

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 105**

51 Int. Cl.:

C07C 233/87 (2006.01)

C07C 237/12 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 317/52 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07802709 .1**

96 Fecha de presentación: **20.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2069286**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Inhibidores de GlyT-1**

30 Prioridad:

30.08.2006 EP 06119758

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**JOLIDON, SYNESE;
NARQUIZIAN, ROBERT y
PINARD, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

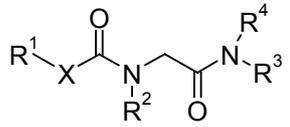
ES 2 392 105 T3

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

Inhibidores de GlyT-1

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



en la que

- R¹ es arilo o heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ciano, amino, di-(alquilo inferior)-amino o morfolinilo;
- 10 R² es alquilo inferior, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo o -(CH₂)_n-cicloalquilo, dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, ciano y alcoxi inferior;
- R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
- 15 R⁴ es arilo o heteroarilo, de los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior;
- X es un enlace;
- nes el número 0, 1 ó 2;
- 20 o a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, con la excepción de:
- 4-metoxi-N-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-N-fenil-benzamida,
4-cloro-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,
N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,
4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,
25 N-[2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-2-oxoetil]-N-[(2-fluorfenil)metil]-bencenoacetamida,
4-cloro-N-fenil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida y N-metil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida.

Estos compuestos se han descrito en: *Organic and Bio-Organic Chemistry* 7, 909-13, 1972, en un proceso de ciclación de α-acilamino-ácidos.

30 C.W. Linsley describe en *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6,1893-96 a sumario de estructuras de sacrosina - y no-sacrosina conocidas derivados de inhibidores de GlyT1, que son diferentes de los compuestos del presente invento.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

Se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1) y que tienen buena selectividad como inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

40 La esquizofrenia es una enfermedad neurológica devastadora y progresiva, caracterizada por síntomas positivos episódicos, tales como delirios, alucinaciones, trastornos mentales y psicosis y síntomas negativos persistentes, por ejemplo afecto plano, trastornos de atención y retiro de la vida social y trastornos cognitivos (Lewis, D.A. y Lieberman, J.A., *Neuron* 28, 325-33, 2000). Durante décadas, la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha conducido a acciones terapéuticas que incluyen el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg, R.J. y Aubrey, K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets* 5(4), 507-518, 2001; Nakazato, A. y Okuyama, S. y col., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10(1), 75-98, 2000). Esta estrategia farmacológica apenas aborda los síntomas negativos y cognitivos, que son la mejor predicción del resultado funcional (Sharma, T., *Br. J. Psychiatry* 174 (supl. 28), 44-51, 1999).

50 A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia basándose en la acción psicomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato debido a compuestos del tipo fenciclidina (PCP) y agentes afines (cetamina), que son antagonistas de receptores de NMDA no competitivos. De modo interesante se observa en voluntarios sanos que la acción psicomimética inducida por la PCP incorpora los síntomas positivos y negativos, así como la disfunción cognitiva, de modo que se parece mucho a la esquizofrenia de los pacientes (Javitt, D.C. y col., *Biol. Psychiatry* 45, 668-679, 1999). Además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan anomalías de comportamiento similares a las observadas en modelos de esquizofrenia inducidos farmacológicamente, confirmando al modelo en el que la actividad reducida del receptor de NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn, A.R. y col., *Cell* 98, 427-236, 1999).

La neurotransmisión del glutamato, en particular la actividad de receptor de NMDA, desempeña un papel crucial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria, de modo que los receptores de NMDA parece que sirven como palanca gradual para abrir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb, D.O., *The organization of behavior*, Wiley, NY, 1949; Bliss, T.V. y Collingridge, G.L., *Nature* 361, 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de la NMDA presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior para el aprendizaje y la memoria (Tang, J.P. y col., *Nature* 401, 63-69, 1999).

Por lo tanto, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, cabría suponer que la mejora de la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor de NMDA, producirá efectos no solo antipsicóticos, sino también de mejora cognitiva.

Se sabe que el aminoácido glicina tiene por lo menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibitor, fijando los receptores de glicina sensibles a la estricnina e influyen en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial del glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). El glutamato se libera de un modo dependiente de la actividad en los terminales sinápticos, mientras que la glicina está aparentemente presente en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Una de las vías más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Los transportadores neurotransmisores, cuando se eliminan los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su vida útil extracelular y, de este modo, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov, R.R. y col., *Trends in Pharm. Sci.* 23(8), 367-373, 2002).

Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo del sodio y del cloruro de neurotransmisores transportadores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y en el mantenimiento de una baja concentración extracelular de glicina por reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y envolviendo procesos gliales finos.

Se han clonado dos genes distintos de transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que permiten obtener transportadores con una homología del ~50 % en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen de un empalme alternativo y del uso de un promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de tales isoformas en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también un cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) en cerebros de roedores. Se sabe que el GlyT-1 está ubicado en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en zonas exteriores a los mismos, en las que se postula que intervienen en la modulación de la función del receptor del NMDA (López-Corcua, B. y col., *Mol. Mem. Biol.* 18, 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad de los receptores de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores del NMDA sináptico inhibiendo el transportador de la GlyT-1 (Bergereon, R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 15730-15734, 1998; Chen, L. y col., *J. Neurophysiol.*, 89 (2), 691-703, 2003).

Los inhibidores de transportadores de glicina son idóneos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer, R.E. y Miller, D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents* 11 (4), 563-572, 2001), los trastornos del ánimo psicótico, por ejemplo los trastornos depresivos graves, los trastornos de ánimo asociados con trastornos psicóticos, por ejemplo la manía o depresión aguda asociada con trastornos bipolares y los trastornos de ánimo asociados con la esquizofrenia, (Pralong, E.T. y col., *Prog. Neurobiol.* 67, 173-202, 2002), los trastornos autistas (Carlsson, M.L., *J. Neural. Transm.* 105, 525-535, 1998), los trastornos cognitivos, tales como demencias, incluida la demencia resultante de la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en animales mamíferos, incluidos los humanos, los trastornos por déficit de atención y el dolor (Armer, R.E. y Miller, D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents* 11 (4), 563-572, 2001).

Por consiguiente, una mayor activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 conduce a agentes que pueden tratar la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades, en las que están alterados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula general I propiamente dichos, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores del NMDA mediante la inhibición del Glyt-1, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto según con la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I para el control o prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que están alterados los procesos cognitivos, tales como los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Además, la invención abarca todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 - 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" indica un anillo saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "arilo" indica un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente, que tiene uno o más anillos fusionados, de los cuales por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo o naftilo.

El término "heteroarilo, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática" indica un resto hidrocarburo cíclico aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, por ejemplo el piridilo, quinoxalino, dihidrobenzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo o isotiazolilo.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, por ejemplo los restos siguientes: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$.

El término "alcoxi inferior" indica un resto alquilo, dicho resto alquilo inferior tiene el significado definido antes, pero está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno ya definido antes.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

Los compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención son aquellos, en los que R^1 y R^4 son, ambos, arilo monosustituido, con preferencia fenilo sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-metoxi-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-(3-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida o
 4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida.

Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R^1 y R^4 son, ambos, arilo monosustituido, en los que R^1 es con preferencia fenilo sustituido metoxi y R^4 es con preferencia fenilo sustituido por halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-4-metoxi-benzamida o
 N-(3-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención aquellos, en los que R^1 es heteroarilo, con preferencia benzotiofenilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

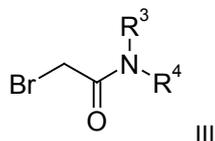
(2-cloro-bencil)-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 (2-cloro-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 (3,5-difluor-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(2,6-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(2,3-difluor-bencil)-amida benzo[b]tiofeno-2-carboxílico o
 [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(3,5-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención aquellos, en los que R^1 y R^4 son arilo monosustituido, con preferencia fenilo sustituido por halógeno para R^1 y fenilo sustituido por CF_3 para R^4 , por ejemplo el compuesto siguiente:

N-(2-cloro-bencil)-4-fluor-N-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en

a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



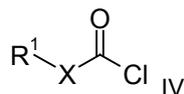
5

con un compuesto de la fórmula



y con un compuesto de la fórmula

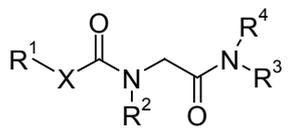
10



en presencia de N-etildiisopropilamina

15

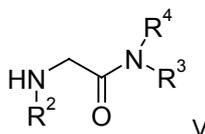
para obtener un compuesto de la fórmula



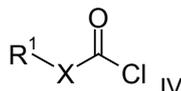
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

20

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



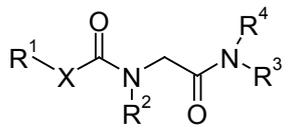
con un compuesto de la fórmula



en presencia de trietilamina

25

para obtener un compuesto de la fórmula



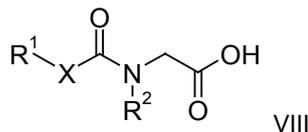
en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

30

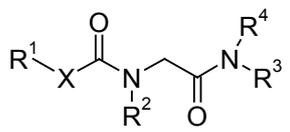
c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

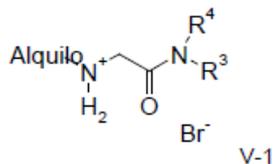


para obtener un compuesto de la fórmula

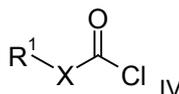


en presencia de N-etildiisopropilamina y HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio],
 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

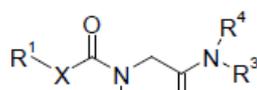
5 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula



10 Alquilo O

en presencia de trietilamina,

15 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

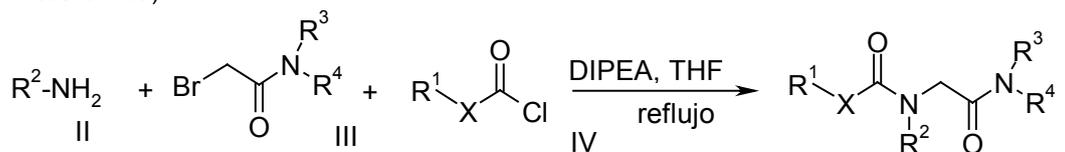
Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con un equivalente estequiométrico de una base idónea, por ejemplo el hidróxido sódico o potásico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico o el amoníaco.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a las variantes de A a E del proceso, con arreglo a los siguientes esquemas y con arreglo a los ejemplos de trabajo 1 - 128. El ejemplo 118 no está abarcado por el presente alcance de la fórmula I.

