- 40 y en cada caso X, m, n, p₁, p₂, R¹ a R⁷ y R¹³ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 45 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, etilo, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo;

y

- 50 R^{10} representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;

y en cada caso X, m, n, p₁, p₂, R¹ a R⁷ y R¹³ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 5 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde el grupo R^{10} representa $-NR^{23}S(=O)_2R^{24}$ y los grupos R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} representan en cada caso H; y en cada caso X, m, n, p1, p2, R^1 a R^7 y R^{13} a R^{48} tienen el significado arriba indicado, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 10 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde el grupo R^3 representa $-OR^{16}$, $-NR^{23}S(=O)_2R^{24}$, o un grupo seleccionado de entre isopropilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; y los grupos R^1 , R^2 , R^4 y R^5 representan en cada caso H; y en cada caso X, m, n, p1, p2, R^6 a R^{48} tienen el significado arriba indicado, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 20 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{48} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre metilo, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2-SF_3$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, etilo, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, n-propilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF(CF_3)_2$, isopropilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-SF_3$, $-CH_2-CH_2-O-CF_3$, $-CH(CH_3)(O-CH_3)$, $-CH(CH_3)(S-CH_3)$, n-butilo, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo estar sustituido el grupo (hetero)cicloalifático en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en tioxo (=S), F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-NH_2$, $-O-CF_3$, $-SH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, oxo (=O), $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(H)(CH_3)$, $-N(H)(C_2H_5)$, $-NO_2$, $-SCF_3$, $-C(=O)-OH$, $-O$ -fenilo, $-O$ -bencilo, fenilo y bencilo; o un grupo seleccionado de entre fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar sustituido el grupo en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SF_5$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O$ -fenilo, $-O$ -bencilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(H)(CH_3)$ y $-N(H)(C_2H_5)$; y en cada caso X, m, n, p1, p2, R^1 a R^{12} , R^{18} , R^{23} y R^{24} tienen el significado arriba indicado,

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 50 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde R^{18} representa un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo estar sustituido el grupo (hetero)cicloalifático en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en tioxo (=S), F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OH$, $-NH_2$, $-O-CF_3$, $-SH$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, $-S-CH_3$, $-S-C_2H_5$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, oxo (=O), $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(H)(CH_3)$, $-N(H)(C_2H_5)$, $-NO_2$, $-SCF_3$, $-C(=O)-OH$, $-O$ -fenilo, $-O$ -bencilo, fenilo y bencilo; o un grupo seleccionado de entre fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar sustituido el grupo en cada

caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-fenilo, -O-bencilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃) y -N(H)(C₂H₅); y en cada caso X, m, n, p1, p2, R¹ a R¹⁷ y R¹⁹ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

- 5 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 10 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde R²³ representa un grupo hidrógeno; o un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo; y en cada caso X, m, n, p1, p2, R¹ a R²² y R²⁴ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

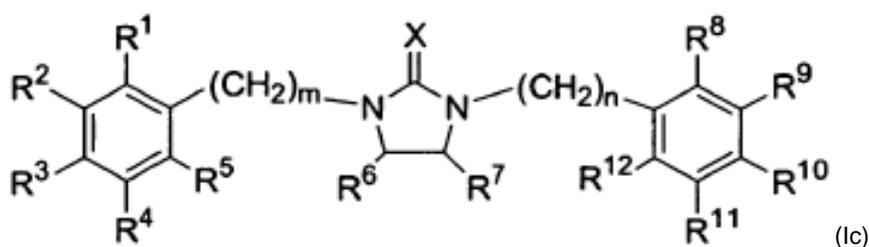
- 15 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 20 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde R²⁴ representa un grupo seleccionado de entre metilo, -CH₂-CN, etilo, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo; y en cada caso X, m, n, p1, p2, R¹ a R²³ y R²⁵ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

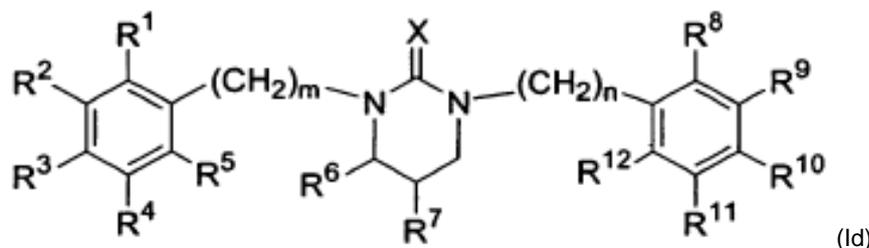
- 25 También son preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde p1 y p2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0 o 1; y en cada caso X, m, n y R¹ a R⁴⁸ tienen el significado arriba indicado,

- 30 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

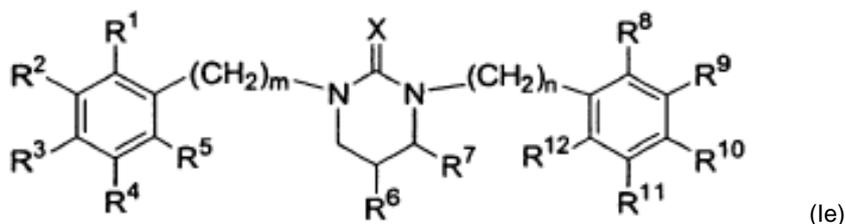
Los especialistas entenderán que con p1 y p2 iguales a 0 resulta la fórmula general Ic:



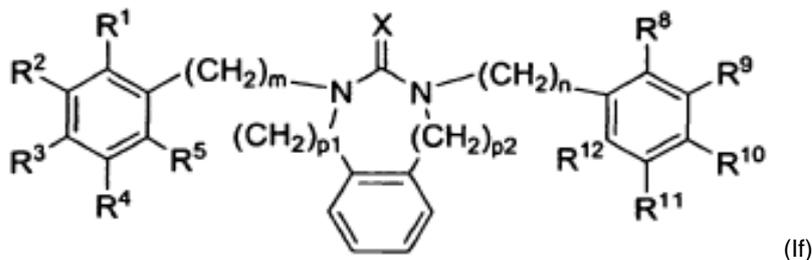
Los especialistas entienden igualmente que con p1 igual a 0 y p2 igual a 1 resulta la fórmula general Id:



- 35 Los especialistas también entienden que con p1 igual a 1 y p2 igual a 0 resulta la fórmula general Ie:



Los especialistas también entienden que cuando R^6 y R^7 , junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido, resulta la fórmula general If:



5 Son especialmente preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

X representa O, S o N-C≡N;

m es igual a 1;

n es igual a 1;

10 p_1 y p_2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p_1 y p_2 igual a 0 o 1;

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; I; Br; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, etilo, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo;

15 R^3 representa F; Cl; Br; I; -OR¹⁶; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre -SF₅, -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

R^6 y R^7 representan en cada caso un grupo hidrógeno o R^6 y R^7 , junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;

R^{10} representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;

20 R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CF₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo; o un grupo seleccionado de entre fenilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;

25

R^{23} representa un grupo hidrógeno;

y

R^{24} representa un grupo seleccionado de entre metilo, -CH₂-CN, etilo, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo;

30

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

También son especialmente preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

X representa O, S o N-C≡N;

m es igual a 1;

5 n es igual a 1;

p1 y p2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0 o 1;

R¹, R², R⁴, R⁸, R¹¹ y R¹² representan H en cada caso;

R³ representa F; Cl; Br; I; -OR¹⁶; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CF₃, isopropilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

10 R⁵ representa H; F; Cl; Br o I;

R⁶ y R⁷ representan en cada caso un grupo hidrógeno o R⁶ y R⁷ junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;

R⁹ representa H; F; Cl; Br; I o un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo;

15 R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;

R¹⁶ representa un grupo seleccionado de entre en -CF₃, -C₂F₅ y -CH₂-CF₃;

R²³ representa un grupo hidrógeno;

y

20 R²⁴ representa un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

25 Son totalmente preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada donde

X representa O, S o N-C≡N;

m es igual a 1;

n es igual a 1;

p1 y p2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0 o 1;

30 R¹, R², R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² representan H en cada caso;

R³ representa -OR¹⁶; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre -CF₃, isopropilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

R⁶ y R⁷ representan en cada caso un grupo hidrógeno o R⁶ y R⁷, junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;

35 R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;

R¹⁶ representa un grupo seleccionado de entre -CF₃, -C₂F₅ y -CH₂-CF₃;

R²³ representa un grupo hidrógeno;

y

40 R²⁴ representa un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo;

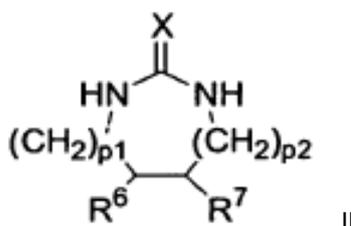
en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

5 Son todavía más preferentes los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada seleccionados de entre:

- 1) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-imidazolidin-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 2) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 3) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 10 4) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 5) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 6) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 7) N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 8) N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida,
- 15 9) N-[4-[3-(4-metanosulfonilaminobencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida y
- 10) N-[4-[2-oxo-3-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida;

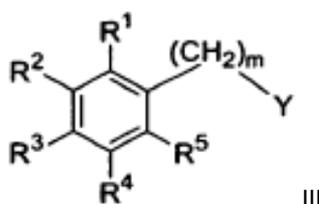
opcionalmente en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

20 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I mostrada más arriba, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II,



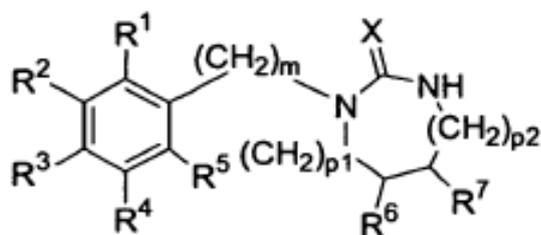
donde R^6 , R^7 , X, p_1 y p_2 tienen el significado arriba mencionado,

25 se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general III,



30 donde R^1 a R^5 y m tienen el significado arriba indicado e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de bromo o cloro,

para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV,



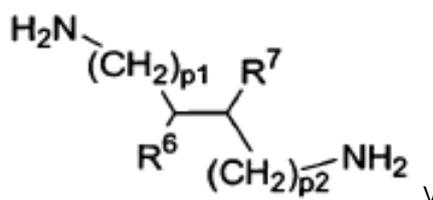
IV

donde R^1 a R^7 , X, p_1 , p_2 y m tienen el significado arriba indicado,

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

o

5 al menos un compuesto de fórmula general V,

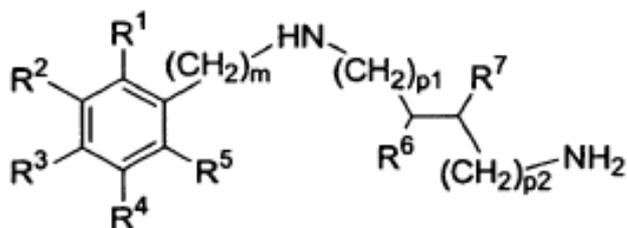


V

donde R^6 , R^7 , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado,

se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general III, para obtener al menos un compuesto de fórmula general VI,

10



VI

donde R^1 a R^7 , m , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado,

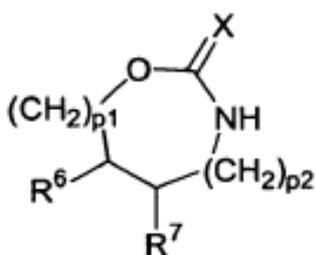
15 y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

y al menos un compuesto de fórmula general VI se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general Z-C(=X)-Z, en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y Z representa en cada caso un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

20

o

25 al menos un compuesto de fórmula general VII,

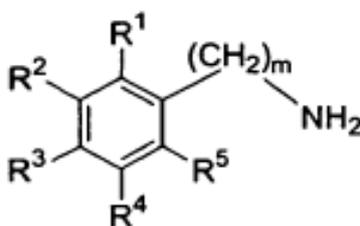


VII

donde R⁶, R⁷, X, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado,

se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, con al menos un compuesto de fórmula general VIII,

5



VIII

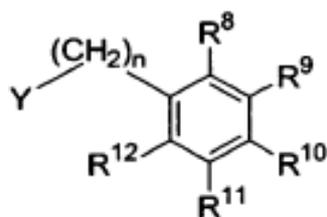
donde R¹ a R⁵ y m tienen el significado arriba indicado,

para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

y al menos un compuesto de fórmula general IV se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general IX,

10

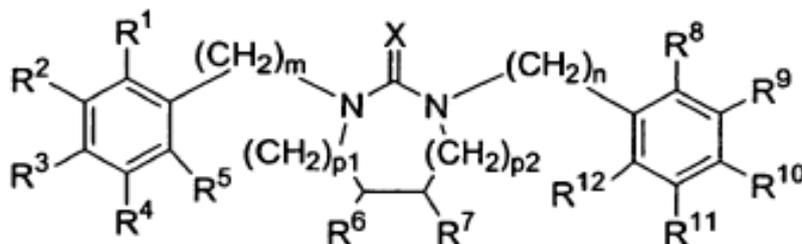
15



IX

donde R⁸ a R¹² y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R⁸ a R¹² represente un grupo -N(PG)₂, siendo PG en cada caso un grupo protector, preferentemente un grupo terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, o (PG)₂, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forma un grupo protector cíclico, preferentemente un grupo ftalimida, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XI,

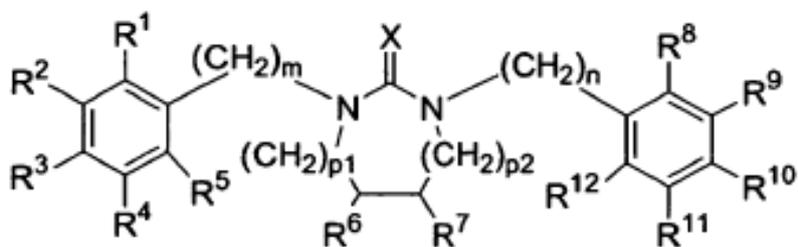
20



XI

donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$, teniendo PG el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

- 5 y al menos un compuesto de fórmula general XI se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre metanol, etanol, isopropanol, acetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre dimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, de forma especialmente preferente en presencia de dimetilamina, o en presencia de al menos un ácido, preferentemente en presencia de al menos un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico y ácido sulfúrico, o en presencia de hidrazina y/o fenilhidrazina, o en presencia de al menos un borohidruro de metal alcalino, preferentemente en presencia de borohidruro de sodio, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XII,

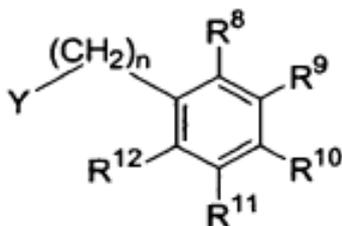


XII

- 15 donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

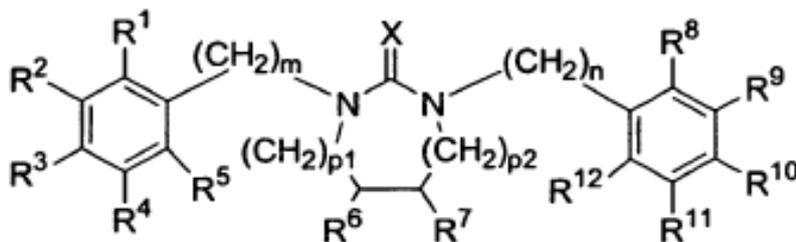
o

- 20 al menos un compuesto de fórmula general IV se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XIII,



XIII

- 25 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NO_2$, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XIV,



XIV

- 30 donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

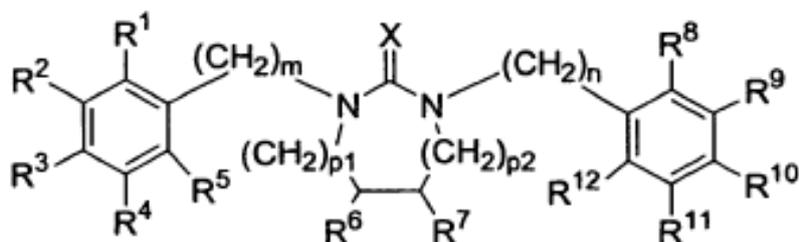
y al menos un compuesto de fórmula general XIV se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre metanol, etanol, isopropanol, acetona, dietil éter, tetrahidrofurano,

diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de hidrógeno y en presencia de un catalizador, preferentemente en presencia de un catalizador basado en paladio y/o platino, de forma especialmente preferente en presencia de paladio, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XII donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

5

y al menos un compuesto de fórmula general XII se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre acetona, dietil éter, tetrahydrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropilamina, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{24}-S(=O)_2-Z$, donde R^{24} tiene el significado arriba indicado y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia,

10



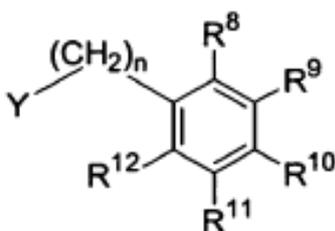
Ia

15 donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

15

o al menos un compuesto de fórmula general IV se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahydrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XV,

20



XV

25

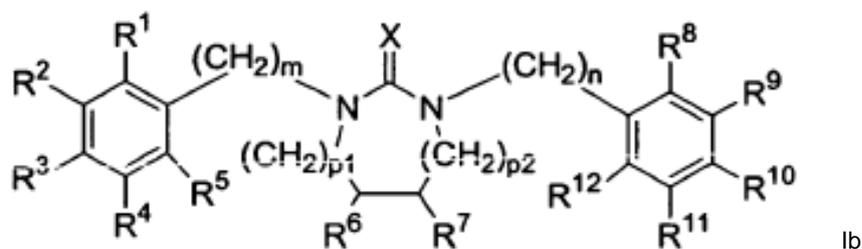
donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{24} el significado arriba indicado,

para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

30

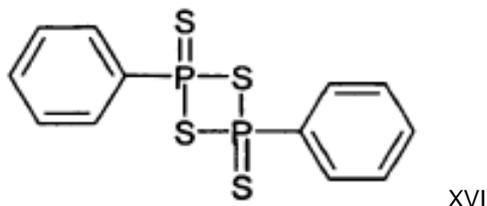
y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ia se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahydrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{23}-Z$, donde R^{23} tiene el significado arriba indicado a excepción de hidrógeno, y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,

35



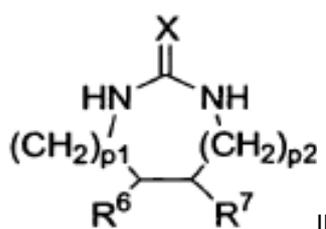
donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

- 5 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ib donde R^1 a R^{12} , m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de oxígeno, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre tolueno, para-xileno, orto-xileno, meta-xileno, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo y mezclas correspondientes, con al menos un
- 10 compuesto de fórmula general XVI,



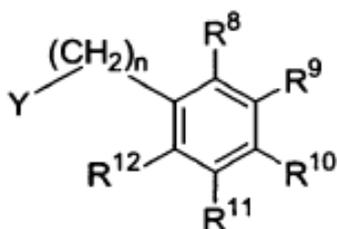
- estando sustituidos los grupos fenilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un fenoxi o un metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib, donde R^1 a R^{12} , m, n y p tienen el significado
- 15 arriba indicado y X representa un átomo de azufre, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

- Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de la
- 20 fórmula general I mostrada más arriba, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II,



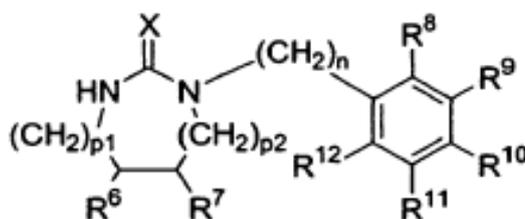
donde R^6 , R^7 , X, p1 y p2 tienen el significado arriba mencionado,

- se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfoxido de dimetilo, tolueno y
- 25 mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XVII,



XVII

- 5 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$, siendo PG en cada caso un grupo protector, preferentemente un grupo terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, o dos grupos PG, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un grupo protector cíclico, preferentemente junto con el átomo de nitrógeno que los une forman un grupo ftalimida, o al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} representa un grupo $-NO_2$, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XVIII,

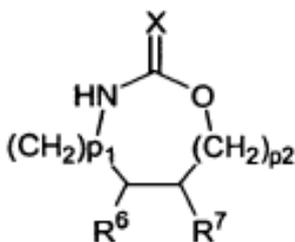


XVIII

- 10 donde R^6 a R^{12} , p_1 , p_2 y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$ o un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

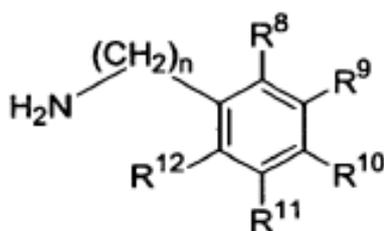
o

al menos un compuesto de fórmula general XIX,



XIX

- 15 donde R^6 , R^7 , X, p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, con al menos un compuesto de fórmula general XX,

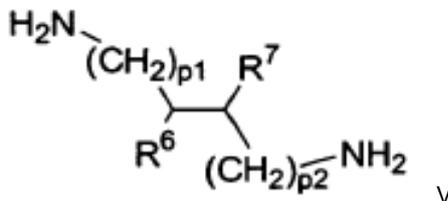


XX

- 20 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$, siendo PG en cada caso un grupo protector, preferentemente un grupo terc-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo, o $(PG)_2$, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un grupo protector cíclico, preferentemente un grupo ftalimida, o al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} representa un grupo $-NO_2$, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XVIII, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,
- 25

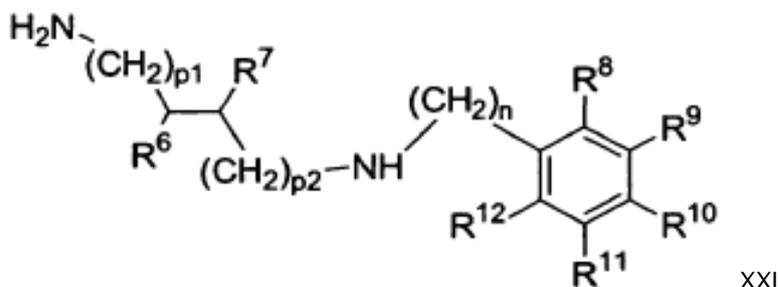
o

al menos un compuesto de fórmula general V,



donde R^6 , R^7 , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado,

- 5 se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general XVII, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XXI,

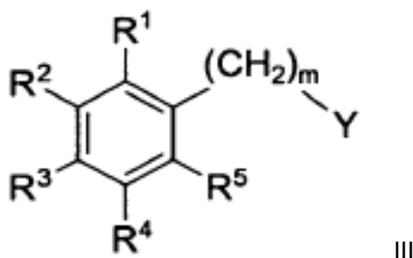


10

donde R^6 a R^{12} , p_1 , p_2 y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$ o un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

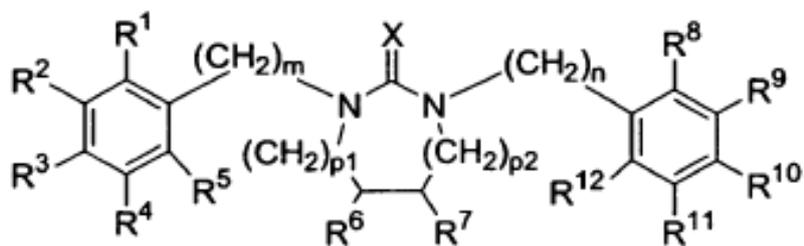
- 15 y al menos un compuesto de fórmula general XXI se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general Z-C(=X)-Z, en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y Z representa en cada caso un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XVIII, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

- 20 y al menos un compuesto de fórmula general XVIII se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general III,



III

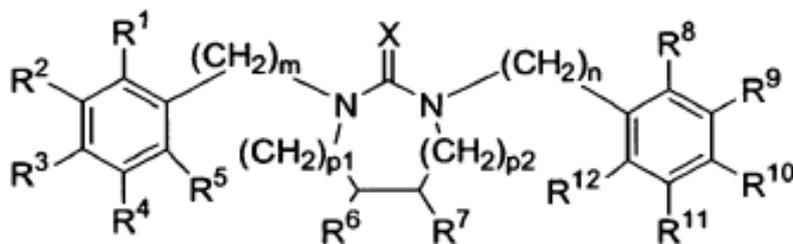
- 30 donde R^1 a R^5 y m tienen el significado arriba indicado e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o de bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XXII,



XXII

donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$ o un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

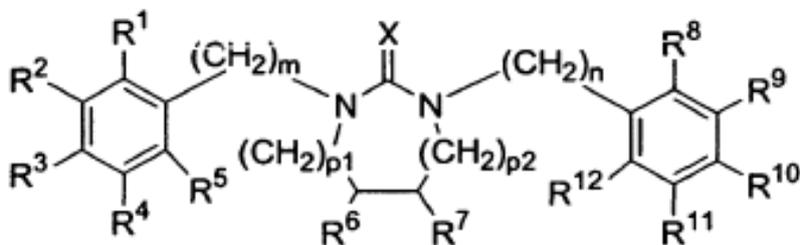
- 5 y al menos un compuesto de fórmula general XXII se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre metanol, etanol, isopropanol, acetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre dimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, de forma especialmente preferente en presencia de dimetilamina, o en presencia de al menos un ácido, preferentemente en presencia de al menos un ácido seleccionado de entre ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico y ácido sulfúrico, o en presencia de hidrazina y/o fenilhidrazina, o en presencia de al menos un borohidruro de metal alcalino, preferentemente en presencia de borohidruro de sodio, o en presencia de hidrógeno y un catalizador, preferentemente un catalizador basado en paladio y/o platino, de forma especialmente preferente paladio, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XII,



XII

donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

- 20 y al menos un compuesto de fórmula general XII se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre acetona, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{24}-S(=O)_2-Z$, en la que R^{24} tiene el significado arriba indicado y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia,

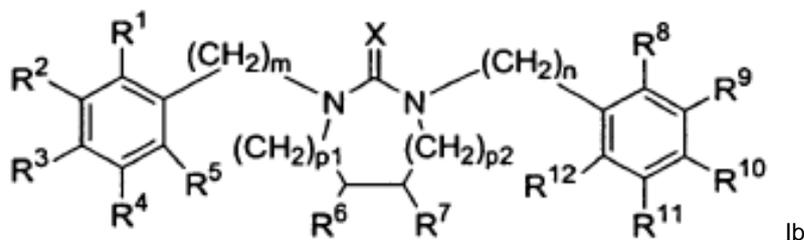


Ia

donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

- 30 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ia se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal

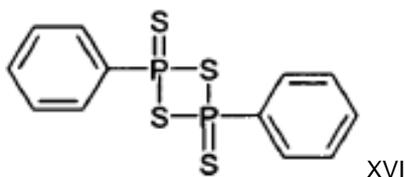
- carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{23}-Z$, en la que R^{23} tiene el significado arriba indicado a excepción de hidrógeno, y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,



Ib

donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

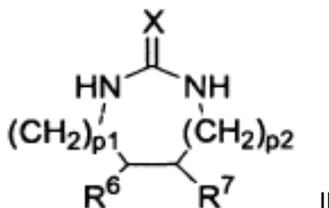
- 10 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ib donde R^1 a R^{12} , m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de oxígeno, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre tolueno, para-xileno, meta-xileno, orto-xileno, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo y mezclas correspondientes, con al menos un compuesto de fórmula general XVI,



XVI

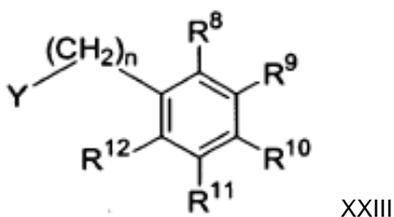
- estando sustituidos los grupos fenilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un fenoxi o un metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib donde R^1 a R^{12} , m, n y p tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de azufre, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

- 25 Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I mostrada más arriba, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general II,

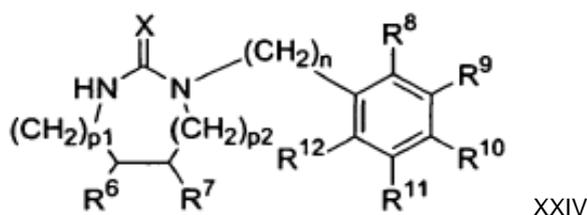


II

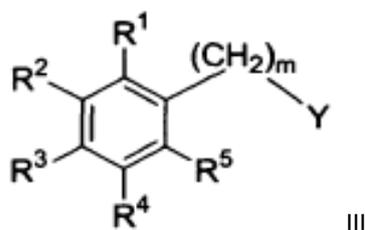
- 30 donde R^6 , R^7 , X, p1 y p2 tienen el significado arriba mencionado, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XXIII



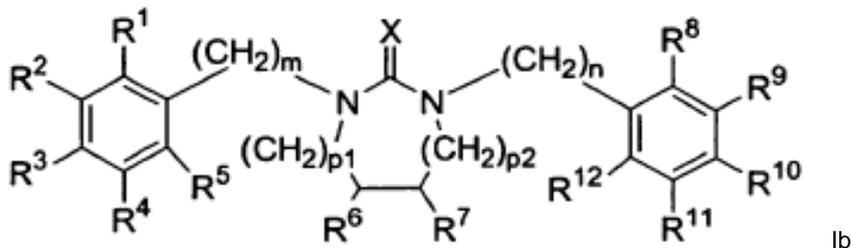
5 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XXIV,



10 donde R^6 a R^{12} , p_1 , p_2 y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla, y al menos un compuesto de fórmula general XXIV se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, acetronitrilo, piridina, sulfóxido de dimetilo, tolueno y mezclas correspondientes, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general III,



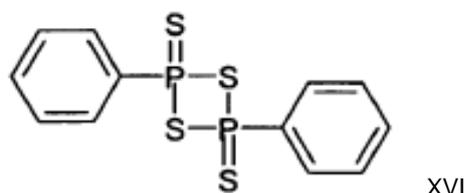
donde R^1 a R^5 y m tienen el significado arriba indicado e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,



20 donde R^1 a R^{12} , X , m , n , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

25 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ib donde R^1 a R^{12} , m , n , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de oxígeno, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre tolueno, para-xileno, orto-

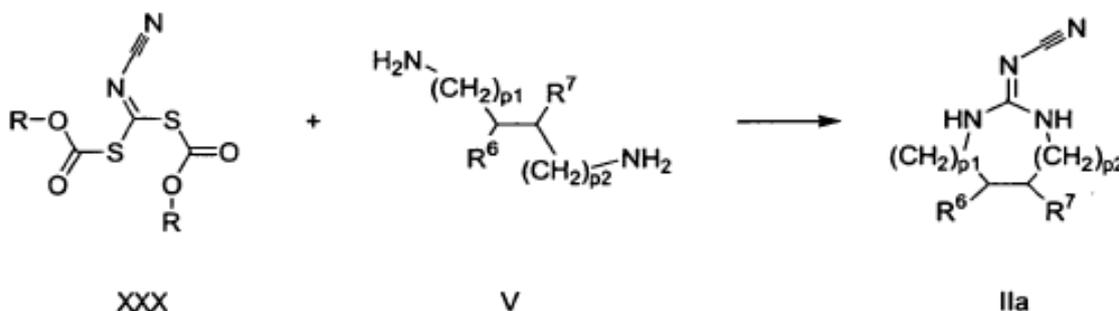
xileno, meta-xileno, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo y mezclas correspondientes, con al menos un compuesto de fórmula general XVI,



- 5 estando sustituidos los grupos fenilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un fenoxi o metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib donde R^1 a R^{12} , m, n y p tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de azufre, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

Cada uno de los compuestos de las fórmulas II, III, V, VII, IX, XIII, XV, XVI, XVII, XIX, XX y XXIII y de las fórmulas generales $R^{23}-Z$, $R^{24}-S(=O)_2-Z$ y $Z-C(=X)-Z$ arriba mostradas se puede obtener en el mercado y/o se puede producir mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

- 15 La síntesis de los compuestos de fórmula general II donde X representa $N-C\equiv N$ también se ilustra en el siguiente esquema.



- 20 Los compuestos de fórmula general XXX donde R representa un grupo alquilo (C_{1-10}), preferentemente metilo, etilo o terc-butilo, se someten a reacción con los compuestos de fórmula general V donde R^6 , R^7 , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado, en un medio de reacción, preferentemente en cloroformo, a una temperatura de 20 a 50°C, o en n-propanol, a una temperatura de 20 a 100°C, para obtener aquellos compuestos de fórmula general IIa donde R^6 , R^7 , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado.

- 25 Las reacciones arriba descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo en lo que respecta a la presión o al orden de adición de los componentes. Dado el caso, los especialistas pueden determinar mediante sencillos ensayos preliminares el modo de proceder óptimo bajo las condiciones correspondientes.

Si así se desea y/o requiere, los productos intermedios y finales obtenidos mediante las reacciones arriba descritas se pueden purificar y/o aislar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Procedimientos de purificación adecuados son, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos tales como cromatografía en columna o cromatografía preparatoria.

- 30 Todos los pasos de procedimiento arriba descritos, y también en cada caso la purificación y/o el aislamiento de productos intermedios o finales, se pueden llevar a cabo parcial o totalmente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno o de argón.

- 35 Los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada, y también los estereoisómeros correspondientes, se pueden aislar tanto en forma de sus bases libres como en forma de sus ácidos libres y también en forma de sales correspondientes, en particular sales fisiológicamente compatibles.

Las bases libres de cada uno de los derivados de urea cíclicos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada, y también los estereoisómeros correspondientes, se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo mediante reacción con un ácido inorgánico u

orgánico, preferentemente con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico.

5 Las bases libres de cada uno de los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada, y los estereoisómeros correspondientes, también se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes con el ácido libre o con una sal de un sucedáneo de azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfamo.

10 Correspondientemente, los ácidos libres de los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada, y los estereoisómeros correspondientes, se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con una base adecuada. Como ejemplos se mencionan sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o sales de amonio $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ donde $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 y R representa un grupo alquilo(C₁₋₄) lineal o ramificado.

15 En caso dado, los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada y los estereoisómeros correspondientes, al igual que los ácidos correspondientes, las bases o sales correspondientes de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de sus solvatos, preferentemente en forma de sus hidratos, mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

20 Cuando, después de su preparación, los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, preferentemente en forma de racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y también procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase estacionaria quirál o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

25 Los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención de la fórmula general I arriba mostrada y los estereoisómeros correspondientes, y también en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente inocuos y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

30 Así, otro objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene al menos un derivado de urea cíclico de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

35 Estos medicamentos según la invención son particularmente adecuados para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

Los medicamentos según la invención también son adecuados preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1.

40 Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgias; migrañas; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente de entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas de entre asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente aquellos seleccionados de entre hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración

55

de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

5 De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas del grupo consistente en dolor, preferentemente del dolor
 10 seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de
 15 abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

15 De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

20 Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de
 25 mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

25 Preferentemente se utiliza al menos un derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente
 30 compatibles, para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1.

35 De forma especialmente preferente se utiliza al menos un derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgias; migrañas; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.
 55

60 De forma totalmente preferente se utiliza al menos un derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular

de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migrañas; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

De forma todavía más preferente se utiliza al menos un derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

El medicamento según la invención es adecuado para ser administrado a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y lactantes.

El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellets o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido. Además de al menos un derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racemato o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el medicamento según la invención contiene normalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles, que preferentemente se seleccionan de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellets, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y las pulverizaciones.

Los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a administrar vía oral o percutánea también pueden liberar el derivado de urea cíclico sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención de forma retardada. La preparación de los medicamentos según la invención se lleva a cabo con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A. R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

La cantidad de los derivados de urea cíclicos sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada según la invención correspondientes que se ha de administrar a los pacientes es variable y depende, por ejemplo, del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de estos compuestos según la invención.

Métodos farmacológicos

I. Análisis funcional sobre el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar sobre el receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie rata se puede determinar con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con este ensayo, la afluencia de Ca^{2+} a través del canal receptor se cuantifica con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EEUU.).

Método

Medio completo: 50 ml de HAMS F12 Nutrient Mixture (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FCS (*fetal calf serum* - suero bovino fetal, Gibco Invitrogen, GmbH, Karlsruhe, Alemania, activado por calor); L-glutamina 2 mM (Sigma, Munich, Alemania); 1% en peso de solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/ml de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania).

Placa de cultivo celular: unas placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) se revisten adicionalmente con laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) diluyendo la laminina a una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ con PBS (PBS libre de Ca-Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman partes alícuotas con una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ en laminina y se guardan a -20°C . Las partes alícuotas se diluyen con PBS en una proporción de 1:10 a 10 $\mu\text{g/ml}$ de laminina y en cada pocillo de la placa de cultivo celular se depositan con pipeta 50 μl de esta solución. Las placas de cultivo celular se incuban durante al menos dos horas a 37°C , la solución sobrenadante se aspira y cada pocillo se lava dos veces con PBS. Las placas de cultivo celular revestidas se guardan con PBS sobrenadante y éste sólo se retira directamente antes de la carga de las células.

Preparación de las células

A unas ratas decapitadas se les extirpa la columna vertebral y ésta se introduce directamente en un tampón HBSS (solución salina tampón de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) frío, es decir, dispuesto en un baño de hielo, mezclado con un 1% en volumen (por ciento en volumen) de una solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria). La columna vertebral se divide longitudinalmente y se retira el canal vertebral junto con las fascias. A continuación se retiran los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y de nuevo se guardan en tampón HBSS frío mezclado con un 1% en volumen de la solución AA. Los DRG completamente libres de restos de sangre y nervios espinales se trasladan en cada caso a 500 μl de colagenasa fría de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) y se incuban durante 35 minutos a 37°C . Después de añadir un 2,5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria), la mezcla se incuba durante otros 10 minutos a 37°C . Una vez completa la incubación, la solución enzimática se retira cuidadosamente con pipeta y los DRG restantes se mezclan en cada caso con 500 μl de medio completo.