25 Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos conocidos.

Procedimiento A

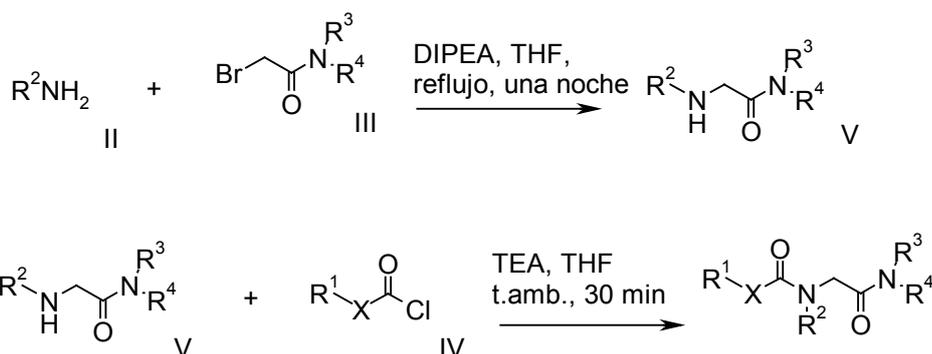
30 Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 34 (N-fenil-N-(p-tolilcarbamoil-metil)-6-trifluormetil-nicotinamida).



35 A un compuesto de la fórmula III, por ejemplo la 2-bromo-N-(4-metil-fenil)-acetamida en THF, se le añade un compuesto de la fórmula II, por ejemplo la anilina, y N-etildiisopropilamina y un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo cloruro de 6-trifluormetil-nicotinoilo y se agita la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche. Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por métodos convencionales.

Procedimiento B

Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 30: N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-3-trifluormetil-benzamida.



Paso 1: Compuesto de la fórmula V

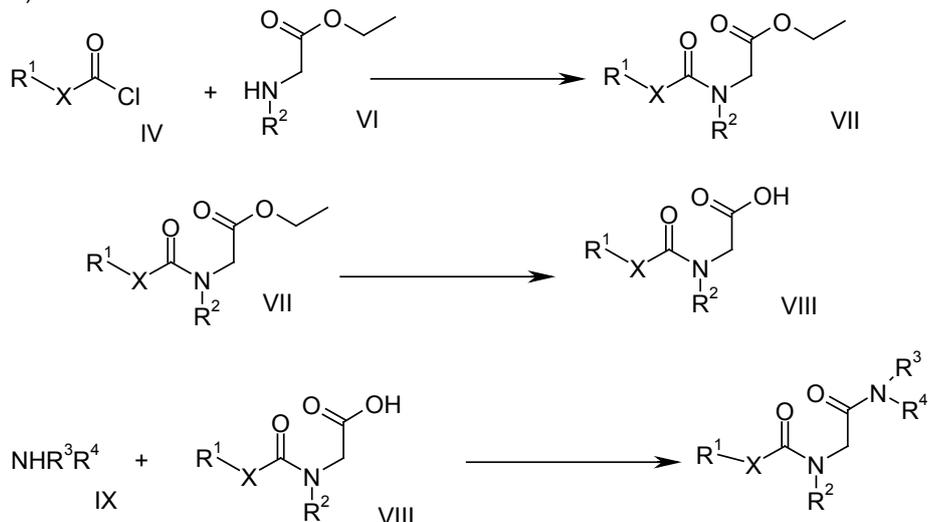
- 5 A un compuesto de la fórmula III, por ejemplo la 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida en THF, se le añade un compuesto de la fórmula II, por ejemplo la anilina, y N-etildiisopropilamina y se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se filtra la sal precipitada y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el residuo por métodos convencionales.

Paso 2: Compuesto de la fórmula I

- 10 A un compuesto de la fórmula V, por ejemplo la N-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenilamino-acetamida en THF, se le añade la trietilamina y un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se le añade agua hasta que se forma un precipitado y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se aísla el precipitado por filtración y se lava.

15 Procedimiento C

Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 30: la 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoyl)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-benzamida



20 Paso 1: Compuesto de la fórmula VII

- A un compuesto de la fórmula VI, por ejemplo el (2,6-dicloro-bencilamino)-acetato de etilo en suspensión en THF, se le añade la trietilamina y un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo el cloruro de 4-metoxibenzoilo, y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Pasado este tiempo se añade agua a la mezcla reaccionante y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan, se concentran con vacío y se purifican.
- 25

Paso 2: Compuesto de la fórmula VIII

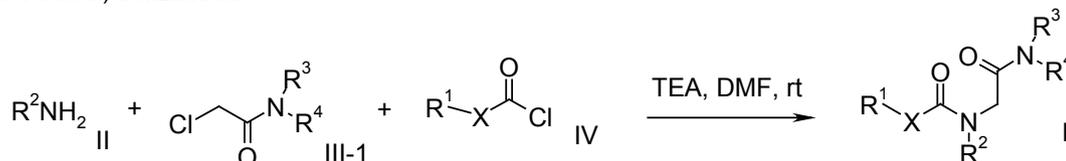
- A un compuesto de la fórmula VII, por ejemplo la N-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenilamino-acetamida en etanol, se le añade NaOH y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo se neutraliza la mezcla reaccionante por adición de HCl y se elimina el etanol por evaporación. Al residuo se le añaden agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan de nuevo con agua, se secan y se concentran con vacío.
- 30

Paso 3: Compuesto de la fórmula I

A una solución de un compuesto de la fórmula IX, por ejemplo la 3-cloroanilina en DMF, se le añade la N-etildiopropilamina, un compuesto de la fórmula VIII, por ejemplo el ácido [(2,6-dicloro-bencil)-(4-metoxi-benzoil)-amino]-acético y HATU y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua hasta que se forma un precipitado, se aísla el precipitado por filtración y se lava con una mezcla de agua y etanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Procedimiento D

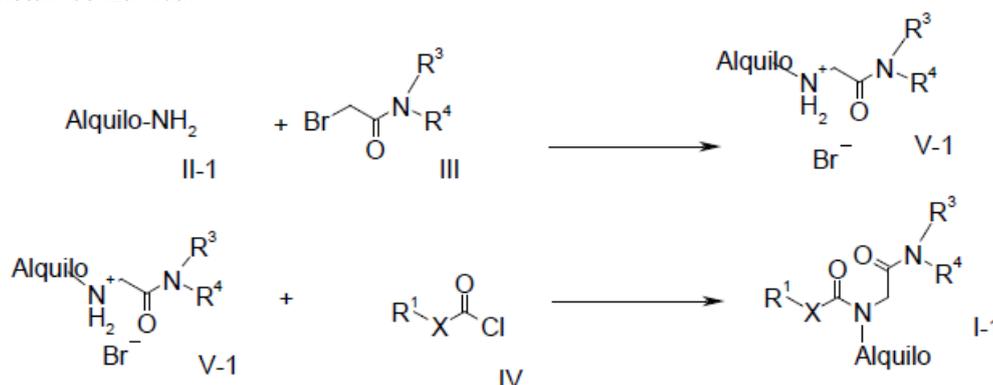
Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 1: la 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida.



A un compuesto de la fórmula III-1, por ejemplo la N-1-(3-clorofenil)-2-cloroacetamida en DMF, se le añade un compuesto de la fórmula II, por ejemplo la 2,6-difluorobencilamina, y trietilamina y un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo el cloruro de 4-clorobenzoilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y se purifica.

Procedimiento E

Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 97: la N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-isobutil-4-metoxi-benzamida.



Paso 1: bromhidrato de un compuesto de la fórmula V-1

A una solución de un compuesto de la fórmula III, por ejemplo la 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida en diclorometano, se le añade lentamente a 0°C la isobutilamina en diclorometano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y después se agita durante 24 horas más. Se filtra la sal y se concentra con vacío el líquido filtrado. Después se purifica el residuo.

Paso 2: Compuesto de la fórmula I-1.

A una solución de un compuesto de la fórmula V-1, por ejemplo el bromhidrato de la N-(3,4-dicloro-fenil)-2-isobutilamino-acetamida en THF, se le añade lentamente una solución de la trietilamina en THF y una solución de un compuesto de la fórmula IV, por ejemplo el cloruro de 4-metoxibenzoilo en THF, y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua a la mezcla reaccionante, se aísla el precipitado por filtración y se purifica.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado en concreto que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1).