Los DRG se suspenden en cada caso varias veces, se extraen con una jeringuilla a través de cánulas nº 1, nº 12 y nº 16 y se trasladan a tubos Falcon de 50 ml. Éstos se rellenan hasta 15 ml con medio completo. El contenido de cada tubo Falcon se filtra a través de un elemento de filtro Falcon de 70 μm y se centrifuga durante 10 minutos a 1.200 revoluciones y temperatura ambiente. La pella resultante se recoge en cada caso en 250 μl de medio completo y se calcula la cantidad de células.

La cantidad de células en la suspensión se ajusta a $3 \cdot 10^5$ por ml y en cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular revestidas tal como se describe más arriba se depositan 150 μl de esta suspensión. Las placas se dejan reposar de dos a tres días en una estufa incubadora a 37°C con un 5% en volumen de CO_2 y una humedad relativa del aire del 95%.

A continuación, las células se cargan con Fluo-4 2 μM y un 0,01% en volumen de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C , se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el Ca^{2+} . En este proceso se mide la fluorescencia dependiente de Ca^{2+} antes y después de la adición de sustancias ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación se realiza mediante medida de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

Ensayo FLIPR

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μM) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca^{2+} se compara con el control (capsaicina 10 μM). De ello resulta la indicación en % de la activación con respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de capsaicina 10 μM (CP). Después de 5 minutos de incubación se aplican 100 nM de capsaicina y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con capsaicina 10 μM .

Se llevan a cabo determinaciones triples (n = 3) y éstas se repiten al menos en 3 experimentos independientes (N = 4).

Partiendo de la inhibición porcentual a diferentes concentraciones de los compuestos de fórmula general I a ensayar, se calculan las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan una inhibición de un 50 por ciento de la capsaicina.

5 II. Ensayo de formalina en ratones

Los estudios para determinar el efecto antinociceptivo de los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención se llevan a cabo en un ensayo de formalina en ratones macho (NMRI, peso corporal 20 a 30 g; Iffa, Credo, Bélgica).

10 De acuerdo con D. Dubuisson y col., Pain 1977, 4, 161 - 174, en el ensayo de formalina se distingue entre la primera fase (temprana) (0 a 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 a 60 minutos después de la inyección de formalina). La fase temprana constituye un modelo de dolor agudo como reacción directa a la inyección de formalina, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico) (T.J. Coderre y col., Pain 1993, 52, 259 - 285). Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

15 Los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención se estudian en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener información sobre el efecto de los mismos sobre el dolor crónico/inflamatorio.

20 El momento de la administración de los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención antes de la inyección de formalina se elige en función del tipo de administración de los compuestos según la invención. La administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal de las sustancias de ensayo se lleva a cabo 5 minutos antes de la inyección de formalina. Ésta se hace mediante una sola inyección subcutánea de formalina (20 µl, solución acuosa al 1%) en la parte dorsal de la pata trasera derecha, con lo que se induce una reacción nociceptiva en animales de experimentación con libertad de movimiento, que los animales manifiestan claramente lamiéndose y mordiéndose la pata en cuestión.

25 A continuación se registra de modo continuo el comportamiento nociceptivo mediante la observación de los animales durante un período de estudio de tres minutos en la segunda fase (tardía) del ensayo de formalina (21 a 24 minutos después de la inyección de formalina). La cuantificación del comportamiento del dolor se lleva a cabo sumando los segundos en los que los animales se lamen y muerden la pata en cuestión durante el período de estudio.

30 La comparación se realiza en cada caso con animales de control a los que se les administra un vehículo (solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%) en lugar de los compuestos según la invención antes de la administración de formalina.

El efecto de las sustancias en el ensayo de formalina se calcula como la variación en porcentaje con respecto al control correspondiente en base a la cuantificación del comportamiento de dolor.

Después de la inyección de sustancias con efecto antinociceptivo en el ensayo de formalina, los comportamientos descritos de los animales, es decir, lamerse y morderse, se reducen o desaparecen.

35 La invención se explica a continuación mediante ejemplos. Estos ejemplos se dan únicamente a modo ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados. Todas las temperaturas están sin corregir.

Abreviaturas

40	abs.	Absoluto
	DCM	Diclorometano
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	EtOH	Etanol
45	MeOH	Metanol
	THF	Tetrahidrofurano
	h	Horas

min	Minutos
NMR	Espectroscopía por resonancia nuclear
TA	Temperatura ambiente
p.f.	Punto de fusión

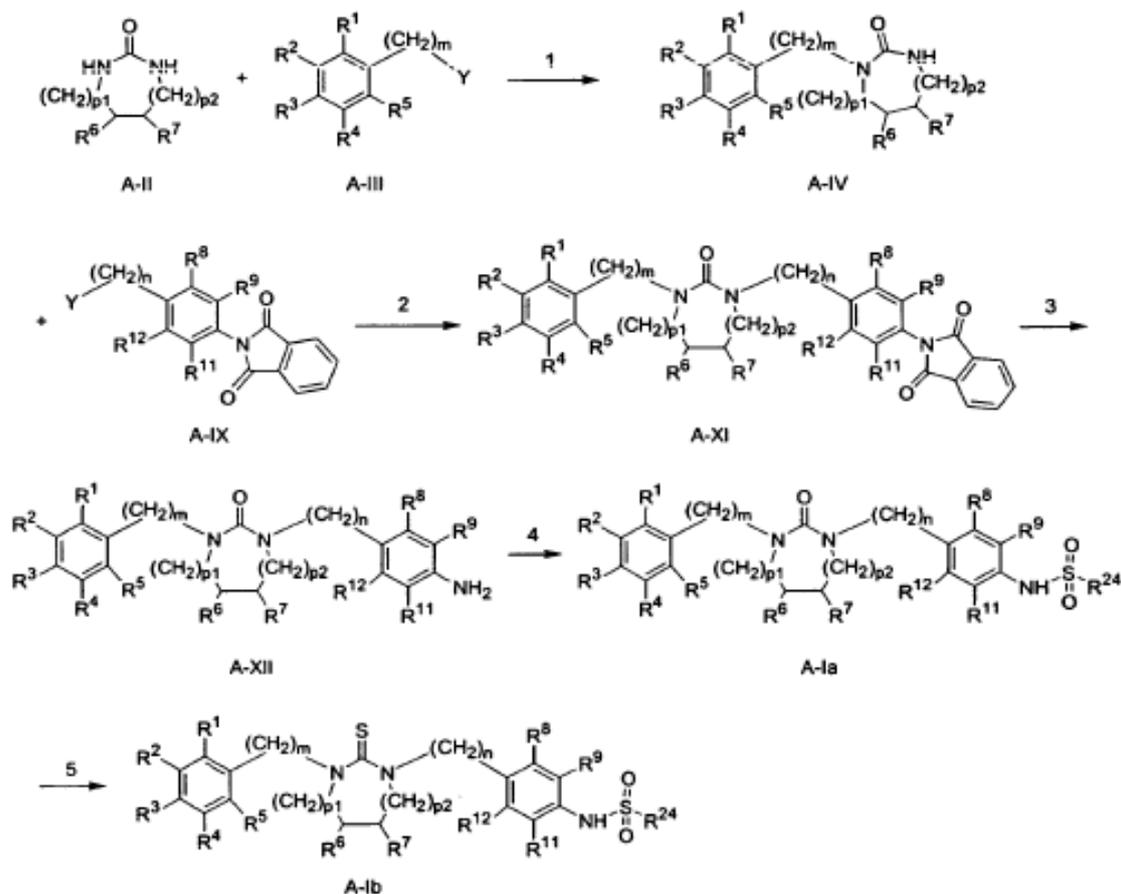
- 5 Los productos químicos y disolventes utilizados han sido adquiridos de los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o han sido sintetizados mediante métodos conocidos por los especialistas.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se ha utilizado Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

- 10 Los análisis por cromatografía de capa fina se han llevado a cabo en placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezcla de disolventes o eluyentes para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

La analítica se realiza por espectroscopía de masas y NMR.

Esquema general de síntesis 1



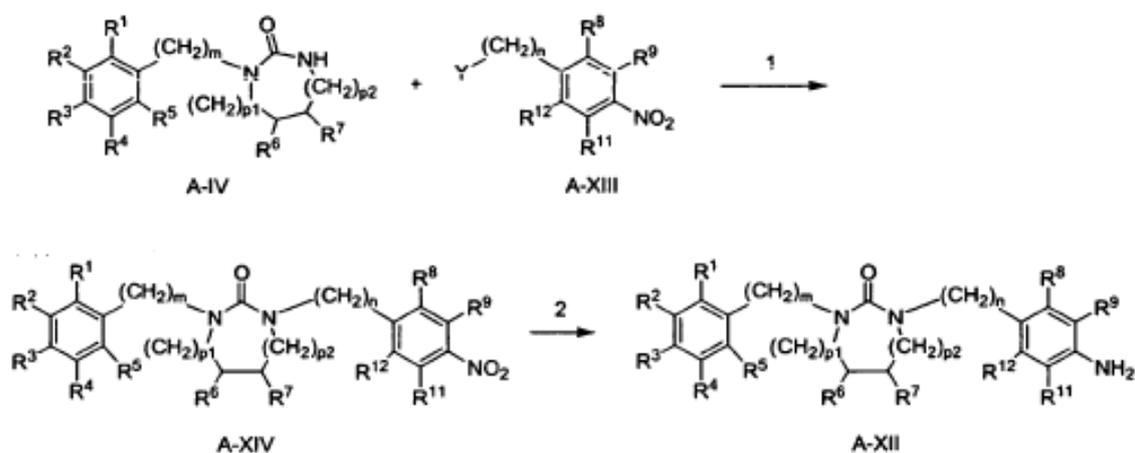
- 15 En el paso 1 se llevó a cabo la reacción de compuestos de fórmula general A-II con los compuestos de fórmula general A-III bajo atmósfera de argón en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo adición de una sal hidruro metálico, por ejemplo de hidruro de sodio o de potasio, a temperaturas de 20 a 30°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-IV. Cuando el producto de monoalquilación de fórmula general A-IV se obtenía en forma de una mezcla con el producto de dialquilación correspondiente, el producto de monoalquilación se obtuvo mediante recrystalización de la mezcla a partir de una mezcla de disolventes H₂O y EtOH.
- 20

En el paso 2 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-IV con los compuestos de fórmula general A-IX bajo atmósfera de argón en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo dietil éter,

THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo adición de una sal hidruro metálico, por ejemplo de hidruro de sodio o de potasio, a temperaturas de 20 a 30°C, y a continuación a temperaturas de 80 a 120°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XI.

- 5 En el paso 3 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-XI en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo MeOH, EtOH, isopropanol y agua, bajo adición de hidrato de hidrazina, fenilhidrazina o dimetilamina, a temperaturas de 20 a 30°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XII. Alternativamente se sometieron a reacción los compuestos de fórmula general A-XI en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo MeOH, EtOH e isopropanol, bajo adición de borohidruro de sodio, a temperaturas de 20 a 30°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XII.
- 10 En el paso 4 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-XII con los compuestos de fórmula general $R^{24}-S(=O)_2-Z$ en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo acetona, dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, en caso dado bajo adición de una base, por ejemplo piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, a temperaturas de 20 a 30°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-la.
- 15 En el paso 5 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-la en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo tolueno, para-xileno, orto-xileno, meta-xileno, acetonitrilo, DCM y DMF, bajo adición de un ditiafosfoetano, por ejemplo 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditidifosfoetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson), o bajo adición de pentasulfuro de fósforo, a temperaturas de 50 a 150°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-lb.

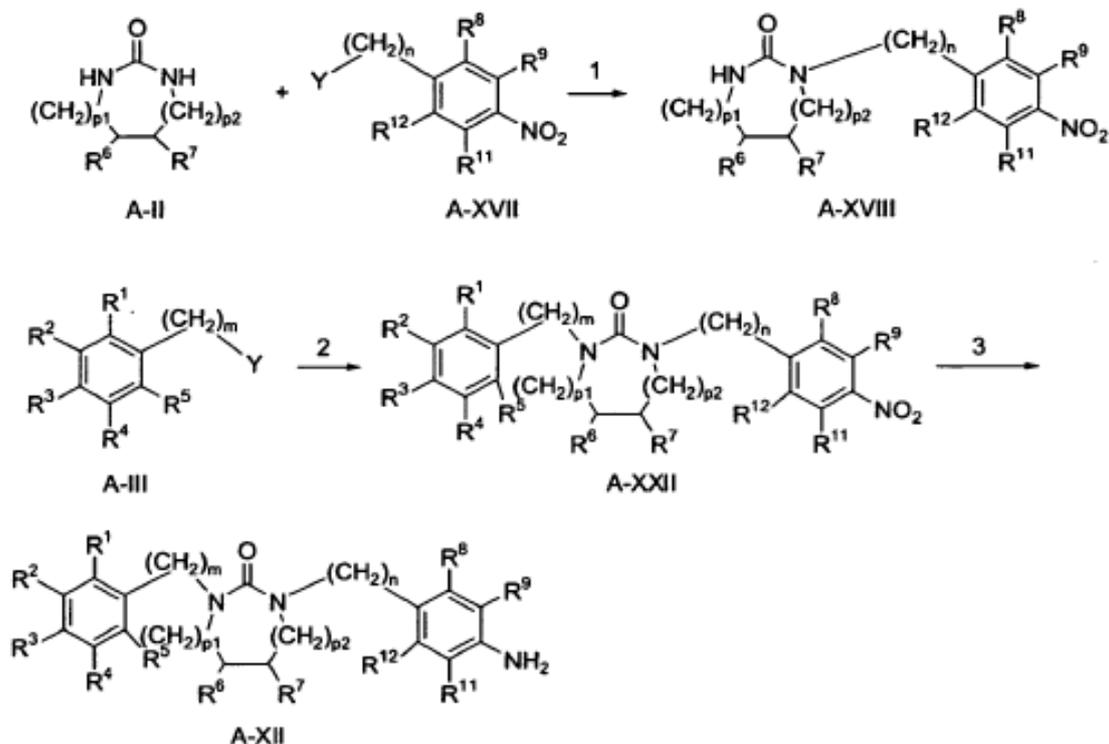
20 Esquema general de síntesis 2



Los compuestos de fórmula general A-IV se obtuvieron tal como se describe en el esquema general de síntesis 1, paso 1.

- 25 En el paso 1 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-IV con los compuestos de fórmula general A-XII bajo atmósfera de argón en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo adición de una sal hidruro metálico, por ejemplo de hidruro de sodio o de potasio, a temperaturas de 20 a 30°C, y a continuación a temperaturas de 80 a 120°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XIV.
- 30 En el paso 2 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-XIV en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo MeOH, EtOH, isopropanol, acetona, dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo atmósfera de hidrógeno, por ejemplo atmósfera de hidrógeno a una presión de 2 bar, a temperaturas de 20 a 30°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XII.
- Los compuestos de fórmula general A-XII se sometieron a reacción tal como se describe en el Esquema general de síntesis 1, pasos 4 y 5, para obtener los compuestos de fórmula general A-la o A-lb.

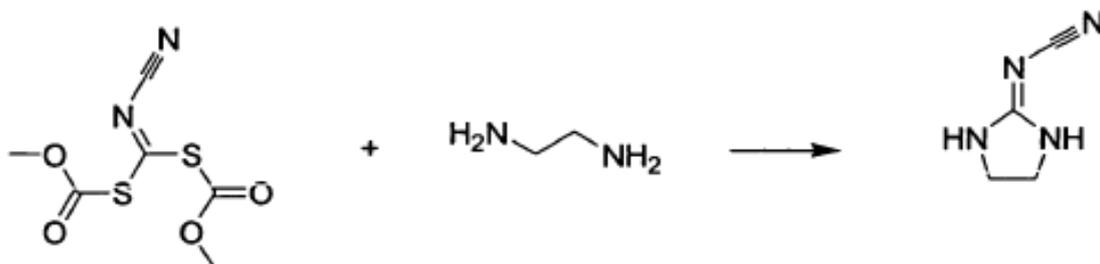
35 Esquema general de síntesis 3



- En el paso 1 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-II con los compuestos de fórmula general A-XII en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo adición de una sal carbonato de metal alcalino, por ejemplo de carbonato de potasio o de sodio, y bajo adición de un yoduro de metal alcalino, por ejemplo de yoduro de potasio o de sodio, a temperaturas de 70 a 120°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XVIII. Cuando el producto de monoalquilación de fórmula general A-XVIII se obtenía en forma de una mezcla con el producto de dialquilación correspondiente, el producto de monoalquilación se obtuvo mediante cromatografía en columna en SiO_2 con mezclas de ciclohexano y EtOAc como eluyentes, como el compuesto menos polar.
- 10 En el paso 2 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-XVIII con los compuestos de fórmula general A-III en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo adición de una sal carbonato de metal alcalino, por ejemplo de carbonato de potasio o de sodio, y bajo adición de un yoduro de metal alcalino, por ejemplo de yoduro de potasio o de sodio, a temperaturas de 70 a 120°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XXII.
- 15 En el paso 3 se llevó a cabo la reacción de los compuestos de fórmula general A-XXII en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo MeOH, EtOH, isopropanol, acetona, dietil éter, THF, DCM, DMF, acetonitrilo, piridina, DMSO y tolueno, bajo atmósfera de hidrógeno, por ejemplo a una presión de 2 bar, a temperaturas de 20 a 30°C, para obtener los compuestos de fórmula general A-XII.
- 20 Los compuestos de fórmula general A-XII se sometieron a reacción tal como se describe en el Esquema general de síntesis 1, pasos 4 y 5, para obtener los compuestos de a fórmula general A-Ia o A-Ib.

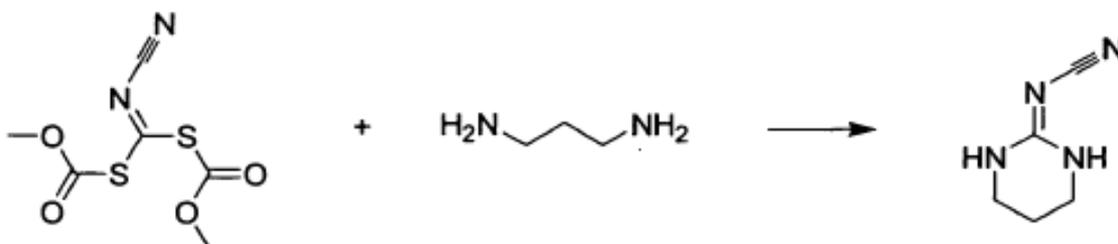
I. Síntesis de los compuestos de fórmula general II con $X = N-C\equiv N$

a. Síntesis de 2-cianoimino-imidazolidina



- Se añadió etilendiamina (200 ml) a cloroformo (150 ml) y se mezcló bajo agitación con una solución de N-cianimino-ditiocarbomato de dimetilo (50 g, 0,34 mol) en cloroformo de modo que la temperatura se mantuvo por debajo de 45°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA, los componentes volátiles se retiraron en vacío y el residuo se recristalizó a partir de EtOH. Se obtuvieron 28,1 g (256 mmol, 75% del valor teórico) del compuesto deseado, 2-cianoimino-imidazolidina.