Los compuestos se investigan con arreglo a los métodos que se describen seguidamente.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), suero fetal bovino (FBS) al 5 %, (Gibco Life technologies), penicilina/estreptomicina al 1 % (Gibco Life technologies), higromicina: 0,6 mg/ml (Gibco Life technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life technologies)

Tampón de absorción (UB): NaCl 150 mM, Hepes-tris 10 mM, pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)-D-glucosa 10 mM.

Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen nº de catálogo: R758-07) transfectadas de forma estable con cDNA de mGlyT-1b.

Ensayo de inhibición de la absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se depositan en placas de cultivo de 96 hoyos las células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, se aspira el medio y se lavan las células dos veces con tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las células a 22°C durante 20 min (i) sin competidor potencial, (ii) con glicina no radiactiva 10 mM, o (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza un abanico de concentraciones del potencial inhibidor para generar datos para calcular la concentración de inhibidor que provoca un efecto del 50 % (p.ej. IC₅₀, la concentración de competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). Después se añade de inmediato una solución que contiene la glicina-[H³] 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y glicina no radiactiva 25 µM. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción pos aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Se lisan las células con el líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se realiza el recuento de la radiactividad de las células en un contador de centelleo.

Los compuestos descritos en los ejemplo 1-128 han arrojado valores de IC₅₀ <1,0 µM. Los datos preferidos de IC₅₀ (<0,4 µM) de los compuestos 1-128 se recogen en la tabla 1.

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes y emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su producción que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o varias sustancias adicionales terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son aquellas que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de la esquizofrenia, del trastorno cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación de 0,01 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I al día, o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria podrá administrarse en una dosis única o dividirse en varias subdosis, y, además, podrá rebasarse el límite superior indicado, si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda):

| Elem. | Ingrediente | mg/tableta | | | |
|-------|---------------------------|------------|-------|-------|-------|
| | | 5 mg | 25 mg | 100mg | 500mg |
| 1. | compuesto de la fórmula I | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | lactosa anhidra DTG | 125 | 105 | 30 | 150 |
| 3. | Sta-Rx 1500 | 6 | 6 | 6 | 30 |
| 4. | celulosa microcristalina | 30 | 30 | 30 | 150 |
| 5. | estearato magnésico | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | total | 167 | 167 | 167 | 831 |

Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se seca el granulado a 50°C.
3. Se pasa el granulado por un molino idóneo.
- 5 4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas:

| Elem. | Ingrediente | mg/cápsula | | | |
|-------|---------------------------|------------|-------|-------|-------|
| | | 5 mg | 25 mg | 100mg | 500mg |
| 1. | compuesto de la fórmula I | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | lactosa hidratada | 159 | 123 | 148 | --- |
| 3. | almidón de maíz | 25 | 35 | 40 | 70 |
| 4. | talco | 10 | 15 | 10 | 25 |
| 5. | estearato magnésico | 1 | 2 | 2 | 5 |
| | total | 200 | 200 | 300 | 600 |

Procedimiento de fabricación:

- 10 1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

- 15 **Procedimiento A**
Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 34, la N-fenil-N-(p-tolilcarbamoil-metil)-6-trifluorometil-nicotinamida.

- 20 A la 2-bromo-N-(4-metil-fenil)-acetamida (100 mg) en THF (3,0 ml) se le añade la anilina (41 mg), la N-etildiisopropilamina y cloruro de 6-trifluorometil-nicotinoilo (110 mg), se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (127 mg, 70%).

- 25 **Procedimiento B**
Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 30, la N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-3-trifluorometil-benzamida

Paso 1: N-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenilamino-acetamida

- 30 A la 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida (2 g) en THF (80 ml) se le añaden la anilina (41 mg) y la N-etildiisopropilamina y se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche. Se filtra la sal precipitada y se concentra con vacío el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (1,3 g, de p.f. = 110-112°C).

Paso 2: N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-3-trifluorometil-benzamida

- 35 A la N-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenilamino-acetamida (73 mg) en THF (3,1 ml) se le añaden la trietilamina (52 µl) y el cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (62 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade agua a la mezcla hasta que se forma un precipitado y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se aísla el precipitado por filtración y se lava con una mezcla de agua-etanol (1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (64 mg, de p.f. = 130-132°C).
- 40

Procedimiento C

- 45 Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 30, la 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-benzamida

Paso 1: N-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenilamino-acetamida

- 50 Al (2,6-dicloro-bencilamino)-acetato de etilo (100 mg) en suspensión en THF (5 ml) se le añaden la trietilamina (0,08 ml) y el cloruro de 4-metoxibenzoilo (78 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Pasado este tiempo se añade agua a la mezcla reaccionante y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (128 mg). EM (m/e) = 396,3 (M+H⁺).

Paso 2: ácido [(2,6-dicloro-bencil)-(4-metoxi-benzoil)-amino]-acético

- 55 A la N-(3,4-dicloro-fenil)-2-fenilamino-acetamida en etanol (10 ml) se le añade NaOH 1N (0,38 µl) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo se neutraliza la mezcla reaccionante por adición de HCl 3N y se elimina el etanol por evaporación. Al residuo se le añaden más agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases

orgánicas, se lavan de nuevo con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (90 mg). EM (m/e) = 366,0 (M-H).

Paso 3: 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-benzamida

5 A una solución de 3-cloroanilina (20 mg) en DMF (1,5 ml) se le añaden la N-etildiisopropilamina (137 µl), el ácido [(2,6-dicloro-bencil)-(4-metoxi-benzoil)-amino]-acético (58 mg) y HATU (Across 365312) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua hasta que se forma un precipitado, se aísla el precipitado por filtración y se lava con una mezcla de agua y etanol (2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (35 mg). EM (m/e) = 479,2 (M+H⁺).

10 **Procedimiento D**
Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 1, la 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida.

15 A la N1-(3-clorofenil)-2-cloroacetamida (61 mg) en DMF (1 ml) se le añaden la 2,6-difluorbencilamina (38 mg), la trietilamina (0,1 ml) y el cloruro de 4-clorobenzoílo (58 mg), se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min y después se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (55 mg), EM (m/e) = 447,0 (M-H).

20 **Procedimiento E**
Se aplica este procedimiento para obtener el compuesto del ejemplo 97, la N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-isobutil-4-metoxi-benzamida.

Paso 1: N-(3,4-dicloro-fenil)-2-isobutilamino-acetamida bromhidrato

25 A una solución de la 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida (0,1 g) en diclorometano (80 ml) se le añade lentamente a 0°C la isobutilamina (52 mg) en diclorometano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas más. Se filtra la sal y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,1 g). EM (m/e) = 357,1 (M+H⁺).

Paso 2: N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-isobutil-4-metoxi-benzamida.

35 A una solución del bromhidrato de la N-(3,4-dicloro-fenil)-2-isobutilamino-acetamida (0,090 g) en THF se le añaden lentamente una solución de trietilamina (0,064 mg) en THF (5 ml) y una solución de cloruro de 4-metoxibenzoílo (47 mg) en THF (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua a la mezcla reaccionante, se aísla el precipitado por filtración y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigrafiado (78 mg). EM (m/e) = 409,2 (M-H, 100%).

40 Para la obtención de los compuestos de la fórmula I se han empleado los siguientes materiales de partida:

Tabla 1

| Ej. | Procedi- miento | Amina/ anilina | Cloro-amida o bromo-amida | Cloruro de acilo |
|-----|--------------------|------------------------|---|----------------------------------|
| 1 | D | 2,6-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 2 | D | 3,4-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 3 | D | 3,5-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 4 | D | 2,3-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 5 | D | 2,4-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 6 | D | 2,5-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 7 | D | 4-fluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 8 | D | 3-fluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 9 | D | 2-fluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 10 | D | tiofen-3-il-metilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoílo |

ES 2 392 105 T3

| Ej. | Procedi- miento | Amina/ anilina | Cloro-amida o bromo-amida | Cloruro de acilo |
|-----|--------------------|--|---|---|
| 11 | D | 2,6-difluorbencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 12 | D | 3,5-diclorobencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 13 | D | 2,6-diclorobencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 14 | D | 3-clorobencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 15 | D | bencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoilo |
| 16 | D | bencilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoilo |
| 17 | D | tiofen-2-il-metilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoilo |
| 18 | D | tiofen-2-il-metilamina | N1-(3-clorofenil)-2-cloro- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 19 | C | (2,6-dicloro-bencilamino)- acetato de etilo | 3-cloro-anilina | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 20 | D | 3-fluoranilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 21 | D | 2-fluoranilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 22 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 23 | C | fenilamino-acetato de etilo | 3-cloro-2-fluoranilina | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 24 | C | fenilamino-acetato de etilo | 5-amino-2,2-difluor-1,3- benzodioxol | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 25 | C | fenilamino-acetato de etilo | 3-(trifluorometoxi)anilina | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 26 | C | fenilamino-acetato de etilo | m-toluidina | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 27 | C | fenilamino-acetato de etilo | 3-aminobenzotrifluoruro | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 28 | C | fenilamino-acetato de etilo | 3-cloroanilina | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 29 | C | fenilamino-acetato de etilo | 3-metoxibenzonitrilo | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 30 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 3-trifluor- metilbenzoilo |
| 31 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 3-cianobenzoilo |
| 32 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 2-metoxi- benzoilo |
| 33 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 3-metilbenzoilo |
| 34 | A | anilina | 2-bromo-N-(4-metil-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- nicotinoilo |
| 35 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 3-clorobenzoilo |
| 36 | A | anilina | 2-bromo-N-(4-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- nicotinoilo |
| 37 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- nicotinoilo |
| 38 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 4-cianobenzoilo |
| 39 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 2-fluorbenzoilo |
| 40 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 3-fluorbenzoilo |

ES 2 392 105 T3

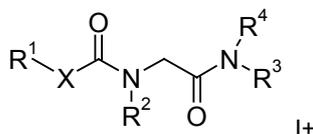
| Ej. | Procedi- miento | Amina/ anilina | Cloro-amida o bromo-amida | Cloruro de acilo |
|-----|--------------------|-------------------------|--|---|
| 41 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 4-metoxi- benzoilo |
| 42 | B | anilina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)- acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoilo |
| 43 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 3-metilbenzoilo |
| 44 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- nicotinoilo |
| 45 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 3-clorobenzoilo |
| 46 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- nicotinoilo |
| 47 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- nicotinoilo |
| 48 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 4-cianobenzoilo |
| 49 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 2-fluorbenzoilo |
| 50 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 4-cianobenzoilo |
| 51 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno- 2-carbonilo |
| 52 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 3-fluorbenzoilo |
| 53 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 4-clorobenzoilo |
| 54 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 4-trifluor- metoxibenzoilo |
| 55 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoilo |
| 56 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-trifluorometil-fenil)- acetamida | cloruro de 6-trifluorometil- bencilo |
| 57 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno- 2-carbonilo |
| 58 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 3-fluorbenzoilo |
| 59 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 3-metilbenzoilo |
| 60 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 4-trifluor- metoxibenzoilo |
| 61 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoilo |
| 62 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 4-cianobenzoilo |
| 63 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno- 2-carbonilo |
| 64 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 3-metilbenzoilo |
| 65 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 4-trifluor- metoxibenzoilo |
| 66 | D | 3,4-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno- 2-carbonilo |
| 67 | D | 3,4-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 3-metilbenzoilo |
| 68 | D | 3,4-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 4-trifluor- metoxibenzoilo |
| 69 | D | 2,6-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno- 2-carbonilo |
| 70 | D | 2,6-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)- acetamida | cloruro de 3-metilbenzoilo |

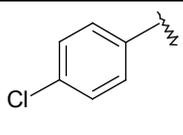
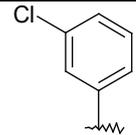
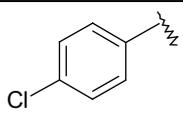
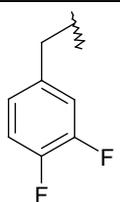
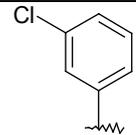
ES 2 392 105 T3

| Ej. | Procedi- miento | Amina/ anilina | Cloro-amida o bromo-amida | Cloruro de acilo |
|-----|--------------------|-------------------------|---|--|
| 71 | D | 2,6-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-trifluor-metoxibenzoílo |
| 72 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno-2-carbonilo |
| 73 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 3-fluorbenzoílo |
| 74 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 75 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-trifluor-metoxibenzoílo |
| 76 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoílo |
| 77 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-cianobenzoílo |
| 78 | D | 2,6-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoílo |
| 79 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 6-trifluormetil-bencilo |
| 80 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno-2-carbonilo |
| 81 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 3-fluorbenzoílo |
| 82 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 83 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-trifluor-metoxibenzoílo |
| 84 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoílo |
| 85 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-cianobenzoílo |
| 86 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 6-trifluormetil-bencilo |
| 87 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno-2-carbonilo |
| 88 | D | 2,6-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-cianobenzoílo |
| 89 | D | 2,3-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 3-metilbenzoílo |
| 90 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-trifluor-metoxibenzoílo |
| 91 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoílo |
| 92 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 4-cianobenzoílo |
| 93 | D | 3,5-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de 6-trifluormetil-bencilo |
| 94 | D | 3,4-difluor-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluor-fenil)-acetamida | cloruro de benzo[b]tiofeno-2-carbonilo |
| 95 | D | 2,2-dimetil-propilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 96 | D | 3,3-dimetil-butilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 97 | E | isobutilamina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |
| 98 | E | 3-metil-butilamina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |
| 99 | B | bencilamina | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |
| 100 | D | 3-ciano-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |

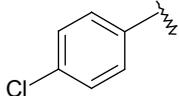
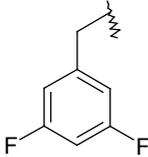
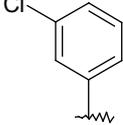
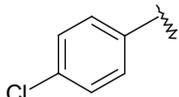
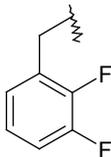
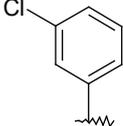
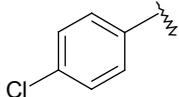
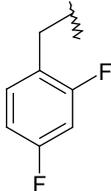
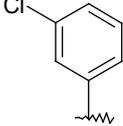
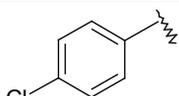
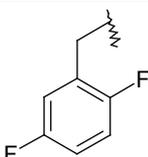
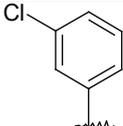
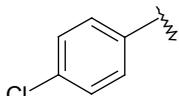
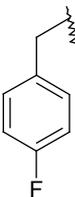
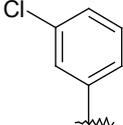
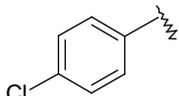
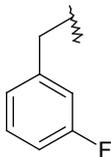
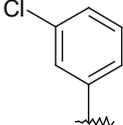
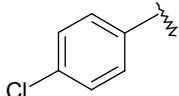
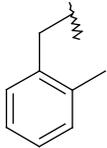
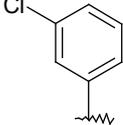
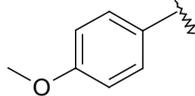
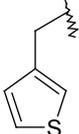
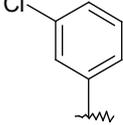
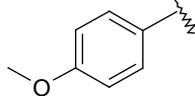
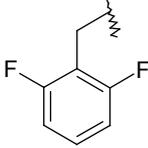
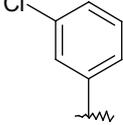
| Ej. | Procedimiento | Amina/anilina | Cloro-amida o bromo-amida | Cloruro de acilo |
|-----|---------------|-----------------------------|---|--|
| 101 | D | 3-metoxi-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 102 | D | 2-metoxi-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 103 | D | 3-metil-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 104 | D | 2-metil-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 105 | D | 3-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 106 | D | 2-cloro-bencilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 107 | D | C-furan-2-il-metilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 108 | C | fenilamino-acetato de etilo | 2-bromo-N-(3,4-dicloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |
| 119 | B | 2-fluor-bencilamina | 3-cloro-anilina | cloruro de 6-morfolin-4-il-nicotinoílo |
| 120 | B | 2-fluor-bencilamina | 3-cloro-anilina | cloruro de 6-cloro-nicotinoílo |
| 121 | B | 2-fluor-bencilamina | 3-cloro-anilina | cloruro de 2-cloro-isonicotinoílo |
| 122 | B | 2-fluor-bencilamina | 3-cloro-anilina | cloruro de 2,6-dicloro-isonicotinoílo |
| 123 | A | C-ciclohexil-metilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 124 | A | C-ciclohexil-metilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-clorobenzoílo |
| 125 | A | C-ciclohexil-metilamina | 2-cloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-fluorbenzoílo |
| 126 | A | ciclopentilamina | 2,4-dicloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |
| 127 | A | ciclopropilamina | 2,4-dicloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |
| 128 | A | ciclohexilamina | 2,4-dicloro-N-(3-cloro-fenil)-acetamida | cloruro de 4-metoxi-benzoílo |

Los compuestos siguientes se han obtenido con arreglo a la tabla 1. Tablas 2 y 3:

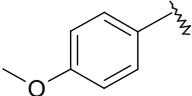
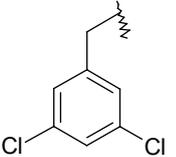
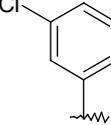
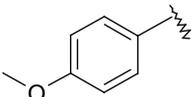
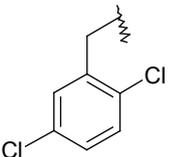
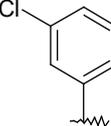
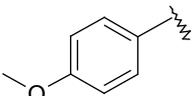
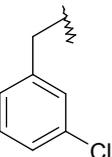
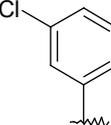
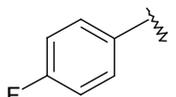
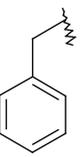
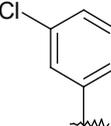
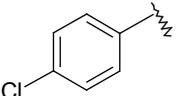
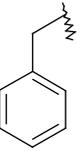
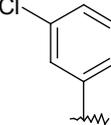
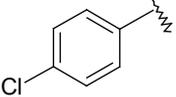
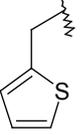
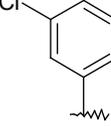
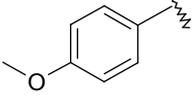
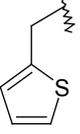
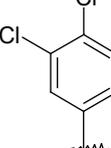
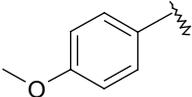
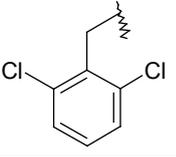
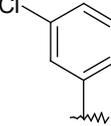
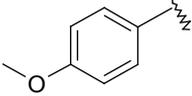
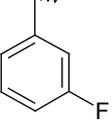
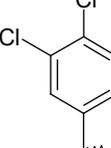
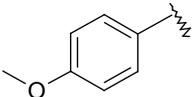
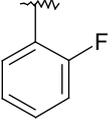
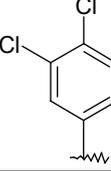


| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,052 | 1 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,265 | 2 |