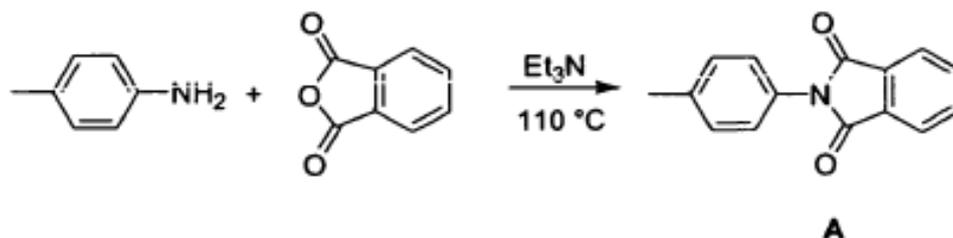
b. Síntesis de 2-cianimino-hexahidropirimidina



- Se añadió 1,3-diaminopropano (250 ml) a n-propanol (150 ml) y se mezcló bajo agitación con una solución de N-cianimino-ditiocarbonato de dimetilo (50 g, 0,34 mol) en n-propanol de modo que la temperatura se mantuvo por debajo de 45°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 2,5 h a reflujo, los componentes volátiles se retiraron en vacío y el residuo se recristalizó a partir de EtOH. Se obtuvieron 11,0 g (88,5 mmol, 26% del valor teórico) del compuesto deseado, 2-cianoimino-hexahidropirimidina.

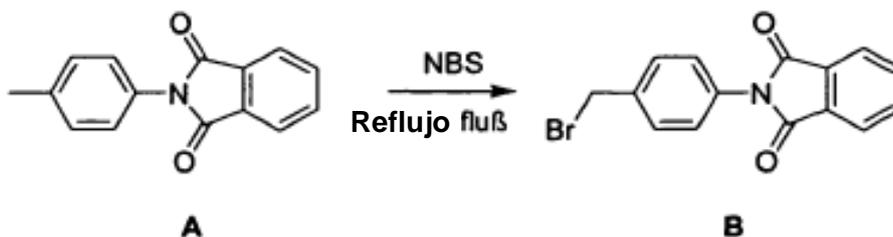
- II. Síntesis de los ejemplos de compuestos 1 y 4: N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (1) y N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (4)

a. Síntesis de 2-p-tolilisoindol-1,3-diona (A)



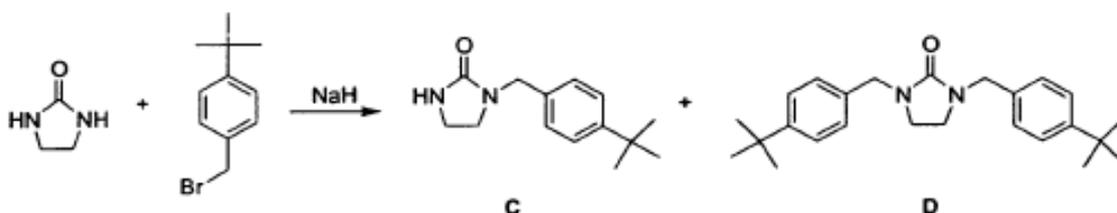
- Una mezcla de anhídrido de ácido ftálico (7,4 g, 50,0 mmol) y *p*-toluidina (53,5 g, 50,0 mmol) se combinó con tolueno (200 ml) y trietilamina (1 ml, 7,2 mmol) y se calentó durante 3 h a ebullición en un separador de agua. La solución resultante se filtró en caliente a través de una frita con tierra de diatomea (espesor de capa 0,5 - 1 cm). El residuo se lavó con tolueno caliente (2 x 50 ml). La solución resultante se concentró a aproximadamente 100 ml, con lo que se produjo la cristalización. El sólido precipitado (7,8 g, 66% del valor teórico) consiste en el producto deseado, 2-*p*-tolilisoindol-1,3-diona (A) y presenta un punto de fusión correspondiente a la literatura [Kaupp, G. y col., Tetrahedron 2000, 56, 6899-6912] (201 - 203°C).

b. Síntesis de 2-(4-bromometilfenil)isoindol-1,3-diona (B)



Una mezcla de 2-p-tolilisoindol-1,3-diona (**A**) (4,0 g, 17 mmol) y N-bromosuccinimida (3,0 g, 17 mmol) se combinó con tetraclorocarbono (70 ml) y peróxido de benzoílo (8 ml) y se calentó a ebullición durante 2 h a la luz de una lámpara halógena. La solución de reacción obtenida se concentró. El residuo se agitó con cloroformo (300 ml) durante 15 minutos en caliente y a continuación la mezcla se filtró en caliente para separar el sólido formado. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 (150 g) con ciclohexano/EtOAc 4:1 (2000 ml) como eluyente). Se aisló el bromuro 2-(4-bromometilfenil)isoindol-1,3-diona (**B**) (4,1 g, 77%) en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 191-199°C.

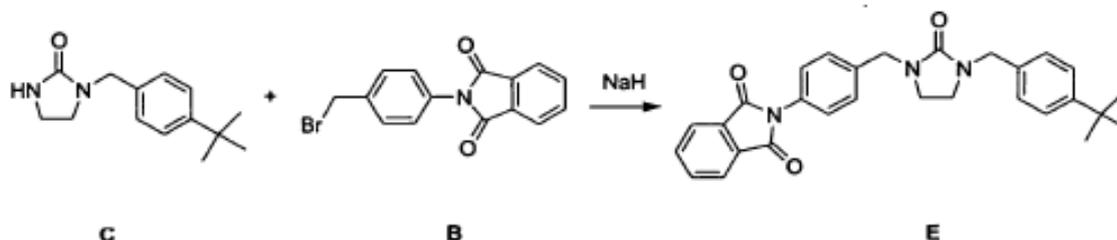
c. Síntesis de 1-(4-terc.-butilbencil)imidazolidin-2-ona (C)



A una solución de imidazolidin-2-ona (2,58 g, 30 mmol) en DMF abs. (40 ml) se añadió, bajo argón, hidruro de sodio (suspensión aproximadamente al 60% en aceite, 1,2 g, aproximadamente 30 mmol) poco a poco durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a TA y a continuación se combinó con una solución de bromuro de 4-terc-butilbencilo (3,7 ml, 20,1 mmol) en DMF abs. (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA y después se vertió sobre una mezcla de H_2O (100 ml) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H_2O (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, los cristales formados se separaron con ayuda de una frita y se lavaron con H_2O (3 x 30 ml). El sólido aislado se recrystalizó en una mezcla de H_2O (100 ml) y EtOH (120 ml). La sustancia formada (1,4 g, p.f.: 122-127°C) es el compuesto **D**.

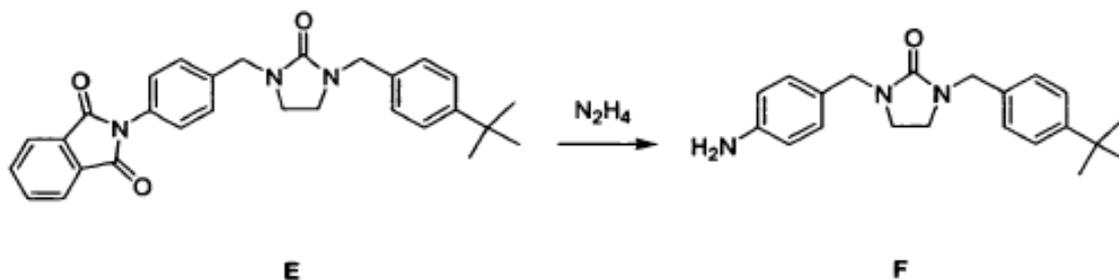
La lejía madre restante se concentró en vacío. Los cristales precipitados (1,87 g, 40% del valor teórico, p.f.: 161-165°C) consistían en el compuesto deseado, 1-(4-terc-butilbencil)imidazolidin-2-ona (**C**).

d. Síntesis de 2-{4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}isoindol-1,3-diona (E)



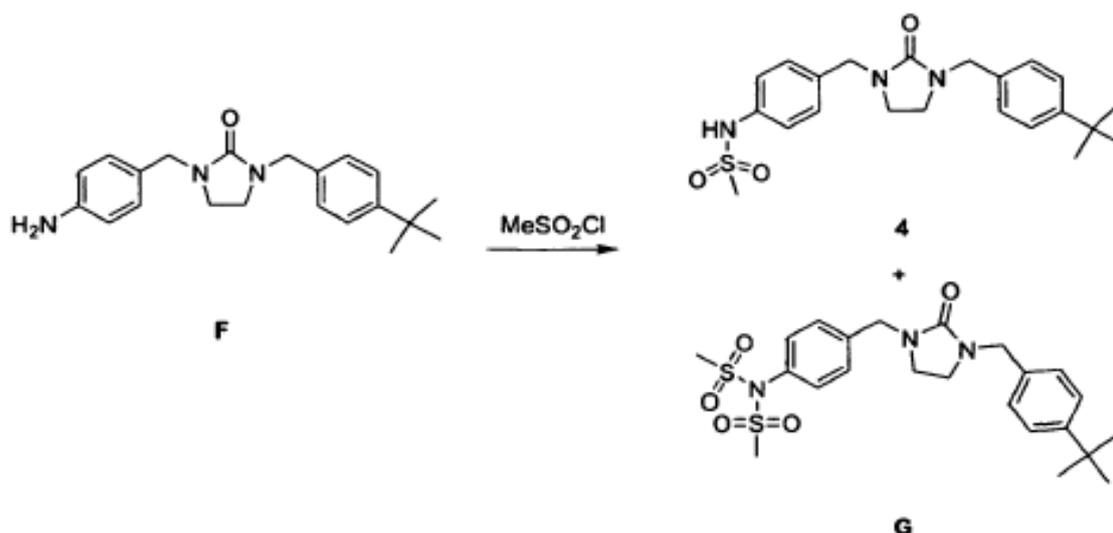
A una solución de 1-(4-terc-butilbencil)imidazolidin-2-ona (**C**) (730 mg, 3,15 mmol) en DMF abs. (15 ml) se añadió, bajo argón, hidruro de sodio (suspensión aproximadamente al 60% en aceite, 140 mg, aproximadamente 3,5 mmol) poco a poco durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a TA y a continuación se combinó en un plazo de 60 minutos con una solución de 2-(4-bromometilfenil)isoindol-1,3-diona (**B**) (1 g, 3,16 mmol) en DMF abs. (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, a continuación se calentó durante 1 h a 100°C, se enfrió y se vertió sobre una mezcla de agua helada (300 ml) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H_2O (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc 1:1) se obtuvo el producto deseado, 2-{4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}isoindol-1,3-diona (**E**), en forma de un sólido vítreo (680 mg, 46% del valor teórico).

e. Síntesis de 1-(4-aminobencil)-3-(4-terc-butilbencil)imidazolidin-2-ona (F)



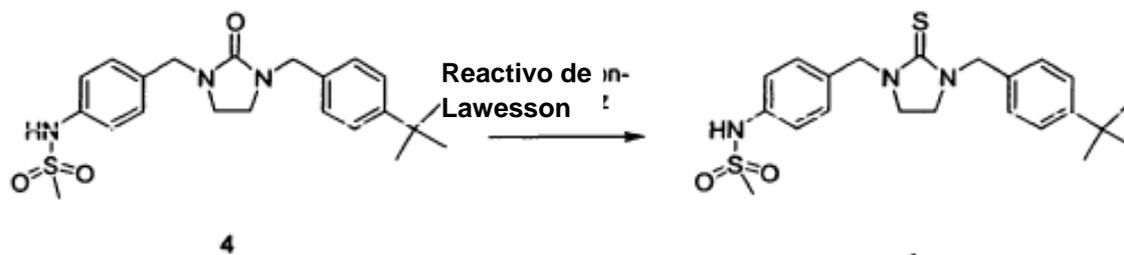
- 5 A una solución de 2-{4-[3-(4-*tert*-butilbenzil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}-isoindol-1,3-diona (**E**) (654 mg, 1,4 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió, bajo agitación a TA, hidrato de hidrazina en forma de una solución 0,8M en MeOH (10 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a TA y después se combinó con H₂O (50 ml). El disolvente se retiró en vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación el disolvente se retiró de nuevo en vacío. Se obtuvieron 430 g (91% del valor teórico) del producto deseado, 1-(4-aminobenzil)-3-(4-*tert*-butilbenzil)imidazolidin-2-ona (**F**).

f. Síntesis de *N*-{4-[3-(4-*tert*-butilbenzil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}-metanosulfonamida (**4**)



- 10 A una solución de 1-(4-aminobenzil)-3-(4-*tert*-butilbenzil)imidazolidin-2-ona (**F**) (410 mg, 1,22 mmol) y trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmol) en THF absoluto se añadió, durante 20 minutos, una solución de cloruro de metanosulfonylo (0,12 ml, 1,56 mmol) en 0,8 ml de THF absoluto. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas, se combinó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se combinó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/ciclohexano 2:1) se obtuvo el producto deseado, *N*-{4-[3-(4-*tert*-butilbenzil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}metanosulfonamida (**4**) (70 mg, 14% del valor teórico, p.f.: 166-168°C) y *N*-{4-[3-(4-*tert*-butilbenzil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil}-*N,N*-bis(metanosulfonyl)imida (**G**) (160 mg, p.f.: 184-187°C).

g. Síntesis de *N*-{4-[3-(4-*tert*-butilbenzil)-2-tioimidazolidin-ilmetil]fenil}-metanosulfonamida (**1**)



20

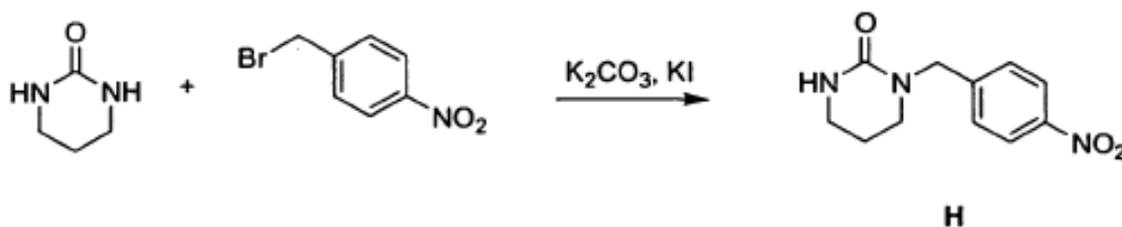
A una solución de *N*-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (**4**) (1,008 g, 2,63 mmol) en tolueno absoluto (30 ml) se añadió reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfoetano-2,4-disulfuro) (640 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ebullición durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se combinó con agua (40 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H₂O (2 x 20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂ (150 g); 1.000 ml ciclohexano/EtOAc 4:1) se obtuvo el producto deseado, *N*-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-tioxoimidazolidin-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**1**) (545 mg, 52% del valor teórico).

5

10

III. Síntesis de los ejemplos de compuestos **3** y **5**: *N*-[4-[3-(4-*tert*-butil-bencil)-2-tioxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**3**) y *N*-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (**5**)

a. Síntesis de 1-(4-nitrobencil)tetrahidropirimidin-2-ona (**H**)

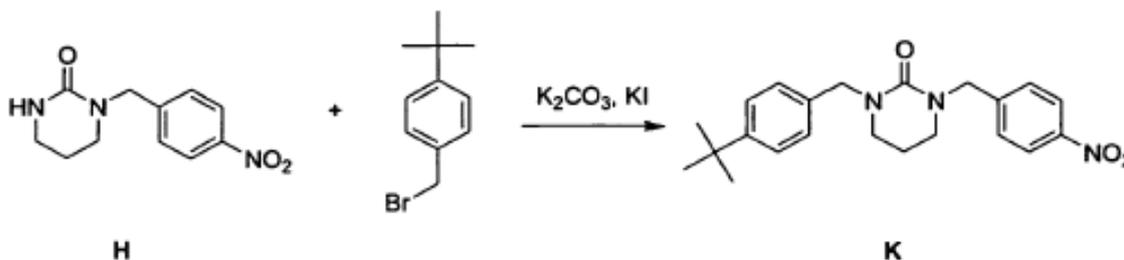


15

A una solución de 3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (4 g, 0,04 mol) en DMF abs. (50 ml) se añadió a TA carbonato de potasio (5,5 g, aproximadamente 0,04 mol), yoduro de potasio (3,3 g, 0,02 mol) y bromuro de 4-nitrobencilo (8,6 g, 0,04 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, ésta se vertió sobre agua helada (500 ml). El sólido precipitado se aspiró y se lavó con un poco de acetona (4 x 10 ml). Se obtuvo el producto deseado, 1-(4-nitrobencil)tetrahidropirimidin-2-ona (**H**) en forma de un sólido amarillo (3,5 g, 40% del valor teórico) con un punto de fusión de 150-162°C.

20

b. Síntesis de 1-(4-*tert*-butilbencil)-3-(4-nitrobencil)tetrahidropirimidin-2-ona (**K**)

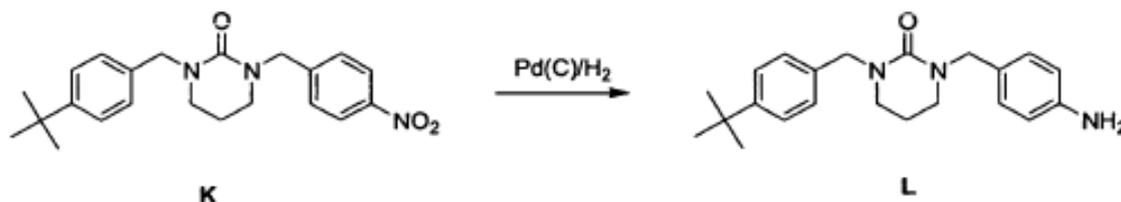


25

A una solución de 1-(4-nitrobencil)tetrahidropirimidin-2-ona (**H**) (1,94 g, 8,15 mmol) en DMF abs. (30 ml) se añadió a TA carbonato de potasio (1,12 g, aproximadamente 8,15 mmol), yoduro de potasio (0,7 g, 4 mmol) y bromuro de 4-*tert*-butilbencilo (1,85 g, 8,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, ésta se vertió sobre agua helada (350 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna (SiO₂ (150 g), ciclohexano/EtOAc 1:1 (2.000 ml) como eluyente) se obtuvo el producto deseado, 1-(4-*tert*-butilbencil)-3-(4-nitrobencil)-tetrahidropirimidin-2-ona (**K**) en forma de un aceite amarillo.