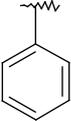
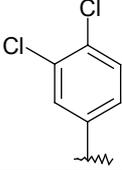
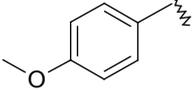
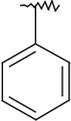
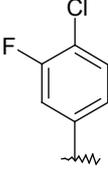
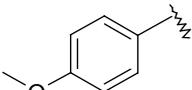
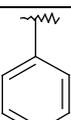
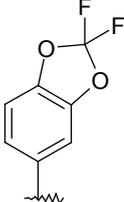
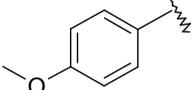
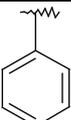
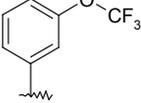
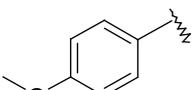
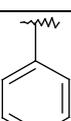
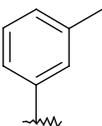
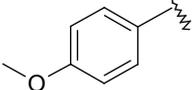
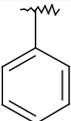
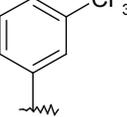
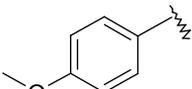
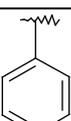
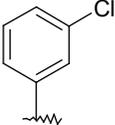
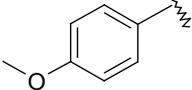
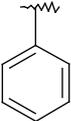
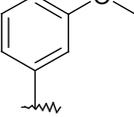
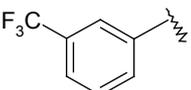
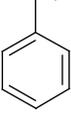
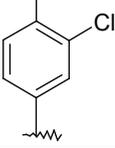
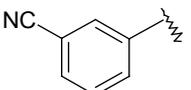
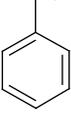
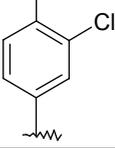
ES 2 392 105 T3

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,184 | 3 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,074 | 4 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,16 | 5 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,165 | 6 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 7 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,128 | 8 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,074 | 9 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,285 | 10 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,1 | 11 |

ES 2 392 105 T3

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|---|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,243 | 12 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,122 | 13 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,024 | 14 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,312 | 15 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,156 | 16 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,077 | 17 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,257 | 18 |
| C |  |  | H |  | enlace | 0,164 | 19 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 20 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,315 | 21 |

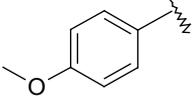
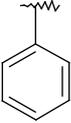
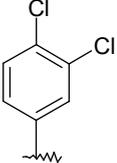
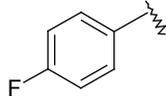
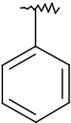
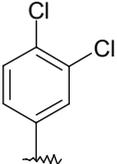
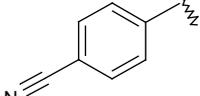
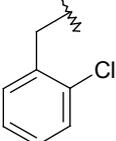
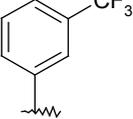
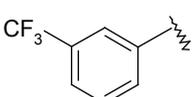
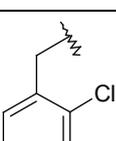
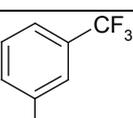
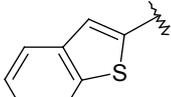
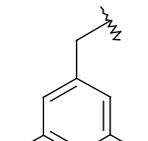
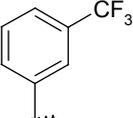
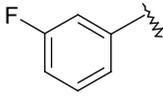
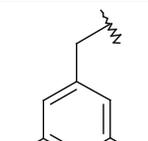
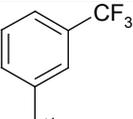
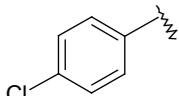
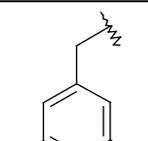
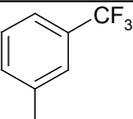
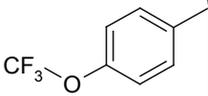
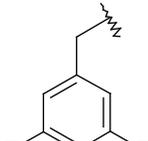
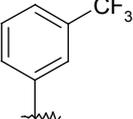
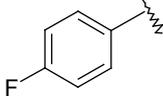
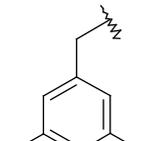
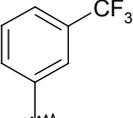
ES 2 392 105 T3

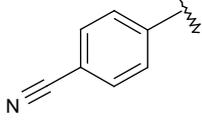
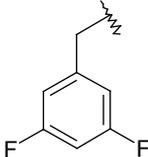
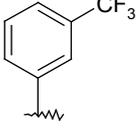
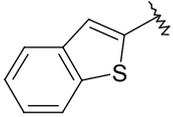
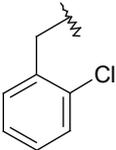
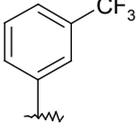
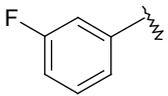
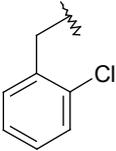
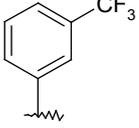
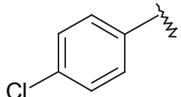
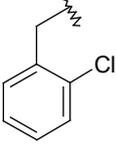
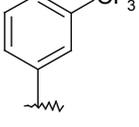
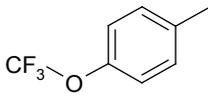
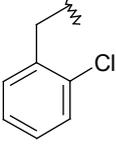
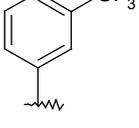
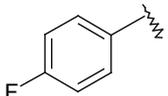
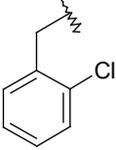
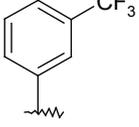
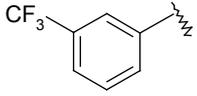
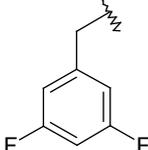
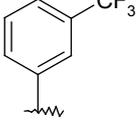
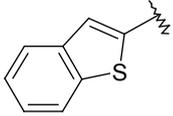
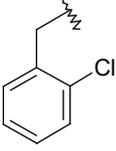
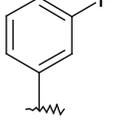
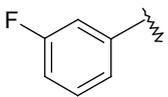
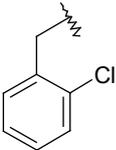
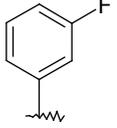
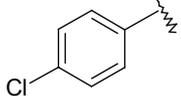
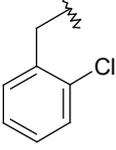
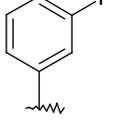
| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| B |  |  | H |  | enlace | | 22 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 23 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 24 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 25 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 26 |
| C |  |  | H |  | enlace | 0,148 | 27 |
| C |  |  | H |  | enlace | 0,267 | 28 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 29 |
| B |  |  | H |  | enlace | | 30 |
| B |  |  | H |  | enlace | 0,35 | 31 |

ES 2 392 105 T3

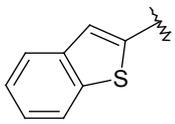
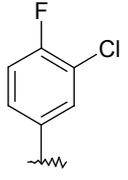
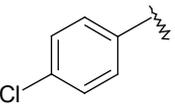
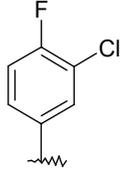
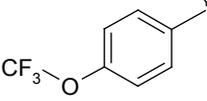
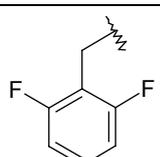
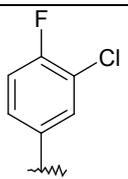
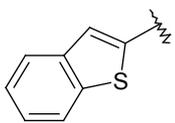
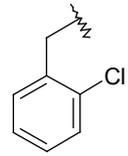
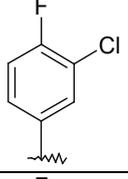
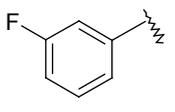
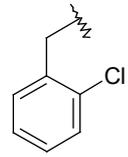
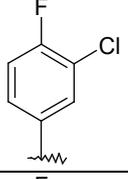
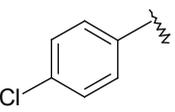
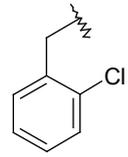
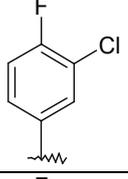
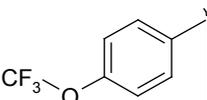
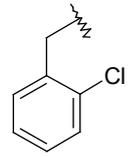
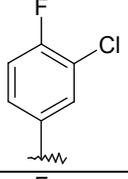
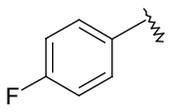
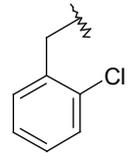
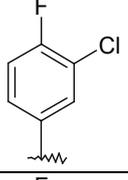
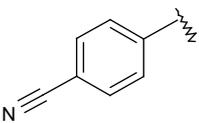
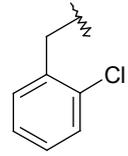
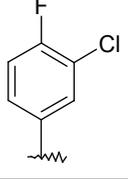
| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|------------------|-----|
| B | | | H | | enlace | | 32 |
| B | | | H | | enlace | | 33 |
| A | | | H | | enlace | | 34 |
| B | | | H | | enlace | | 35 |
| A | | | H | | enlace | | 36 |
| B | | | H | | enlace | 0,154 | 37 |
| B | | | H | | enlace | | 38 |
| B | | | H | | enlace | 0,291 | 39 |
| B | | | H | | enlace | | 40 |