30

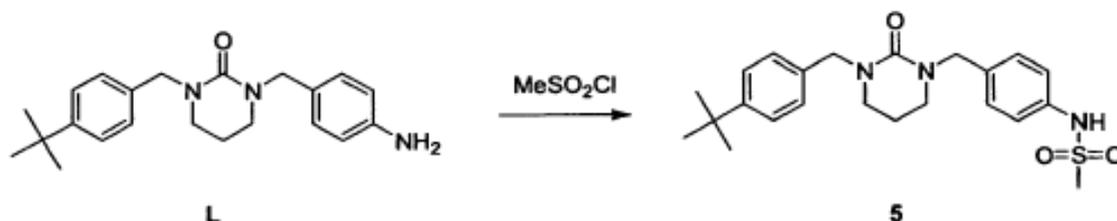
c. Síntesis de 1-(4-aminobencil)-3-(4-*tert*-butilbencil)tetrahidropirimidin-2-ona (**L**)



A una solución de 1-(4-*tert*-butilbencil)-3-(4-nitrobencil)tetrahidropirimidin-2-ona (**K**) (500 mg, 1,31 mmol) en MeOH abs. (50 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 600 mg). La mezcla de reacción se sometió a una presión de hidrógeno

de 2 bar a TA durante 20 minutos. El catalizador se separó mediante filtración a través de celite y el filtrado se concentró en vacío. Se obtuvo el producto deseado, 1-(4-aminobencil)-3-(4-*tert*-butilbencil)tetrahidropirimidin-2-ona (L), en forma de un aceite incoloro (364 mg, 79% del valor teórico).

d. Síntesis de N-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (5)



5

A una solución de 1-(4-aminobencil)-3-(4-*tert*-butilbencil)tetrahidropirimidin-2-ona (L) (438 mg, 1,24 mmol) y trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) en THF abs. (50 ml) se añadió durante 15 minutos una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml, 1,48 mmol) en 5 ml de THF abs. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a TA, se combinó con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se combinó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂ (50 g) con ciclohexano/EtOAc 1:1 (500 ml) como eluyente). Se obtuvo el producto deseado, N-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (5) en forma de un sólido blanco (398 mg, 75% del valor teórico) con un punto de fusión de 132-135°C.

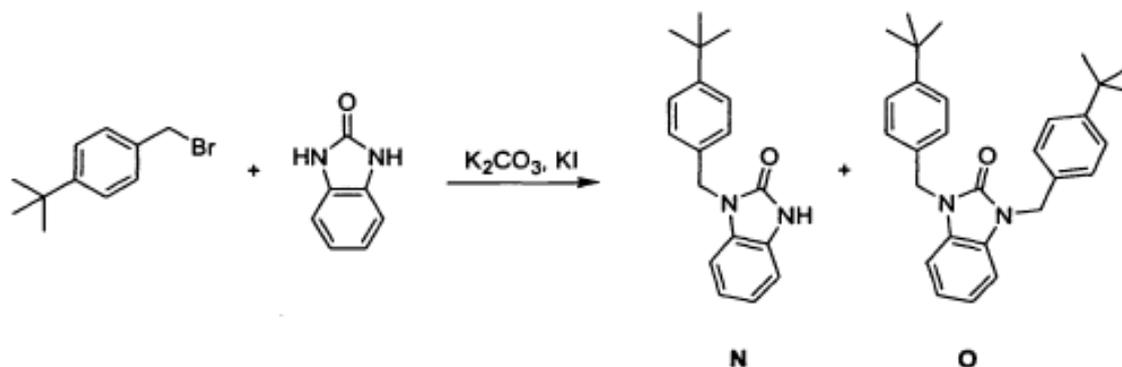
10

15 El compuesto N-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-tioxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (3) se obtuvo análogamente a la reacción descrita en el Apartado II g. a partir de N-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (5).

IV. Síntesis de los ejemplos de compuestos 2 y 6: N-[4-[3-(4-*tert*-butil-bencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (2) y N-[4-[3-(4-*tert*-butilbencil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (6)

20

a. Síntesis de 1-(4-*tert*-butilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (N)

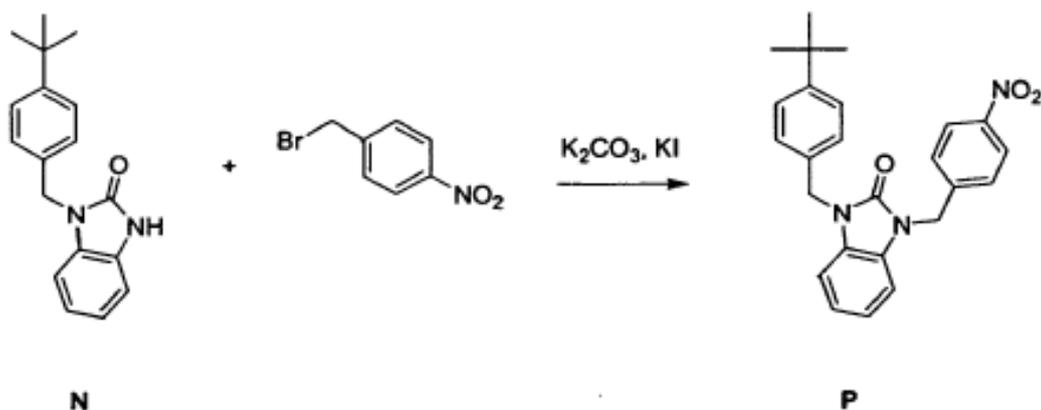


A una solución de benzimidazolinona (1,5 g, 11,2 mmol) en DMF abs. (25 ml) se añadió, bajo argón, bromuro de 4-*tert*-butilbencilo (1,8 ml, 9,8 mmol), carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 75°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de H₂O (200 ml) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H₂O (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml), las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 x 30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió en cloroformo (50 ml) y el sólido obtenido se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 2:1) y se obtuvo 1,3-bis(4-*tert*-butilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (O) (0,9 g, p.f.: 164-168°C) y el producto deseado, 1-(4-*tert*-butilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (N) (615 mg, 22% del valor teórico, p.f.: 179-180°C) como la sustancia más polar.

25

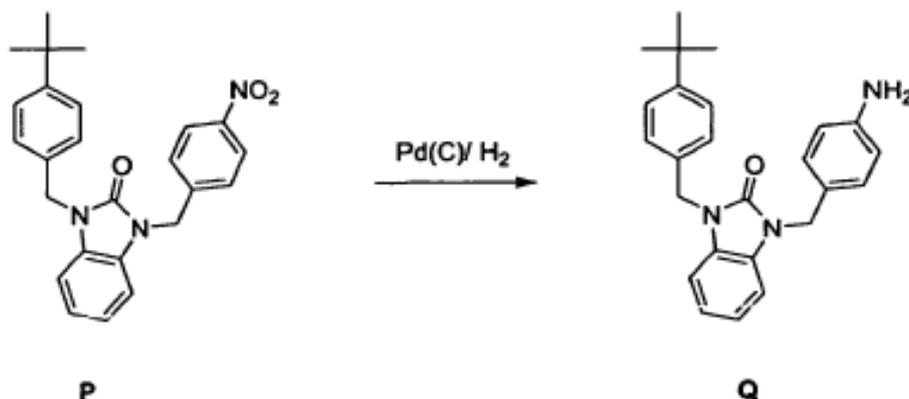
30

b. Síntesis de 1-(4-*tert*-butilbencil)-3-(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (P)



5 A una solución del compuesto **N** (1,12 g, 4,0 mmol) en DMF abs. (30 ml) se añadió, bajo argón, bromuro de 4-nitrobencilo (864 mg, 4,0 mmol), carbonato de potasio (1,14 g, 8,30 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 4 h a 75°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (300 g) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H₂O (20 ml) y se agitó durante una hora. El sólido formado se separó a través de una frita y se secó en vacío con cloruro de calcio. Se obtuvo el producto deseado, 1-(4-terc-butilbencil)-3-(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**P**) en una forma suficientemente pura para fines de síntesis con un rendimiento de 1,48 g (89% del valor teórico).

c. Síntesis de 1-(4-aminobencil)-3-(4-terc-butilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**Q**)

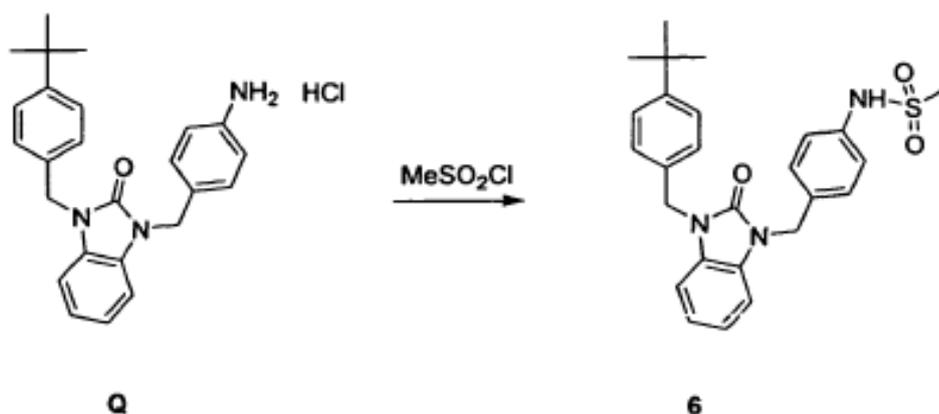


10 A una solución de 1-(4-terc-butilbencil)-3-(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**P**) (1,13 g, 2,73 mmol) en MeOH abs. (60 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 650 mg). La mezcla de reacción se sometió a una presión de hidrógeno de 3 bar a TA durante 20 minutos. El catalizador se separó mediante filtración a través de un filtro y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y se filtró a través de una frita con tierra de diatomea (espesor de capa 1 cm). La frita se lavó con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se obtuvo el producto deseado, 1-(4-aminobencil)-3-(4-terc-butilbencil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona (**Q**) con un rendimiento de 960 mg (91% del valor teórico). El clorhidrato correspondiente se obtuvo mediante reacción de 1-(4-aminobencil)-3-(4-terc-butilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**Q**) con clorotrimetilsilano (1 ml, 7,9 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas sin exclusión de humedad. El sólido formado se separó con ayuda de una frita y a continuación se secó. Se obtuvo el clorhidrato en forma de un sólido (750 mg, 68% del valor teórico, p.f.: 198-219°C).

15

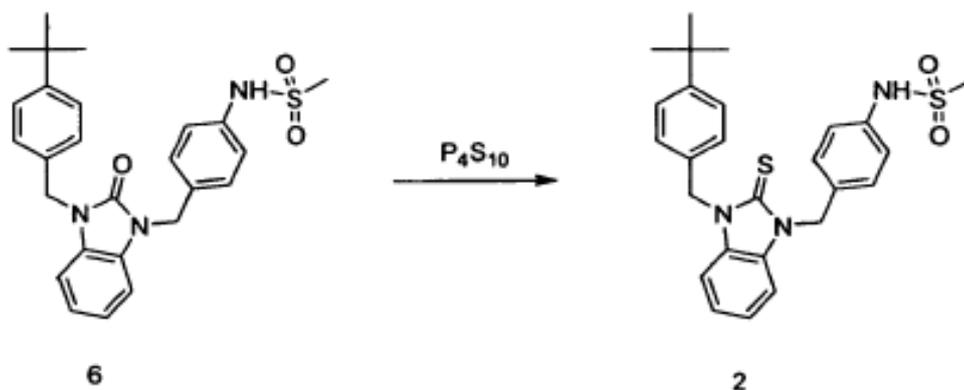
20

d. Síntesis de N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**6**)



A una suspensión del clorhidrato de 1-(4-aminobencil)-3-(4-terc-butilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**Q**) (717 mg, 1,7 mmol) en THF abs. (20 ml) se añadió piridina (0,3 ml, 3,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a TA. Después se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,13 ml, 1,7 mmol, disuelto en THF abs. (1 ml)) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a TA durante 17 horas. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con H₂O (10 ml) y 10 minutos después de nuevo con H₂O (100 ml). Una hora después, el sólido precipitado se separó a través de una frita y a continuación se secó en vacío. Se obtuvo el producto deseado, N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**6**) con un rendimiento de 680 mg (86% del valor teórico, p.f.: 228-230°C).

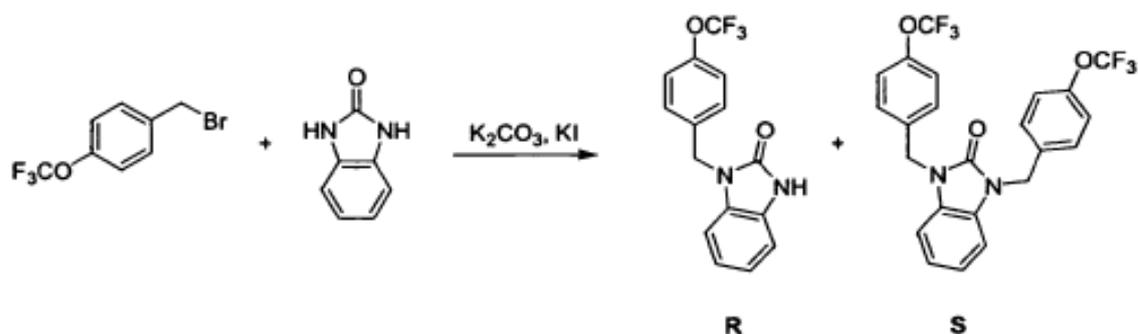
10 e. Síntesis de N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**2**)



Una suspensión de N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**6**) (235 mg, 0,51 mmol) en para-xileno (20 ml) se mezcló bajo argón con pentasulfuro de fósforo (300 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ebullición durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se combinó con agua (1 ml) y a continuación con una disolución 2N de NaOH (10 ml) y se agitó durante 30 minutos a TA. La mezcla de reacción se combinó con una disolución acuosa de NaCl y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo por cromatografía en columna (SiO₂; ciclohexano/EtOAc 7:3) se obtuvo el producto deseado N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobenzimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**2**) (99 mg, 40% del valor teórico, p.f.: 176-178°C).

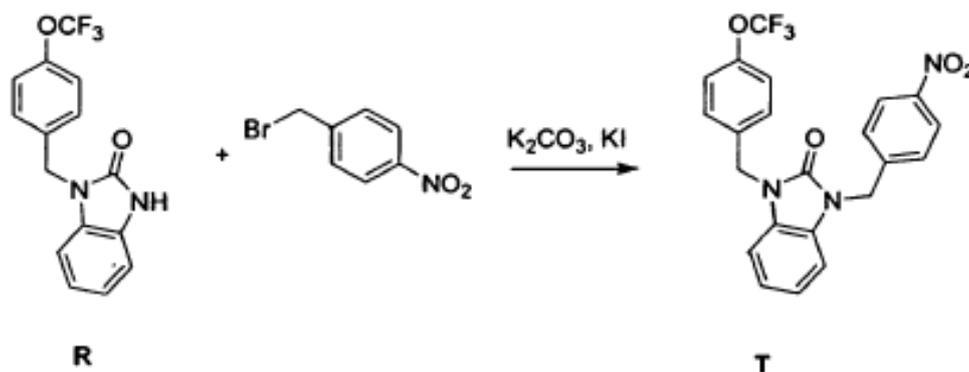
V. Síntesis de los ejemplos de compuestos **7** y **8**: N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (**7**) y N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**8**)

a. Síntesis de 1-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**R**)



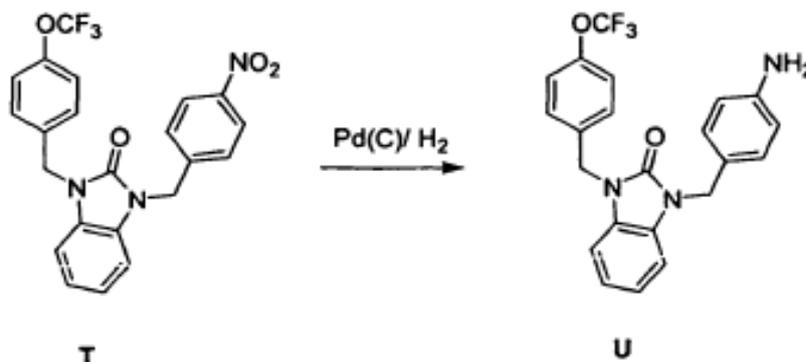
A una solución de benzimidazolinona (4,02 g, 30 mmol) en DMF abs. (20 ml) se añadió, bajo argón, bromuro de 4-trifluorometoxi-bencilo (5 g, 19,6 mmol), carbonato de potasio (7,0 g, 50,7 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 100°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (200 g) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H₂O (100 ml). El precipitado formado se separó con ayuda de una frita y a continuación se secó. El residuo se recogió en EtOAc (150 ml) y se separaron los componentes insolubles. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recrystalizó a partir de un poco de EtOAc (20 ml), con lo que precipitó el producto dibencilado (**S**). La lejía madre se concentró de nuevo en vacío, el residuo se recrystalizó a partir de etanol y el sólido precipitado (**S**) se separó por filtración. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, ciclohexano/EtOAc 1:4) y se obtuvo 1-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**R**) (1,60 mg, 26% del valor teórico, p.f.: 145-148°C).

b. Síntesis de 1-(4-nitrobencil)-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**T**)



A una solución del compuesto **R** (770 mg, 2,5 mmol) en DMF abs. (20 ml) se añadió, bajo argón, bromuro de 4-nitrobencilo (540 mg, 2,5 mmol), carbonato de potasio (828 mg, 6 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 5 h a una temperatura de 80 a 85°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (200 g) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H₂O (10 ml) y se agitó durante una hora. El sólido formado se separó a través de una frita y se recrystalizó a partir de etanol (20 ml). Se obtuvo el producto deseado, 1-(4-nitrobencil)-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**T**) con un rendimiento de 830 g (74% del valor teórico).

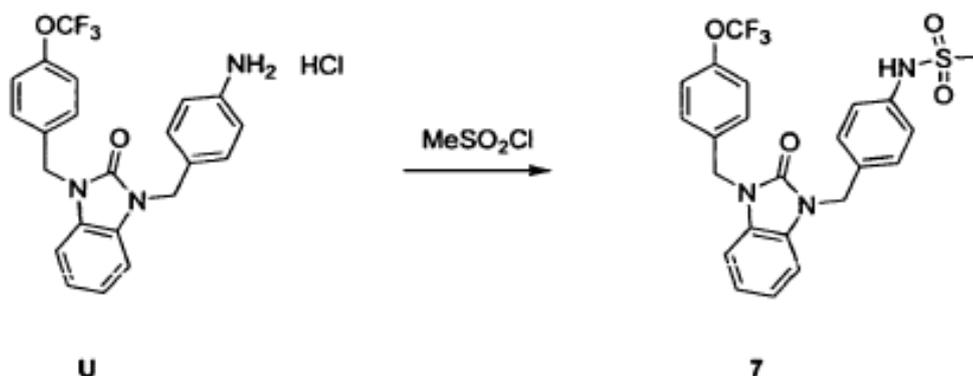
c. Síntesis de 1-(4-aminobencil)-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**U**)



5 A una solución de 1-(4-nitrobenzil)-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona (**T**) (1,00 g, 2,26 mmol) en MeOH abs. (200 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 830 mg). La mezcla de reacción se sometió a una presión de hidrógeno de 3 bar a TA durante 30 minutos. El catalizador se separó mediante filtración a través de un filtro y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió en DCM (20 ml) y se filtró a través de una frita con tierra de diatomea (espesor de capa 1 cm). La frita se lavó con DCM (3 x 20 ml).

La solución así obtenida se combinó con clorotrimetilsilano (1 ml, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas sin exclusión de humedad. El sólido formado se separó con ayuda de una frita y a continuación se secó. Se obtuvo clorhidrato de 1-(4-aminobencil)-3-(4-trifluorometoxibencil)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona (**U**) en forma de un sólido (791 mg, 76% del valor teórico, p.f.: 222-232°C).