ES 2 392 105 T3

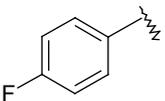
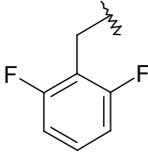
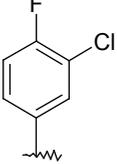
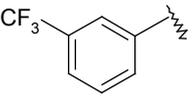
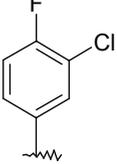
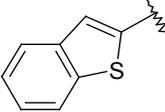
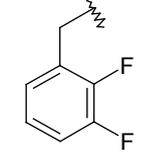
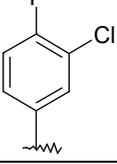
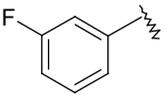
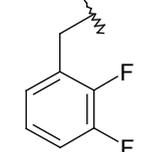
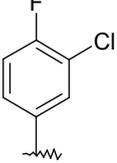
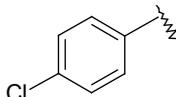
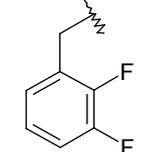
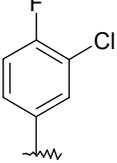
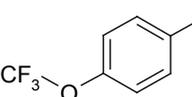
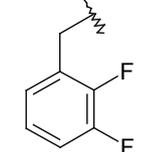
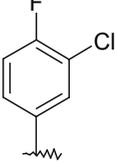
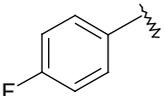
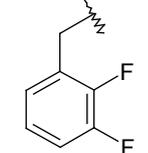
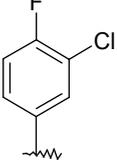
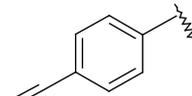
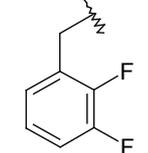
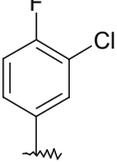
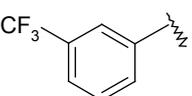
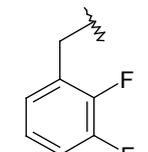
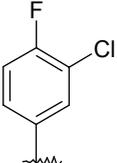
| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| B |  |  | H |  | enlace | 0,276 | 41 |
| B |  |  | H |  | enlace | | 42 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,339 | 43 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 44 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,298 | 45 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 46 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 47 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 48 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 49 |

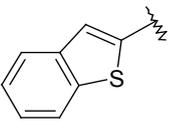
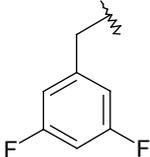
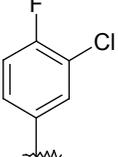
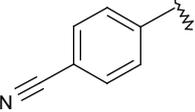
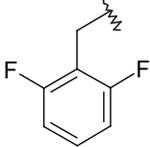
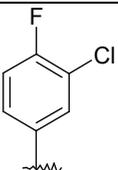
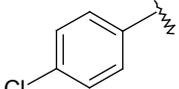
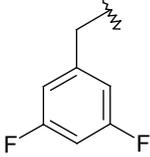
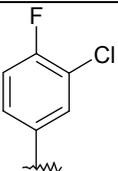
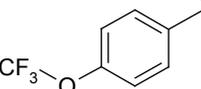
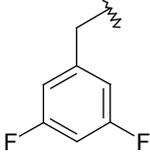
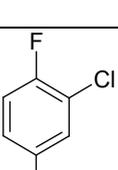
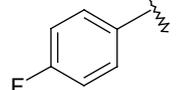
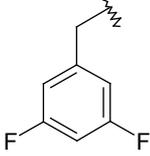
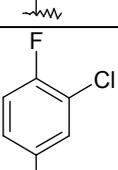
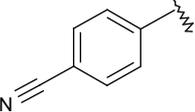
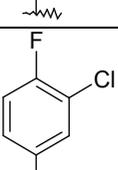
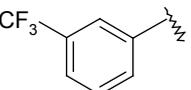
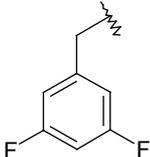
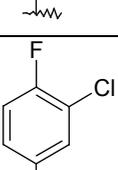
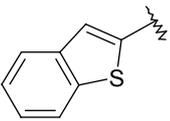
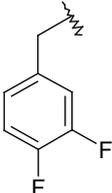
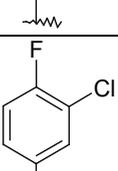
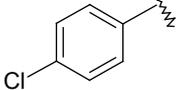
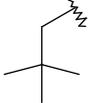
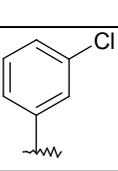
| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | | 50 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,06 | 51 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,153 | 52 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,241 | 53 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,196 | 54 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,097 | 55 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 56 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,088 | 57 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 58 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,166 | 59 |

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|------------------|-----|
| D | | | H | | enlace | 0,107 | 60 |
| D | | | H | | enlace | | 61 |
| D | | | H | | enlace | 0,357 | 62 |
| D | | | H | | enlace | 0,07 | 63 |
| D | | | H | | enlace | | 64 |
| D | | | H | | enlace | 0,278 | 65 |
| D | | | H | | enlace | 0,167 | 66 |
| D | | | H | | enlace | | 67 |
| D | | | H | | enlace | | 68 |

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,09 | 69 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 70 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,107 | 71 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,205 | 72 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 73 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,142 | 74 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,259 | 75 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,159 | 76 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,182 | 77 |

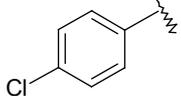
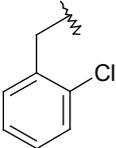
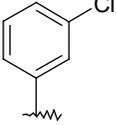
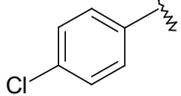
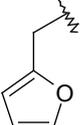
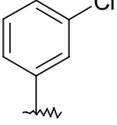
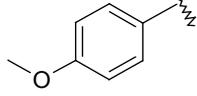
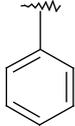
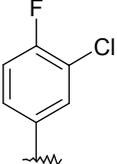
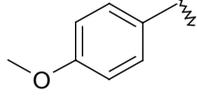
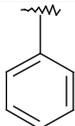
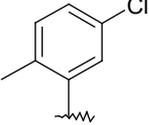
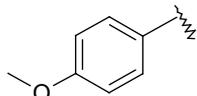
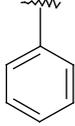
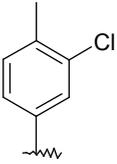
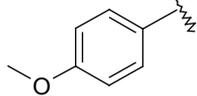
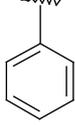
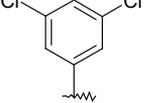
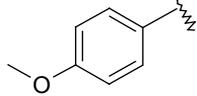
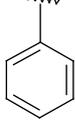
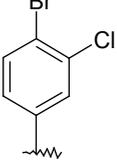
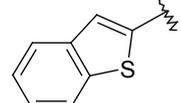
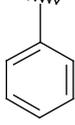
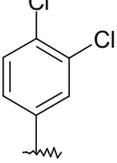
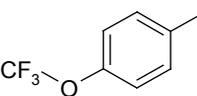
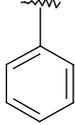
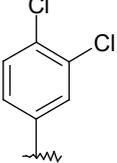
ES 2 392 105 T3

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,282 | 78 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 79 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,066 | 80 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 81 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,108 | 82 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,078 | 83 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,178 | 84 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,123 | 85 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 86 |

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,036 | 87 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,199 | 88 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,306 | 89 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,288 | 90 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 91 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 92 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 93 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 94 |
| D |  |  | H |  | enlace | | 95 |

ES 2 392 105 T3

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|------------------|-----|
| D | | | H | | enlace | 0,359 | 96 |
| E | | | H | | enlace | | 97 |
| E | | | H | | enlace | | 98 |
| B | | | H | | enlace | | 99 |
| D | | | H | | enlace | 0,192 | 100 |
| D | | | H | | enlace | | 101 |
| D | | | H | | enlace | 0,06 | 102 |
| D | | | H | | enlace | 0,142 | 103 |
| D | | | H | | enlace | 0,209 | 104 |
| D | | | H | | enlace | 0,021 | 105 |

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| D |  |  | H |  | enlace | 0,025 | 106 |
| D |  |  | H |  | enlace | 0,199 | 107 |
| C |  |  | H |  | enlace | 0,182 | 108 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 109 |
| C |  |  | H |  | enlace | 0,369 | 110 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 111 |
| C |  |  | H |  | enlace | | 112 |
| B |  |  | H |  | enlace | 0,15 | 113 |
| B |  |  | H |  | enlace | 0,091 | 114 |

| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|-----|
| B | | | H | | enlace | | 115 |
| B | | | H | | enlace | 0,191 | 116 |
| B | | | H | | enlace | 0,21 | 117 |
| B | | | H | | OCH ₂ | 0,259 | 118 |
| B | | | H | | enlace | 0,355 | 119 |
| B | | | H | | enlace | 0,182 | 120 |
| B | | | H | | enlace | | 121 |
| B | | | H | | enlace | | 122 |
| A | | | CH ₃ | | enlace | | 123 |