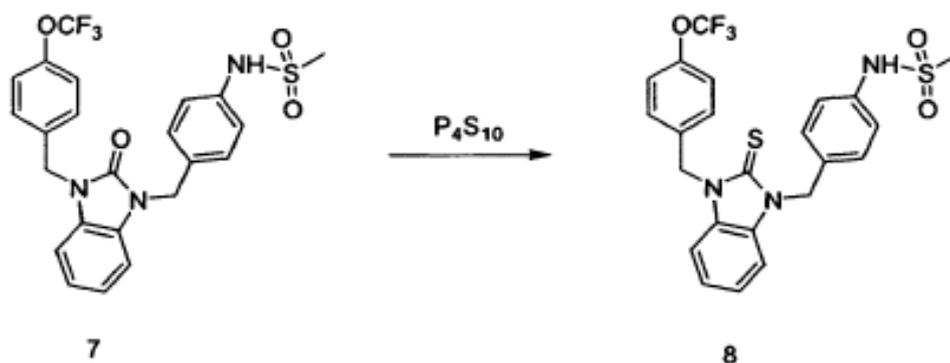
10 *d. Síntesis de N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (7)*



15 A una suspensión del clorhidrato de 1-(4-aminobencil)-3-(4-trifluoro-metoxibencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**U**) (806 mg, 1,79 mmol) en THF abs. (40 ml) se añadió piridina (0,4 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA. Se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,16 ml, 2,1 mmol, disuelto en THF abs. (1 ml)) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con H₂O (150 ml) y una disolución acuosa 2N de ácido clorhídrico (5 ml). Dos horas después, el sólido precipitado se separó a través de una frita, a continuación se secó en vacío y se recristalizó a partir de etanol (20 ml). Se obtuvo el producto deseado, N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (**7**) con un rendimiento de 505 mg (57% del valor teórico, p.f.: 182-187°C).

20

e. Síntesis de N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (8)

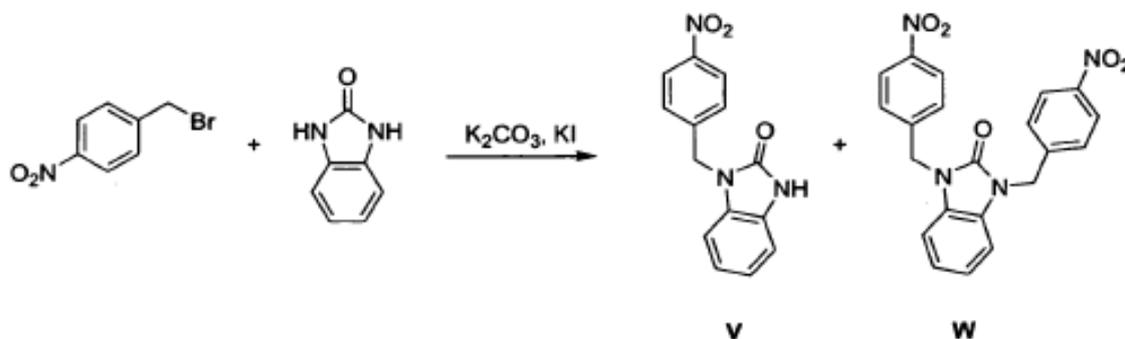


25 Una suspensión de N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**7**) (300 mg, 0,61 mmol) en para-xileno (20 ml) se combinó bajo argón con pentasulfuro de fósforo (444 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ebullición durante 10 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se combinó con agua (1 ml) y a continuación con una disolución 2N de NaOH (10 ml) y se agitó durante 30 minutos a TA. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂; ciclohexano/EtOAc 2:1) se obtuvo el producto deseado, N-[4-[3-(4-trifluoro-metoxibencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida (**8**) (162 mg, 52% del valor teórico, p.f.: 167-170°C). Después de recristalización a partir de metanol, se obtuvieron cristales que presentaban un punto de fusión de 175-179°C.

30

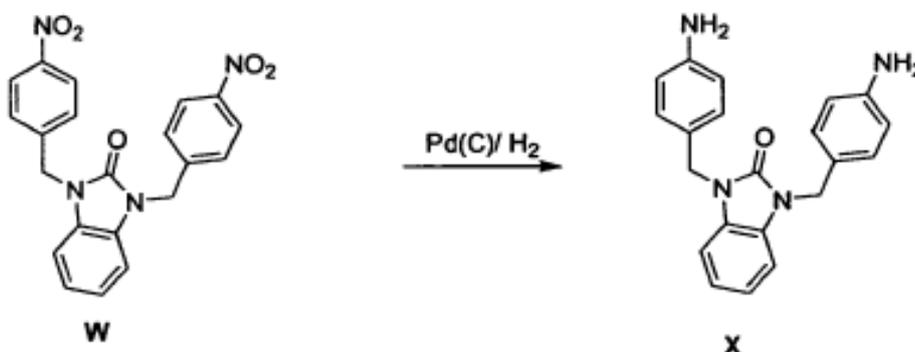
VI. Síntesis del ejemplo de compuesto 9: N-[4-[3-(4-metanosulfonil-aminobencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida

a. Síntesis de 1,3-bis(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (v)



- 5 A una solución de benzimidazol-2(1H)-ona (1,5 g, 11,2 mmol) en DMF abs. (25 ml) se añadió, bajo argón, bromuro de 4-nitrobencilo (2,16 g, 10 mmol), carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 100°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de H_2O (200 ml) y una disolución 2N de ácido clorhídrico en H_2O (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 x 30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió en tolueno caliente (100 ml) y el sólido obtenido se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , ciclohexano/EtOAc 1:1) y se obtuvo 1,3-bis(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (W) (1,65 g, p.f.: 200-201°C) y 1-(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (V) (600 mg, 22% del valor teórico).

b. Síntesis de 1,3-bis-4-(4-aminobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (X)



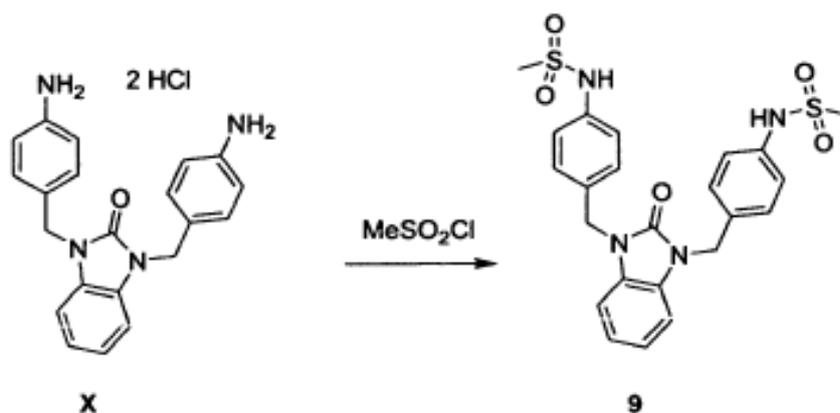
- 15 A una solución de bis-1,3-(4-nitrobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (W) (1,00 g, 2,4 mmol) en THF abs. (50 ml) se añadió paladio/carbono (5%, 1,2 g). La mezcla de reacción se sometió a una presión de hidrógeno de 2 bar a TA durante 30 minutos. El catalizador se separó mediante filtración a través de celite y el filtrado se concentró en vacío. Se obtuvo el producto deseado, 1,3-bis-4-(4-aminobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (X), en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 840 mg (99% del valor teórico).

- 20 Para producir el diclorhidrato correspondiente, el compuesto (X) (200 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 ml) se combinó con clorotrimetilsilano (184 μ l, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas sin exclusión de humedad. El sólido precipitado se separó con ayuda de una frita y a continuación se secó. Se obtuvo diclorhidrato de 1,3-bis-4-(4-aminobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (X) en forma de un sólido (188 mg, 77% del valor teórico, p.f.: 212-218°C).

c. Síntesis de

N-[4-[3-(4-metanosulfonilaminobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazol-1-

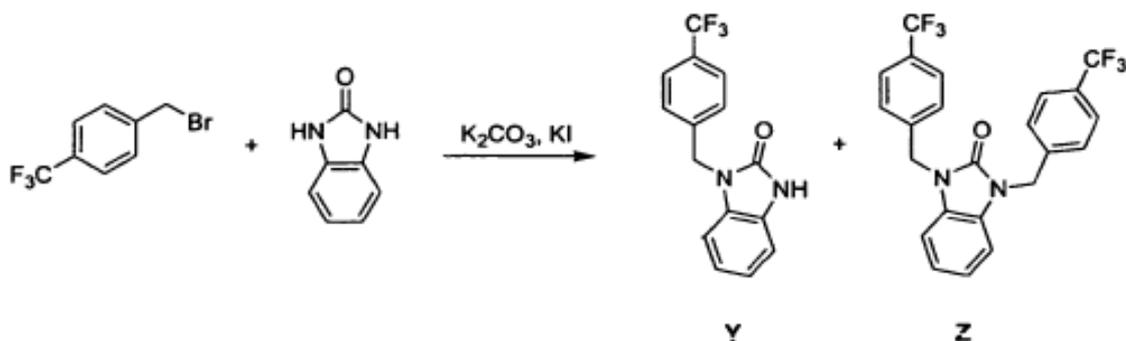
ilmetil]fenil]metanosulfonamida (9)



5 A una suspensión del diclorhidrato de 1,3-bis-4-(4-aminobencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona (**X**) (600 mg, 1,75 mmol) en THF abs. (50 ml) se añadió trietilamina (0,63 ml, 4,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml, 4,2 mmol, disuelto en THF abs. (10 ml)) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 48 horas a TA. A continuación, la mezcla de reacción se combinó con H₂O (150 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), se agitó a TA durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificar el residuo mediante
10 cromatografía en columna (SiO₂ (70 g), 700 ml ciclohexano/EtOAc 1:4) se obtuvo el producto deseado, N-[4-[3-(4-metano-sulfonilaminobencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida (**9**), con un rendimiento de 110 mg (12% del valor teórico, p.f.: 204-214°C).

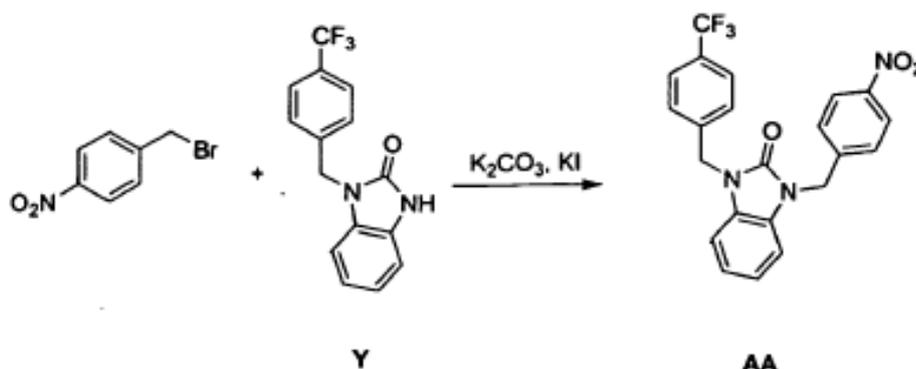
VII. Síntesis del ejemplo de compuesto 10: N-[4-[2-oxo-3-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida

a. Síntesis de 1-(4-trifluorometilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona Y



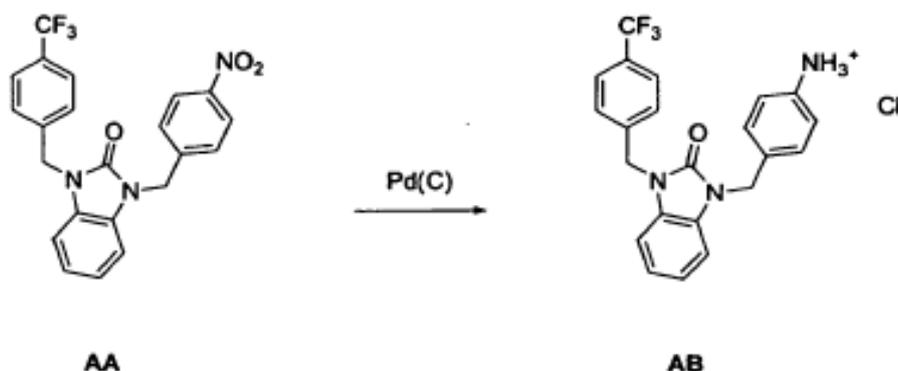
15 Una solución de 2-hidroxibencimidazol (4 g, 29 mmol) en DMF abs. (40 ml) se combinó bajo argón con (4 g, 16,7 mmol), carbonato de potasio (7 g, 50,7 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó a 100°C (temperatura del baño) durante 5 horas bajo agitación. Después de enfriar la carga, ésta se
20 añadió a una mezcla de hielo (200 g) y HCl 2N (50 ml). La suspensión acuosa resultante se agitó durante 30 minutos. El sólido formado se separó mediante una frita, se secó y se recrystalizó a partir de etanol (100 ml). En este proceso precipitó el bencimidazol X sustituido de forma doble, la mayor parte del producto deseado permaneció en solución. La solución etanólica se concentró para aislar Y. Para retirar el 2-hidroxibencimidazol no reaccionado, el residuo se recogió en cloroformo (aproximadamente 50 ml) y se separaron los componentes no solubles. El residuo
25 obtenido después de evaporar el disolvente (1,7 g, 34%) consistía en más de un 90% en el producto deseado **4C** y se pudo utilizar en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

b. Síntesis de 1-(4-nitrobencil)-3-(4-trifluorometilbencil)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona



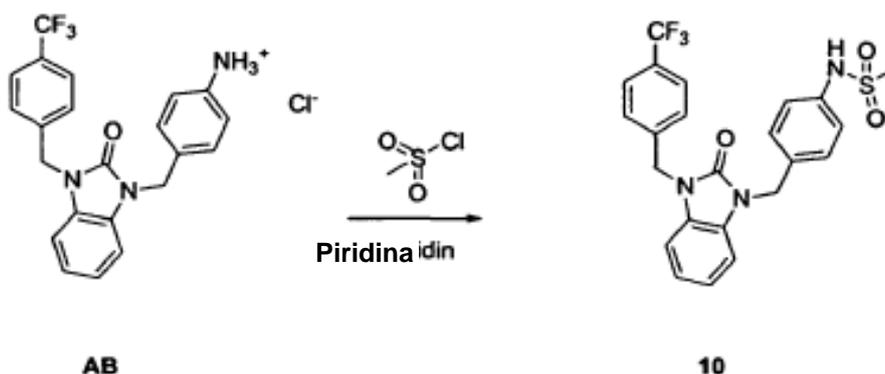
- 5 Una solución del compuesto Y (876 mg, 3 mmol) en DMF abs. (30 ml) se combinó bajo argón con bromuro de 4-nitrobencilo (648 mg, 3 mmol), carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmol) y una punta de espátula de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se calentó a 85°C (temperatura del baño) durante 5 horas bajo agitación. Después de enfriar la carga, ésta se añadió a una mezcla de hielo (150 g) y HCl acuoso 2N (20 ml). La solución se agitó durante 1 hora a TA. El sólido formado se separó mediante una frita y se secó en vacío mediante CaCl₂. El producto deseado se obtuvo del producto crudo mediante recristalización a partir de etanol (20 ml) con un rendimiento de 700 mg (54%) y con un punto de fusión de 134-137°C.

c. Síntesis de cloruro de 4-[2-oxo-3-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidro-benzimidazol-1-ilmetil]fenil]amonio



- 10 Una solución del compuesto AA (590 mg, 1,38 mmol) en metanol (100 ml) se combinó con catalizador de paladio (5% Pd sobre carbono activo, 420 mg) y se hidrogenó durante 30 minutos a TA a una presión de 2 bar. El catalizador se separó a través de un filtro y la solución metanólica obtenida se concentró hasta sequedad. Después de retirar el disolvente se obtuvo el producto crudo, que se disolvió en diclorometano (30 ml). La solución se filtró y el residuo de filtrado se lavó 2 veces con CH₂Cl₂ (10 ml en cada caso). La solución obtenida se combinó con clorotrimetilsilano (0,5 ml, 4 mmol). La solución se agitó durante 5 horas sin exclusión de humedad. El sólido precipitado se separó mediante una frita y a continuación se secó. De este modo se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 572 mg (95%) y con un punto de fusión de 221-225°C.

d. Síntesis de N-(4-[2-oxo-3-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil)metanosulfonamida



- 5 A una suspensión del compuesto AB (700 mg, 1,6 mmol) en dioxano abs. (30 ml) se añadió piridina (0,5 ml, 6,4 mmol). La carga se calentó a ebullición hasta que el clorhidrato quedó completamente disuelto como base libre. La carga se enfrió a aproximadamente 40°C y después la solución clara se combinó durante 5 minutos con cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 2,6 mmol, disuelto en dioxano seco (1 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA. A continuación se retiró el dioxano en vacío. El residuo se combinó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 1:1). El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recristalizó a partir de etanol (7 ml) para obtener el producto deseado con un rendimiento de 150 mg (19%) y con un punto de fusión de 193-197°C.

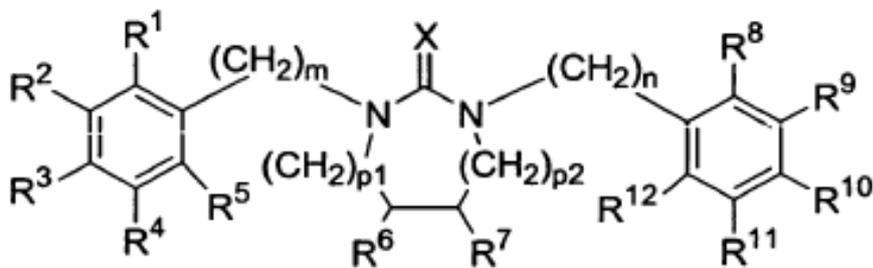
10 Datos farmacológicos

- I. Los derivados de urea cíclicos sustituidos según la invención analizados muestran una excelente afinidad por el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1).