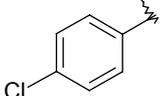
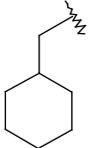
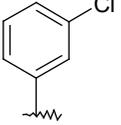
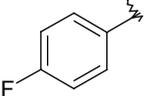
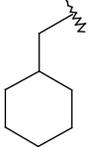
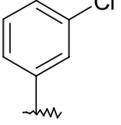
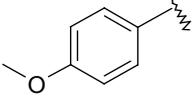
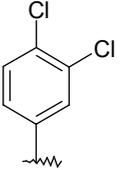
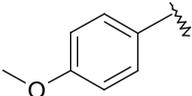
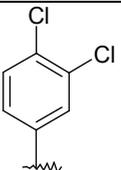
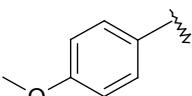
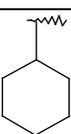
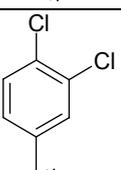
| Procedimiento | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | IC ₅₀ | Ej. |
|---------------|---|---|----------------|--|--------|------------------|-----|
| A |  |  | H |  | enlace | | 124 |
| A |  |  | H |  | enlace | | 125 |
| A |  |  | H |  | enlace | 0,357 | 126 |
| A |  |  | H |  | enlace | | 127 |
| A |  |  | H |  | enlace | | 128 |

Tabla 3:

| Nombre del compuesto | PM | EM obtenido | EM modo | Ej. |
|--|--------|-------------|---------|-----|
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida | 449,28 | 447,0 | neg. | 1 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,4-difluor-bencil)-benzamida | 449,28 | 447,0 | neg. | 2 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,5-difluor-bencil)-benzamida | 449,28 | 447,0 | neg. | 3 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-benzamida | 449,28 | 449,2 | pos. | 4 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,4-difluor-bencil)-benzamida | 449,28 | 449,2 | pos. | 5 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,5-difluor-bencil)-benzamida | 449,28 | 449,2 | pos. | 6 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(4-fluor-bencil)-benzamida | 431,29 | 431,4 | pos. | 7 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3-fluor-bencil)-benzamida | 431,29 | 431,4 | pos. | 8 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-benzamida | 431,29 | 431,4 | pos. | 9 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-tiofen-3-ilmetil-benzamida | 414,9 | 415,3 | pos. | 10 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-4-metoxi-benzamida | 444,9 | 443,2 | neg. | 11 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,5-dicloro-bencil)-4-metoxi-benzamida | 477,8 | 477,1 | pos. | 12 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,5-dicloro-bencil)-4-metoxi-benzamida | 477,8 | 479,2 | pos. | 13 |

ES 2 392 105 T3

| Nombre del compuesto | PM | EM obtenido | EM modo | Ej. |
|---|-------|----------------|------------|-----|
| N-(3-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida | 443,3 | 443,3 | pos. | 14 |
| N-bencil-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-fluor-benzamida | 496,8 | 497,1 | pos. | 15 |
| N-bencil-4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 413,3 | 413,2 | pos. | 16 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida | 419,3 | 419,1 | pos. | 17 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida | 449,4 | 449,1 | pos. | 18 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-dicloro-bencil)-4-metoxi-benzamida | 477,8 | 479,2 | pos. | 19 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3-fluor-fenil)-4-metoxi-benzamida | 447,3 | 447,1 | pos. | 20 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-fenil)-4-metoxi-benzamida | 447,3 | 447,1 | pos. | 21 |
| [(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-fenil-amida del ácido pentanoico | 379,3 | 379,3 | pos. | 22 |
| N-[(3-cloro-2-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 412,8 | 413,4 | pos. | 23 |
| N-[(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-ilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 440,4 | 441,0 | pos. | 24 |
| 4-metoxi-N-fenil-N-[(3-trifluormetoxi-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 444,4 | 445,1 | pos. | 25 |
| 4-metoxi-N-fenil-N-(m-tolilcarbamoil-metil)-benzamida | 374,4 | 375,1 | pos. | 26 |
| 4-metoxi-N-fenil-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 428,4 | 429,0 | pos. | 27 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 394,9 | 395,0 | pos. | 28 |
| 4-metoxi-N-[(3-metoxi-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-benzamida | 390,4 | 391,3 | pos. | 29 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-3-trifluormetil-benzamida | 467,3 | 467,0 | pos. | 30 |
| 3-ciano-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-benzamida | 424,3 | 467,0 | pos. | 31 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-2-metoxi-N-fenil-benzamida | 429,3 | 429,2 | pos. | 32 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-3-metil-N-fenil-benzamida | 413,3 | 413,2 | pos. | 33 |
| N-fenil-N-(p-tolilcarbamoil-metil)-6-trifluormetil-nicotinamida | 413,4 | 414,4 | pos. | 34 |
| 3-cloro-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-benzamida | 433,7 | 433,0 | pos. | 35 |
| N-[(4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-6-trifluormetil-nicotinamida | 417,4 | 418,0 | pos. | 36 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-6-trifluormetil-nicotinamida | 468,3 | 468,1 | pos. | 37 |
| 4-ciano-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-benzamida | 424,3 | 424,0 | pos. | 38 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-2-fluor-N-fenil-benzamida | 417,3 | 417,3 | pos. | 39 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-3-fluor-N-fenil-benzamida | 417,3 | 417,1 | pos. | 40 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 429,3 | 429,3 | pos. | 41 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-fluor-N-fenil-benzamida | 417,3 | 417,1 | pos. | 42 |
| N-(2-cloro-bencil)-4-ciano-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 471,9 | 472,2 | pos. | 43 |
| N-(2-cloro-bencil)-3-trifluormetil-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 514,9 | 515,2 | pos. | 44 |
| (3,5-difluor-bencil)-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 504,5 | 506,2 | pos. | 45 |
| N-(3,5-difluor-bencil)-3-fluor-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 466,4 | 467,2 | pos. | 46 |
| 4-cloro-N-(3,5-difluor-bencil)-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 482,8 | 483,4 | pos. | 47 |
| N-(3,5-difluor-bencil)-4-trifluormetoxi-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 432,4 | 433,2 | pos. | 48 |
| N-(3,5-difluor-bencil)-4-fluor-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 466,4 | 467,2 | pos. | 49 |
| 4-ciano-N-(3,5-difluor-bencil)-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 473,4 | 474,2 | pos. | 50 |
| (2-cloro-bencil)-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 502,9 | 503,1 | pos. | 51 |

ES 2 392 105 T3

| Nombre del compuesto | PM | EM obtenido | EM modo | Ej. |
|---|-------|----------------|------------|-----|
| N-(2-cloro-bencil)-3-fluor-N-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 464,9 | 465,3 | pos. | 52 |
| 4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 481,3 | 481,2 | pos. | 53 |
| N-(2-cloro-bencil)-4-trifluorometoxi-N-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 530,9 | 531,1 | pos. | 54 |
| N-(2-cloro-bencil)-4-fluor-N-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 464,9 | 465,3 | pos. | 55 |
| N-(3,5-difluor-bencil)-3-trifluorometil-N-[(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 516,4 | 517,2 | pos. | 56 |
| (2-cloro-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 452,9 | 453,0 | pos. | 57 |
| N-(2-cloro-bencil)-3-fluor-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 414,8 | 415,3 | pos. | 58 |
| 4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 431,3 | 431,1 | pos. | 59 |
| N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-trifluorometoxi-benzamida | 480,8 | 481,1 | pos. | 60 |
| N-(2-cloro-bencil)-4-fluor-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 414,8 | 415,2 | pos. | 61 |
| N-(2-cloro-bencil)-4-ciano-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 421,9 | 422,1 | pos. | 62 |
| (3,5-difluor-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 454,5 | 455,2 | pos. | 63 |
| 4-cloro-N-(3,5-difluor-bencil)-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 432,8 | 433,2 | pos. | 64 |
| N-(3,5-difluor-bencil)-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-trifluorometoxi-benzamida | 482,4 | 483,1 | pos. | 65 |
| (3,4-difluor-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 454,5 | 455,2 | pos. | 66 |
| 4-cloro-N-(3,4-difluor-bencil)-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 432,8 | 433,2 | pos. | 67 |
| N-(3,4-difluor-bencil)-N-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-trifluorometoxi-benzamida | 482,4 | 483,4 | pos. | 68 |
| [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(2,6-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 488,9 | 489,1 | pos. | 69 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida | 467,3 | 467,1 | pos. | 70 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-4-trifluorometoxi-benzamida | 518,8 | 517,1 | pos. | 71 |
| (2-cloro-bencil)-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 487,4 | 487,2 | pos. | 72 |
| N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-3-fluor-benzamida | 449,3 | 449,1 | pos. | 73 |
| 4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 465,7 | 465,2 | pos. | 74 |
| N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-trifluorometoxi-benzamida | 515,3 | 512,3 | pos. | 75 |
| N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-fluor-benzamida | 449,3 | 449,1 | pos. | 76 |
| N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-ciano-benzamida | 456,3 | 456,3 | pos. | 77 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-4-fluor-benzamida | 450,8 | 451,1 | pos. | 78 |
| N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-3-trifluorometil-benzamida | 499,3 | 499,2 | pos. | 79 |
| [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(2,3-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 488,9 | 489,2 | pos. | 80 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-3-fluor-benzamida | 450,8 | 451,1 | pos. | 81 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-benzamida | 467,3 | 467,2 | pos. | 82 |

ES 2 392 105 T3

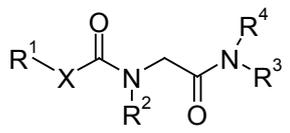
| Nombre del compuesto | PM | EM obtenido | EM modo | Ej. |
|---|-------|----------------|------------|-----|
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-4-trifluorometoxi-benzamida | 516,8 | 517,1 | pos. | 83 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-4-fluor-benzamida | 450,8 | 451,1 | pos. | 84 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-ciano-N-(2,3-difluor-bencil)-benzamida | 457,8 | 458,3 | pos. | 85 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-3-trifluorometil-benzamida | 500,8 | 501,1 | pos. | 86 |
| [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(3,5-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 488,9 | 499,1 | pos. | 87 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-ciano-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida | 457,8 | 458,3 | pos. | 88 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,5-difluor-bencil)-benzamida | 467,3 | 467,4 | pos. | 89 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,5-difluor-bencil)-4-trifluorometoxi-benzamida | 516,8 | 517,1 | pos. | 90 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,5-difluor-bencil)-4-fluor-benzamida | 450,8 | 451,1 | pos. | 91 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-ciano-N-(3,5-difluor-bencil)-benzamida | 457,8 | 458,3 | pos. | 92 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,5-difluor-bencil)-3-trifluorometil-benzamida | 500,8 | 501,1 | pos. | 93 |
| [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(3,4-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 488,9 | 489,1 | pos. | 94 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,2-dimetil-propil)-benzamida | 393,3 | 393,1 | neg. | 95 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3,3-dimetil-butil)-benzamida | 407,3 | 408,3 | neg. | 96 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-isobutil-4-metoxi-benzamida | 409,3 | 409,2 | neg. | 97 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-(3-metil-butil)-benzamida | 423,3 | 421,0 | neg. | 98 |
| N-bencil-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida | 443,3 | 441,2 | neg. | 99 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3-ciano-bencil)-benzamida | 438,3 | 436,0 | neg. | 100 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3-metoxi-bencil)-benzamida | 443,3 | 440,9 | neg. | 101 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-metoxi-bencil)-benzamida | 443,3 | 440,9 | neg. | 102 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(3-metil-bencil)-benzamida | 427,3 | 446,8 | neg. | 103 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-metil-bencil)-benzamida | 427,3 | 424,9 | neg. | 104 |
| 4-cloro-N-(3-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 447,8 | 446,8 | neg. | 105 |
| 4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida | 447,8 | 446,8 | neg. | 106 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-furan-2-ilmetil-benzamida | 403,3 | 401,0 | neg. | 107 |
| N-[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 412,9 | 413,0 | pos. | 108 |
| N-[(5-cloro-2-metil-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 408,9 | 409,2 | pos. | 109 |
| N-[(3-cloro-4-metil-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 408,9 | 409,2 | pos. | 110 |
| N-[(3,5-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 429,3 | 429,3 | pos. | 111 |
| N-[(4-bromo-3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-N-fenil-benzamida | 473,8 | 472,9 | pos. | 112 |
| [(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-fenil-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | 455,4 | 454,9 | pos. | 113 |

ES 2 392 105 T3

| Nombre del compuesto | PM | EM obtenido | EM modo | Ej. |
|--|-------|----------------|------------|-----|
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-4-trifluorometoxi-benzamida | 483,3 | 482,9 | pos. | 114 |
| [(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-fenil-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico | 390,2 | 390,0 | pos. | 115 |
| N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-dimetilamino-N-fenil-benzamida | 442,3 | 442,0 | pos. | 116 |
| N-(3-cloro-fenil)-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida | 463,7 | 462,8 | pos. | 117 |
| 2-(4-cloro-fenoxi)-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-fenil-acetamida | 463,7 | 462,8 | pos. | 118 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida | 462,9 | 483,5 | pos. | 119 |
| 6-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-nicotinamida | 432,3 | 432,2 | pos. | 120 |
| 2-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-isonicotinamida | 432,3 | 432,1 | pos. | 121 |
| 2,6-dicloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-isonicotinamida | 466,7 | 468,1 | pos. | 122 |
| 4-cloro-N-[[3-cloro-fenil]-metil-carbamoil]-metil]-N-(3-fluor-bencil)-benzamida | 445,3 | 445,4 | pos. | 123 |
| 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-ciclohexilmetil-benzamida | 419,4 | 419,1 | pos. | 124 |
| N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-ciclohexilmetil-4-fluor-benzamida | 402,9 | 403,3 | pos. | 125 |
| N-ciclopentil-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida | 421,3 | 420,9 | pos. | 126 |
| N-ciclopropil-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida | 393,3 | 393,0 | pos. | 127 |
| N-ciclohexil-N-[(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida | 435,3 | 435,1 | pos. | 128 |

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

R¹ es arilo o heteroarilo, dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, ciano, amino, di-(alquilo C₁₋₇)-amino o morfolinilo;

10 R² es alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo o -(CH₂)_n-cicloalquilo, dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₇, ciano y alcoxi C₁₋₇;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

15 R⁴ es arilo o heteroarilo, de los que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₇;

X es un enlace;

nes el número 0, 1 ó 2;

o a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, con la excepción de:

- 20 4-metoxi-N-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-N-fenil-benzamida,
 4-cloro-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,
 N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,
 4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,
 N-[2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-2-oxoetil]-N-[(2-fluorfenil)metil]-bencenoacetamida,
 25 4-cloro-N-fenil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida y
 N-metil-N-fenilcarbamoilmetil-benzamida.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R¹ y R⁴ son, ambos, arilo monosustituido.

30 3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en los que el arilo monosustituido es fenilo sustituido por halógeno.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, dichos compuestos son:

- 35 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,3-difluor-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-fluor-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida,
 4-cloro-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-metoxi-bencil)-benzamida,
 4-cloro-N-(3-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida o
 40 4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que R¹ es fenilo sustituido por metoxi y R⁴ es fenilo sustituido por halógeno.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos compuestos son:

- 45 N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2,6-difluor-bencil)-4-metoxi-benzamida o
 N-(3-cloro-bencil)-N-[(3-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-4-metoxi-benzamida.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 2, en la que R¹ es fenilo sustituido por halógeno y R⁴ es fenilo sustituido por CF₃.

50 8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, dicho compuesto es:
 la N-(2-cloro-bencil)-4-fluor-N-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-benzamida.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es heteroarilo.

55 10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 9, en la que R¹ es benzotiofenilo.

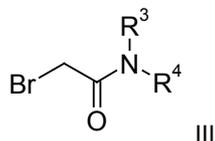
11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dichos compuestos son:

- 60 (2-cloro-bencil)-[(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 (2-cloro-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 (3,5-difluor-bencil)-[(3-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
 [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(2,6-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,

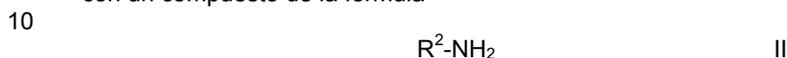
[(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(2,3-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico o [(3-cloro-4-fluor-fenilcarbamoil)-metil]-(3,5-difluor-bencil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

5 12. Procesos para la obtención de compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyos procesos consisten en:

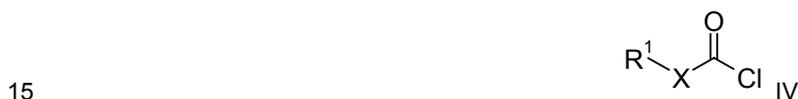
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



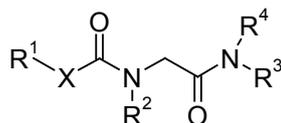
con un compuesto de la fórmula



y con un compuesto de la fórmula

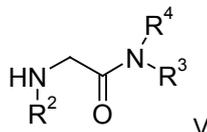


15 en presencia de N-etildiisopropilamina para obtener un compuesto de la fórmula

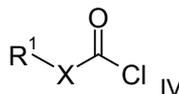


20 en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

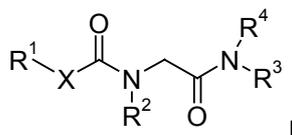
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



25 en presencia de trietilamina para obtener un compuesto de la fórmula

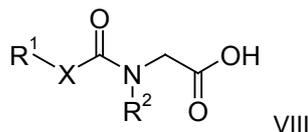


en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

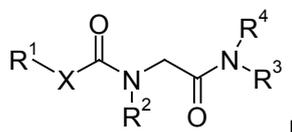
30 c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



35 para obtener un compuesto de la fórmula

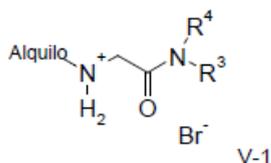


en presencia de N-etildiisopropilamina y HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio],

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

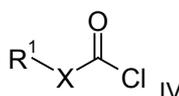
5

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



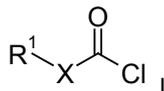
10

con un compuesto de la fórmula



15

para obtener un compuesto de la fórmula



20

en presencia de trietilamina,

en la que los sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y,

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25

13. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y que contiene

4-metoxi-N-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-N-fenil-benzamida,

4-cloro-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,

N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,

30

4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,

N-[2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-2-oxoetil]-N-[(2-fluorfenil)metil]-bencenoacetamida,

4-cloro-N-fenil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida o

N-metil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida y

excipientes farmacéuticamente aceptables.

35

14. Un medicamento según la reivindicación 13, para el tratamiento de enfermedades en donde las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.

40

15. El uso de un compuesto reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y de los compuestos

4-metoxi-N-[2-oxo-2-(fenilamino)etil]-N-fenil-benzamida,

4-cloro-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,

N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,

4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)amino]-2-oxoetil]-N-fenil-benzamida,

45

N-[2-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-2-oxoetil]-N-[(2-fluorfenil)metil]-bencenoacetamida,

4-cloro-N-fenil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida o

N-metil-N-fenylcarbamoilmetil-benzamida,

para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de demencia o la enfermedad de Alzheimer.