Compuesto según el ejemplo	Valor IC ₅₀ [μM]
4	9,4
5	2,9

REIVINDICACIONES

1. Derivados de urea cíclicos sustituidos de fórmula general I,



donde

5 X representa O, S o N-C≡N;

m es igual a 1 o 2;

n es igual a 1 o 2;

p1 y p2 son, en cada caso independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2 o 3, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0, 1, 2 o 3;

10 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -O-(CH₂)_a-R¹⁸; -O-(CH₂)_b-OR¹⁹; -(CH₂)_c-O-(CH₂)_d-OR²⁰; -(CH₂)_e-O-C(=O)-R²¹; -(CH₂)_f-O-C(=O)-OR²²; -NR²³S(=O)₂R²⁴; -(CH₂)_g-C(=O)-NR²⁵R²⁶; -(CH₂)_h-C(=O)-NH-R²⁷; -S(=O)₂R²⁸; -(CH₂)_i-S(=O)₂-NR²⁹R³⁰; -(CH₂)_k-S(=O)₂-NHR³¹; -(CH₂)_l-NR³²-C(=O)-(CH₂)_q-OR³³; -(CH₂)_r-NH-C(=O)-(CH₂)_s-OR³⁴; -(CH₂)_t-NR³⁵-O-C(=O)-OR³⁶; -(CH₂)_u-NH-O-C(=O)-OR³⁷; -(CH₂)_v-O-S(=O)₂-R³⁸; -(CH₂)_w-NR³⁹-C(=O)-SR⁴⁰; -(CH₂)_y-C(=O)-NH-OR⁴¹; -P(=O)-(OR⁴²)₂; -(CH₂)_z-C(=S)-NR⁴³R⁴⁴; -(CH₂)_{aa}-C(=S)-NH-R⁴⁵; -(CH₂)_{bb}-NR⁴⁶-C(=O)-R⁴⁷; -(CH₂)_{cc}-NH-C(=O)-R⁴⁸; o -NH-C(=NH)-NH₂; donde a, b, c, d, q y s son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5; e, f, g, h, j, k, l, r, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb y cc son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e i es igual a 1 o 2; un grupo alifático (C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, que en caso dado puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃; o un grupo arilo de 6 o 10 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar unido a través de un grupo alquileo(C₁₋₅) lineal o ramificado, dado el caso sustituido; o dos grupos adyacentes seleccionados de entre R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan conjuntamente un grupo metilendioxi(-O-CH₂-O); con la condición de que al menos uno de los grupos R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² represente -NR²³S(=O)₂R²⁴;

R⁶ y R⁷ representan en cada caso hidrógeno; o R⁶ y R⁷, junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;

30 R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁴⁸ representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃; un grupos cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;

40 R¹⁸ representa un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 miembros saturado o insaturado, dado el caso sustituido; o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;

R²³ representa un grupo hidrógeno; o un grupo alifático(C₁₋₁₀) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃;

45 y

5 R^{24} representa un grupo alifático (C_{1-10}) lineal o ramificado, saturado o insaturado, en caso dado sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C_{1-5})), -S(alquilo(C_{1-5})), -NH(alquilo(C_{1-5})), -N(alquilo(C_{1-5}))(alquilo(C_{1-5})); o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 14 miembros, dado el caso sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico saturado o insaturado, dado el caso sustituido;

10 pudiendo los grupos cicloalifáticos anteriormente mencionados estar sustituidos en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C_{1-5}), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C_{1-5}), -alquilo(C_{1-5}), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C_{1-5}), -NH-alquilo(C_{1-5}), -N(alquilo(C_{1-5}))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo,

15 pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C_{1-5}), -O-alquilo(C_{1-5}), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

20 pudiendo los grupos cicloalifáticos anteriormente mencionados presentar en cada caso opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

25 pudiendo el grupo alquilen(C_{1-5}) arriba mencionado estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN y NO₂;

30 pudiendo los anillos de los sistemas mono- o policíclicos arriba mencionados estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C_{1-5}), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C_{1-5}), -alquilo(C_{1-5}), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C_{1-5}), -NH-alquilo(C_{1-5}), -N(alquilo(C_{1-5}))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso

35 la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C_{1-5}), -O-alquilo(C_{1-5}), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

40 y donde los anillos de los sistemas de anillo mono- o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 o 7 miembros y pueden presentar en cada caso opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre;

45 y donde los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C_{1-5}), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C_{1-5}), -alquilo(C_{1-5}), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C_{1-5}), -NH-alquilo(C_{1-5}), -N(alquilo(C_{1-5}))₂, -NH-C(=O)-O-alquilo(C_{1-5}), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C_{1-5}), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo(C_{1-5}), -C(=O)-N(alquilo(C_{1-5}))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C_{1-5}), -O-alquilo(C_{1-5}), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo;

y

45 donde los grupos heteroarilo arriba mencionados presentan en cada caso 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre, como miembros del anillo;

50 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque

55 R^1 , R^2 , R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -SF₅; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -C(=O)-NH₂; -S(=O)₂-NH₂; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -O-(CH₂)_a-R¹⁸; -O-(CH₂)_b-OR¹⁹; -(CH₂)_c-O-(CH₂)_d-OR²⁰; -(CH₂)_e-O-C(=O)-R²¹; -(CH₂)_f-O-C(=O)-OR²²; -NR²³S(=O)₂R²⁴; -(CH₂)_g-C(=O)-NR²⁵R²⁶; -(CH₂)_h-C(=O)-NH-R²⁷; -S(=O)₂R²⁸; -(CH₂)_i-S(=O)₂-NR²⁹R³⁰; -(CH₂)_k-S(=O)₂-NHR³¹; -(CH₂)_l-NR³²-C(=O)-(CH₂)_q-OR³³; -(CH₂)_r-NH-C(=O)-(CH₂)_s-OR³⁴; -(CH₂)_t-NR³⁵-O-C(=O)-OR³⁶; -(CH₂)_u-NH-O-C(=O)-OR³⁷; -(CH₂)_v-O-S(=O)₂-R³¹; -(CH₂)_w-NR³⁹-C(=O)-SR⁴⁰; -(CH₂)_y-C(=O)-NH-OR⁴¹; -P(=O)-(OR⁴²)₂; -(CH₂)_z-

$C(=S)-NR^{43}R^{44}$; $-(CH_2)_{aa}-C(=S)-NH-R^{45}$; $-(CH_2)_{bb}-NR^{46}-C(=O)-R^{47}$; $-(CH_2)_{cc}-NH-C(=O)-R^{48}$; o $-NH-C(=NH)-NH_2$; donde a, b, c, d, q y s son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5; e, f, g, h, j, k, l, r, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb y cc son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e i es igual a 1 o 2;

- 5 un grupo seleccionado de entre metilo, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2-SF_3$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, etilo, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, n-propilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF(CF_3)_2$, isopropilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-SF_3$, $-CH_2-CH_2-O-CF_3$, $-CH(CH_3)(O-CH_3)$, $-CH(CH_3)(S-CH_3)$, n-butilo, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenil y 4-pentenilo;
- 10
- 15 o un grupo arilo seleccionado de entre fenilo y naftilo, pudiendo estar sustituido el grupo arilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, metilo, etilo, $-CF_3$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, $-SF_5$, $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$, $-N(H)(CH_3)$ y $-N(H)(C_2H_5)$;

y

- 20 R^3 representa F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-NR^{13}R^{14}$; $-NH-R^{15}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-O-(CH_2)_a-R^{18}$, $-O-(CH_2)_b-OR^{19}$ o $-NR^{23}S(=O)_2R^{24}$; donde a y b son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5;

- 25 o un grupo seleccionado de entre metilo, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2-SF_3$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, etilo, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, n-propilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF(CF_3)_2$, isopropilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-SF_3$, $-CH_2-CH_2-O-CF_3$, $-CH(CH_3)(O-CH_3)$, $-CH(CH_3)(S-CH_3)$, n-butilo, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque

- 35 R^1 , R^2 , R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; $-NO_2$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-NR^{13}R^{14}$; $-NH-R^{15}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-NR^{23}S(=O)_2R^{24}$; o un grupo seleccionado de entre metilo, $-CF_3$, etilo, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo; y

R^3 representa F; Cl; Br; I; $-OR^{16}$; $-NR^{23}S(=O)_2R^{24}$; o un grupo seleccionado de entre $-SF_5$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2-CF_3$, $-CF(CF_3)_2$, isopropilo, $-CH(CH_3)(O-CH_3)$, $-CH(CH_3)(S-CH_3)$, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque

- 40 R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; $-SF_5$; $-NO_2$; $-NH_2$; $-OH$; $-SH$; $-C(=O)-NH_2$; $-S(=O)_2-NH_2$; $-NR^{13}R^{14}$; $-NH-R^{15}$; $-OR^{16}$; $-SR^{17}$; $-O-(CH_2)_a-R^{18}$; $-O-(CH_2)_b-OR^{19}$; $-(CH_2)_c-O-(CH_2)_d-OR^{20}$; $-(CH_2)_e-O-C(=O)-R^{21}$; $-(CH_2)_f-O-C(=O)-OR^{22}$; $-NR^{23}S(=O)_2R^{24}$; $-(CH_2)_g-C(=O)-NR^{25}R^{26}$; $-(CH_2)_h-C(=O)-NH-R^{27}$; $-S(=O)_iR^{28}$; $-(CH_2)_j-S(=O)_2-NR^{29}R^{30}$; $-(CH_2)_k-S(=O)_2-NHR^{31}$; $-(CH_2)_l-NR^{32}-C(=O)-(CH_2)_a-OR^{33}$; $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(CH_2)_n-OR^{34}$; $-(CH_2)_t-NR^{35}-O-C(=O)-OR^{35}$; $-(CH_2)_u-NH-O-C(=O)-OR^{37}$; $-(CH_2)_v-O-S(=O)_2-R^{38}$; $-(CH_2)_w-NR^{39}-C(=O)-SR^{40}$; $-(CH_2)_y-C(=O)-NH-OR^{41}$; $-P(=O)-(OR^{42})_2$; $-(CH_2)_z-C(=S)-NR^{43}R^{44}$; $-(CH_2)_{aa}-C(=S)-NH-R^{45}$; $-(CH_2)_{bb}-NR^{46}-C(=O)-R^{47}$; $-(CH_2)_{cc}-NH-C(=O)-R^{48}$; o $NH-C(=NH)-NH_2$; donde a, b, c, d, q y s son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 1, 2, 3, 4 o 5; e, f, g, h, j, k, l, r, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb y cc son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, e i es igual a 1 o 2;

- 50 un grupo seleccionado de entre metilo, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CF_3$, $-CH_2-SF_3$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, etilo, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CH_2-CN$, n-propilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SH$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF(CF_3)_2$, isopropilo, $-CH_2-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-SF_3$, $-CH_2-CH_2-O-CF_3$, $-CH(CH_3)(O-CH_3)$, $-CH(CH_3)(S-CH_3)$, n-butilo,

-CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo;

5 o un grupo arilo seleccionado de entre fenilo y naftilo, pudiendo estar sustituido el grupo arilo en cada caso con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃) y -N(H)(C₂H₅); y

R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴.

5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque

10 R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; Br; I; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, etilo, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo; y

R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴.

15 6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el grupo R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴ y los grupos R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² representan en cada caso H.

7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque

20 R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁴⁸ representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂-CN, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CF₃, -CH₂-SF₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), etilo, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-CH₂-SH, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)(C₂H₅), -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH₂-CH₂-CH₂-CN, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-SF₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), n-butilo, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CN, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo, n-hexilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbuten-2-ilo, 1,1,2-trifluoro-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenil y 4-pentenilo; un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo estar sustituido el grupo (hetero)cicloalifático en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, oxo (=O), -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃), -N(H)(C₂H₅), -NO₂, -SCF₃, -C(=O)-OH, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo; o un grupo seleccionado de entre fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar sustituido el grupo en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-fenilo, -O-bencilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃) y -N(H)(C₂H₅).

45 8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque R¹⁸ representa un grupo (hetero)cicloalifático seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo, pudiendo estar sustituido el grupo (hetero)cicloalifático en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -NH₂, -O-CF₃, -SH, -O-CH₃, -O-C₂H₅, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, oxo (=O), -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃), -N(H)(C₂H₅), -NO₂, -SCF₃, -C(=O)-OH, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo; o un grupo seleccionado de entre fenilo, naftilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, triazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo e isoquinolinilo, pudiendo estar sustituido el grupo en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-

CF₃, -SF₅, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-fenilo, -O-bencilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(H)(CH₃), -N(H)(C₂H₅) y -NH-C(=O)-O-CH₃.

- 5 **9.** Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque R²³ representa un grupo hidrógeno; o un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo.
- 10.** Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque R²⁴ representa un grupo seleccionado de entre metilo, -CH₂-CN, etilo, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo.
- 10 **11.** Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque p1 y p2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0 o 1.
- 12.** Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque
- X representa O, S o N-C≡N;
- m es igual a 1;
- n es igual a 1;
- 15 p1 y p2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0 o 1;
- R¹, R², R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F; Cl; I; Br; -NO₂; -NH₂; -OH; -SH; -NR¹³R¹⁴; -NH-R¹⁵; -OR¹⁶; -SR¹⁷; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre metilo, -CF₃, etilo, -CH₂-CF₃, -C₂F₅, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-pentilo;
- 20 R³ representa F; Cl; Br; I; -OR¹⁶; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre -SF₅, -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CF₃, -CF(CF₃)₂, isopropilo, -CH(CH₃)(O-CH₃), -CH(CH₃)(S-CH₃), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;
- R⁶ y R⁷ representan en cada caso un grupo hidrógeno o R⁶ y R⁷, junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;
- R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;
- 25 R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre -CF₃, -C₂F₅, -CH₂-CF₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo; o un grupo seleccionado de entre fenilo, tiofenilo, furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituido el grupo en cada caso opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, -CF₃, -O-CF₃, -S-CF₃, -SF₅, -O-CH₃ y -O-C₂H₅;
- 30 R²³ representa un grupo hidrógeno; y
- R²⁴ representa un grupo seleccionado de entre metilo, -CH₂-CN, etilo, -CH₂-CH₂-CN, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo;
- 35 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.
- 13.** Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque
- 40 X representa O, S o N-C≡N;
- m es igual a 1;
- n es igual a 1;
- p1 y p2 son en cada caso, independientemente entre sí, iguales a 0 o 1, siendo la suma de p1 y p2 igual a 0 o 1;
- 45 R¹, R², R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² representan H en cada caso;
- R³ representa -OR¹⁶; -NR²³S(=O)₂R²⁴; o un grupo seleccionado de entre -CF₃, isopropilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo;

R⁶ y R⁷ representan en cada caso un grupo hidrógeno o R⁶ y R⁷, junto con el puente -C-C que los une, forman un grupo fenileno no sustituido;

R¹⁰ representa -NR²³S(=O)₂R²⁴;

R¹⁶ representa un grupo seleccionado de entre -CF₃, -C₂F₅ y -CH₂-CF₃;

5 R²³ representa un grupo hidrógeno; y

R²⁴ representa un grupo seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo;

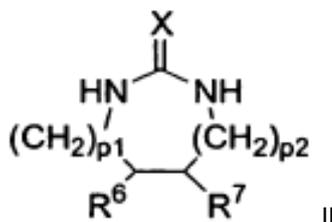
10 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

14. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, seleccionados de entre el grupo consistente en

- 1) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxoimidazolidin-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 15 2) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 3) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-tioxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 4) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxoimidazolidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 5) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-tetrahidropirimidin-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 6) N-[4-[3-(4-terc-butilbencil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 20 7) N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida,
- 8) N-[4-[3-(4-trifluorometoxibencil)-2-tioxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida,
- 9) N-[4-[3-(4-metanosulfonilaminobencil)-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]metanosulfonamida y
- 10) N-[4-[2-oxo-3-(4-trifluorometilbencil)-2,3-dihidrobencimidazol-1-ilmetil]fenil]-metanosulfonamida;

25 opcionalmente en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

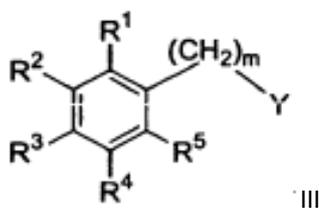
15. Procedimiento para la preparación de derivados de urea cíclicos sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general II,



donde R⁶, R⁷, X, p1 y p2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14,

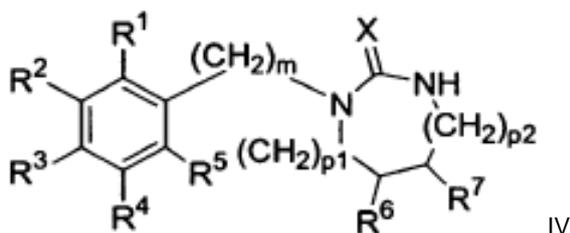
30 se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula

35 general III,



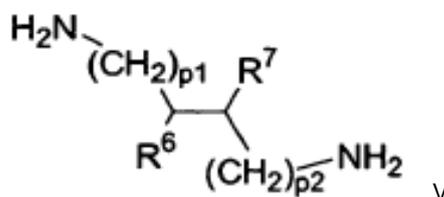
donde R^1 a R^5 y m tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de bromo o cloro,

5 para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV,



donde R^1 a R^7 , X , p_1 , p_2 y m tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

o al menos un compuesto de fórmula general V,

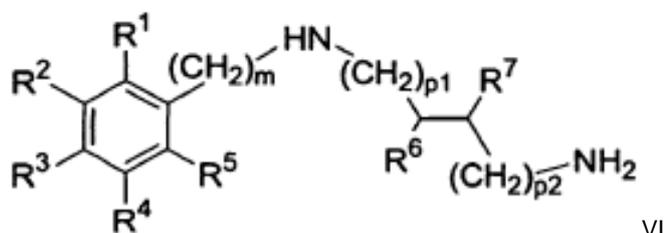


10

donde R^6 , R^7 , p_1 y p_2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14,

se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general III para obtener al menos un compuesto de fórmula general VI,

15



donde R^1 a R^7 , m , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado,

y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

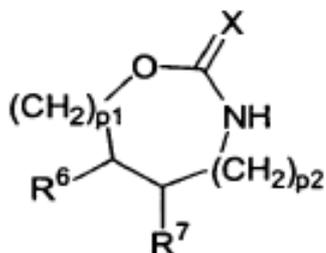
20

y al menos un compuesto de fórmula general VI se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una base seleccionada de entre piridina, trietilamina y diisopropiletilamina, con al menos un compuesto de fórmula general Z-C(=X)-Z, en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y Z representa en cada caso un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

25

o

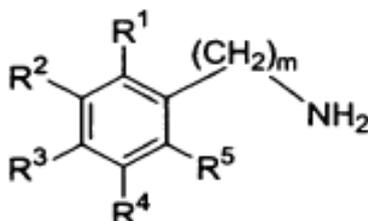
al menos un compuesto de fórmula general VII,



VII

donde R⁶, R⁷, X, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado,

5 se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula general VIII,

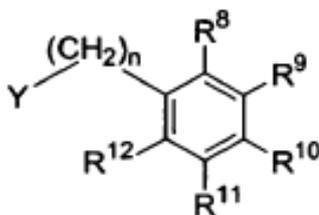


VIII

donde R¹ a R⁵ y m tienen el significado arriba indicado,

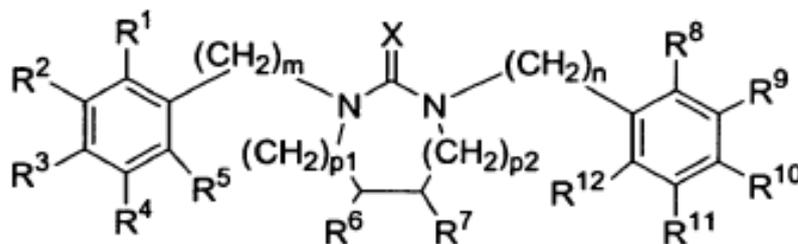
para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

10 y al menos un compuesto de fórmula general IV se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al
15 menos un compuesto de fórmula general IX,



IX

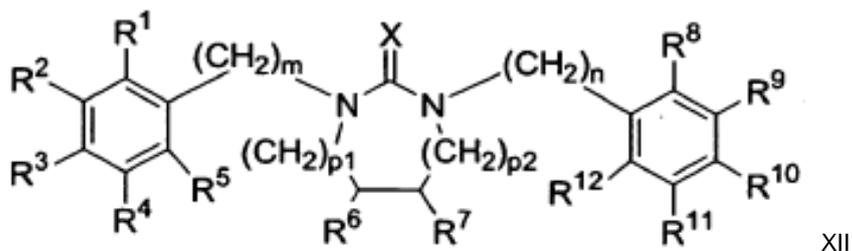
20 donde R⁸ a R¹² y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R⁸ a R¹² represente un grupo -N(PG)₂, siendo PG en cada caso un grupo protector, o dos grupos PG, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forma un grupo protector cíclico, preferentemente junto con el átomo de nitrógeno que los une forma un grupo ftalimida, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XI,



XI

donde R^1 a R^{12} , X , m , n , $p1$ y $p2$ tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$, teniendo PG el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

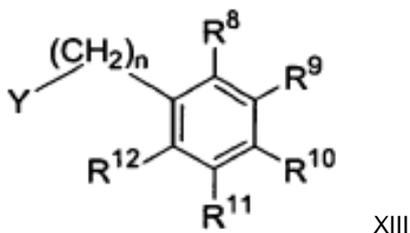
5 y al menos un compuesto de fórmula general XI se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de dimetilamina, o en presencia de al menos un ácido, o en presencia de hidrazina y/o fenilhidrazina, o en presencia de al menos un borohidruro de metal alcalino, preferentemente en presencia de borohidruro de sodio, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XII,



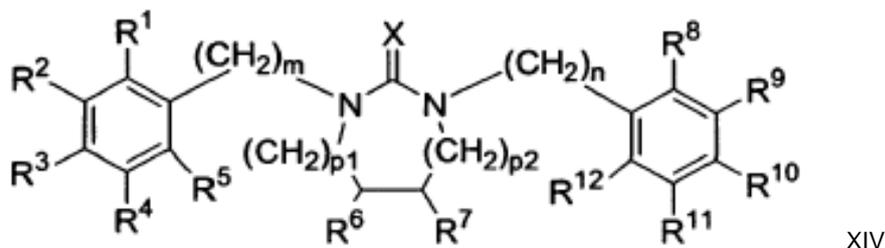
10 donde R^1 a R^{12} , X , m , n , $p1$ y $p2$ tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

o

15 al menos un compuesto de fórmula general IV se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XIII,



25 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NO_2$, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XIV,

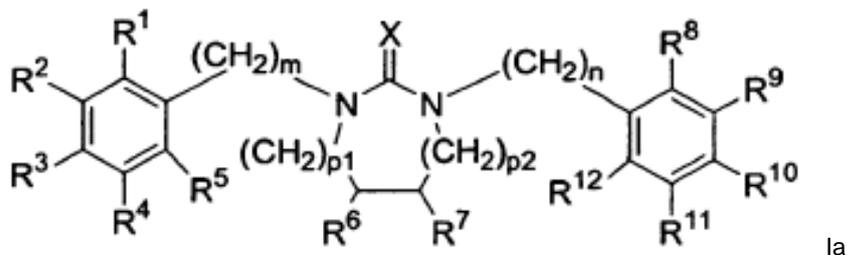


donde R^1 a R^{12} , X , m , n , $p1$ y $p2$ tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

30 y al menos un compuesto de fórmula general XIV se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de hidrógeno y en presencia de un catalizador, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XII, donde R^1 a R^{12} , X , m , n , $p1$ y $p2$ tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al

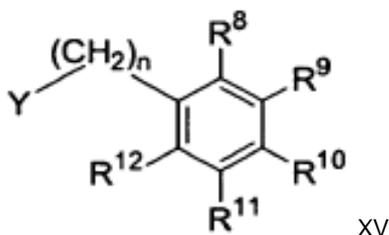
menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

5 y al menos un compuesto de fórmula general XII se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{24}-S(=O)_2-Z$, donde R^{24} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia,



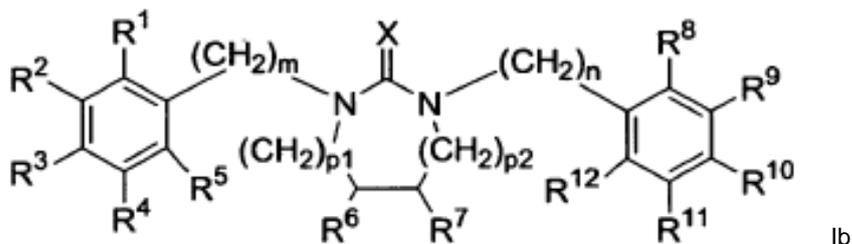
10 donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

15 o al menos un compuesto de fórmula general IV se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XV,



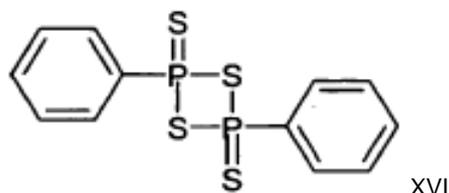
20 donde R^2 a R^{12} y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{24} el significado arriba indicado, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

25 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ia se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{23}-Z$, en la que R^{23} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 a excepción de hidrógeno, y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,



30 donde R^1 a R^{12} , X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ib, donde R^1 a R^{12} , m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de oxígeno, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-$

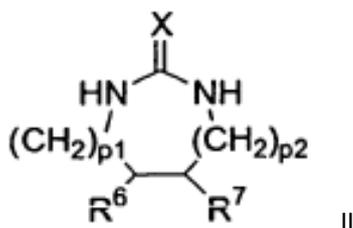
$S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula general XVI,



5 donde los grupos fenilo están sustituidos en cada caso con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un fenoxi o un metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib, donde R^1 a R^{12} , m, n y p tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de azufre, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2-R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

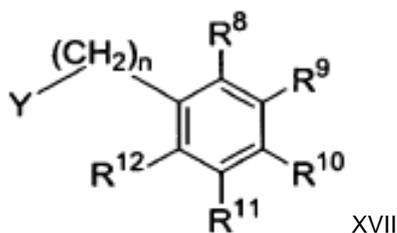
10

16. Procedimiento para la preparación de derivados de urea cíclicos sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general II,



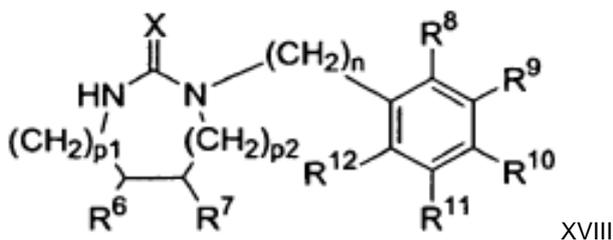
15 donde R^6 , R^7 , X, p_1 y p_2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XVII,

20



25

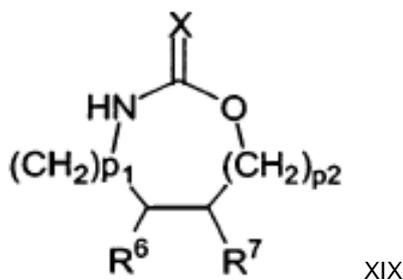
donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$, siendo PG en cada caso un grupo protector, o dos grupos PG, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un grupo protector cíclico, preferentemente junto con el átomo de nitrógeno que los une forman un grupo ftalimida, o al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} representa un grupo $-NO_2$, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XVIII,



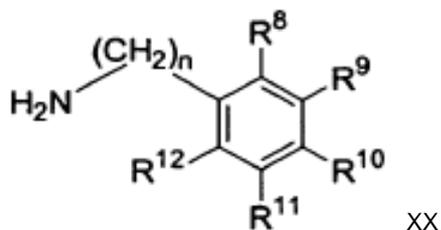
donde R^6 a R^{12} , p_1 , p_2 y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$ o un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

o

5 al menos un compuesto de fórmula general XIX,



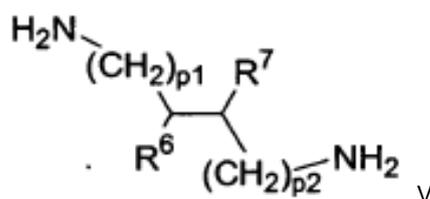
donde R^6 , R^7 , X , p_1 y p_2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula general XX,



10 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$, siendo PG en cada caso un grupo protector, o dos grupos PG, junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un grupo protector cíclico, preferentemente junto con el átomo de nitrógeno que los une forman un grupo ftalimida, o al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} representa un grupo $-NO_2$, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XVIII, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

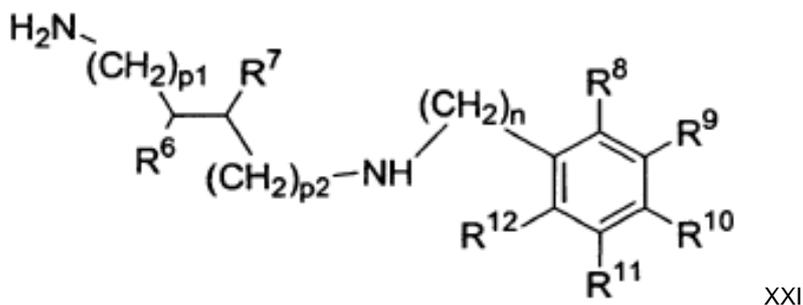
15

o al menos un compuesto de fórmula general V,



20 donde R^6 , R^7 , p_1 y p_2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general XVII para obtener al menos un compuesto de fórmula general XXI,

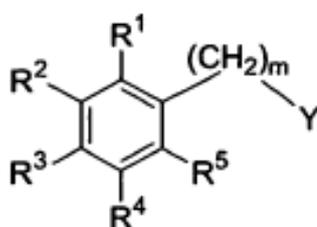
20



donde R^6 a R^{12} , p_1 , p_2 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$ o un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

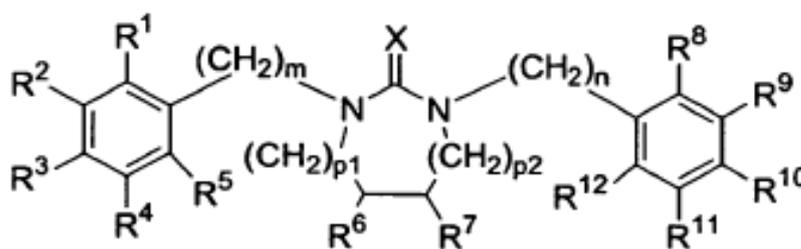
5 y al menos un compuesto de fórmula general XXI se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general $Z-C(=X)-Z$, en la que X representa un átomo de oxígeno o de azufre y Z representa en cada caso un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XVIII, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

10 y al menos un compuesto de fórmula general XVIII se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general III,



III

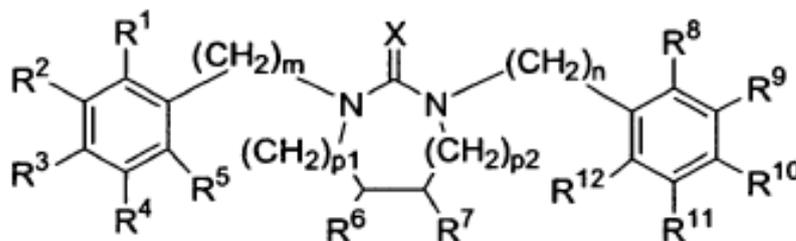
15 donde R^1 a R^5 y m tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o de bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XXII,



XXII

20 donde R^1 a R^{12} , X , m , n , p_1 y p_2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-N(PG)_2$ o un grupo $-NO_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

25 y al menos un compuesto de fórmula general XXII se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de dimetilamina, o en presencia de al menos un ácido, o en presencia de hidrazina y/o fenilhidrazina, o en presencia de al menos un borohidruro de metal alcalino, preferentemente en presencia de borohidruro de sodio, o en presencia de hidrógeno y un catalizador, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XII,

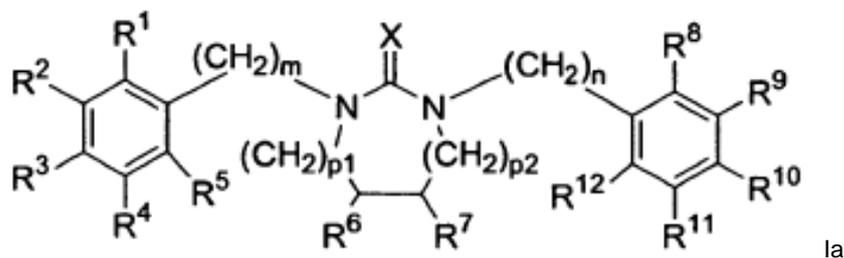


XII

30 donde R^1 a R^{12} , X , m , n , p_1 y p_2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NH_2$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla;

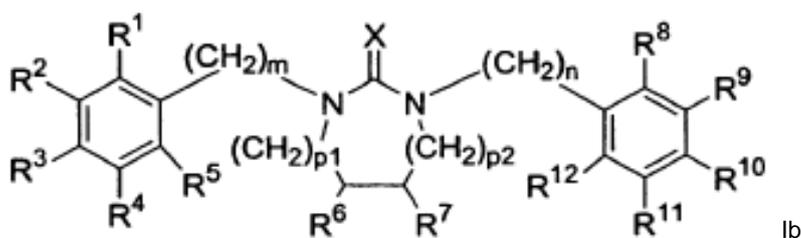
y al menos un compuesto de fórmula general XII se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{24}-S(=O)_2-Z$, en

la que R²⁴ tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ia,



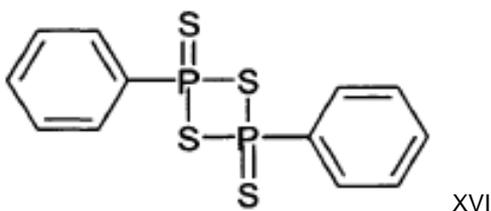
5 donde R¹ a R¹², X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R⁸ a R¹² represente un grupo -NH-S(=O)₂R²⁴, teniendo R²⁴ el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

10 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ia se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general R²³-Z, en la que R²³ tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 a excepción de hidrógeno, y Z representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,



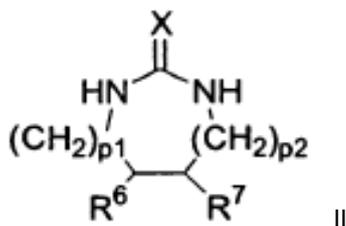
15 donde R¹ a R¹², X, m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R⁸ a R¹² represente un grupo -NR²³-S(=O)₂R²⁴, teniendo R²³ y R²⁴ el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

20 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ib, en la que R¹ a R¹², m, n, p1 y p2 tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de oxígeno, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R⁸ a R¹² represente un grupo -NR²³-S(=O)₂R²⁴, teniendo R²³ y R²⁴ el significado arriba indicado, se somete a reacción, en un medio de reacción, con al menos un compuesto de fórmula general XVI,

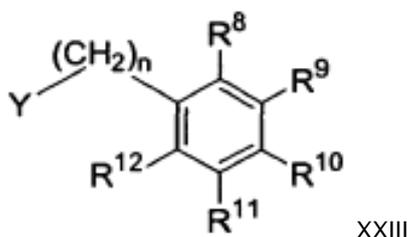


25 estando sustituidos los grupos fenilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un fenoxi o un metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib, en la que R¹ a R¹², m, n y p tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de azufre, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R⁸ a R¹² represente un grupo -NR²³-S(=O)₂-R²⁴, teniendo R²³ y R²⁴ el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

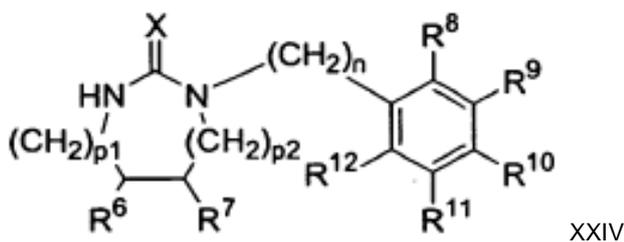
17. Procedimiento para la preparación de derivados de urea cíclicos sustituidos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general II,



5 donde R^6 , R^7 , X , p_1 y p_2 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general XXIII

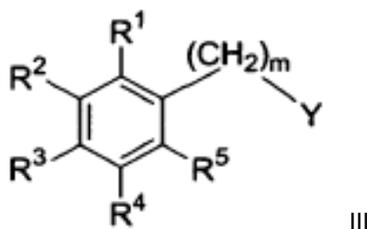


10 donde R^8 a R^{12} y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, e Y representa un grupo saliente, preferentemente un átomo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general XXIV,

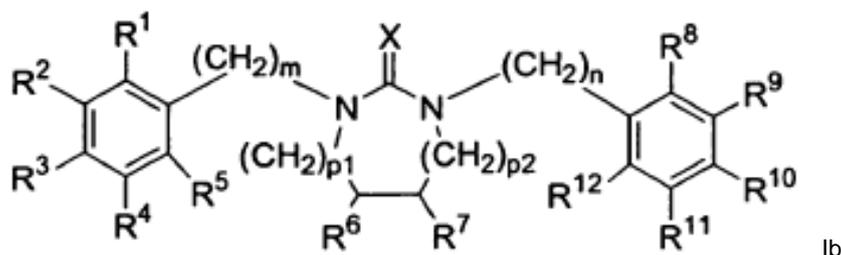


15 donde R^6 a R^{12} , p_1 , p_2 y n tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

20 y al menos un compuesto de fórmula general XXIV se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal hidruro metálico, de forma especialmente preferente en presencia de hidruro de potasio y/o de sodio, o en presencia de al menos una sal carbonato de metal alcalino, preferentemente en presencia de carbonato de potasio y/o de sodio, y al menos un yoduro de metal alcalino, preferentemente yoduro de potasio y/o de sodio, con al menos un compuesto de fórmula general III,

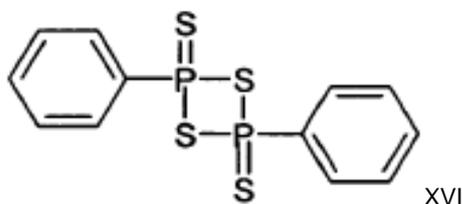


25 donde R^1 a R^5 y m tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 e Y representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro o bromo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib,



donde R^1 a R^{12} , X , m , n , $p1$ y $p2$ tienen el significado arriba indicado, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla,

- 5 y en caso dado al menos un compuesto de fórmula general Ib, en la que R^1 a R^{12} , m , n , $p1$ y $p2$ tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de oxígeno, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, se somete a reacción en un medio de reacción con al menos un compuesto de fórmula general XVI,



- 10 estando sustituidos los grupos fenilo en cada caso con 1 o 2 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en metoxi, fenoxi, Cl, metilo y Br, preferentemente en cada caso con un fenoxi o un metoxi, de forma especialmente preferente en cada caso con un metoxi en posición para, o con pentasulfuro de fósforo, para obtener al menos un compuesto de fórmula general Ib, en la que R^1 a R^{12} , m , n y p tienen el significado arriba indicado y X representa un átomo de azufre, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^8 a R^{12} represente un grupo $-NR^{23}-S(=O)_2R^{24}$, teniendo R^{23} y R^{24} el significado arriba indicado, y en caso dado este compuesto se purifica y/o se aísla.

18. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 y en caso dado también uno o más adyuvantes fisiológicamente compatibles.
19. Medicamento según la reivindicación 18 para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgias; migrañas; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.
20. Utilización de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo

- 5 consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgias; migrañas; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; 10 irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente inflamaciones intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; 15 drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en 20 capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil (DA-5018).
21. Utilización según la reivindicación 20 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.