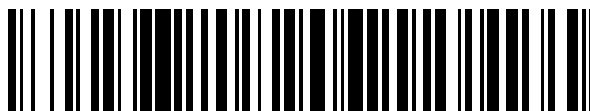


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 856**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 277/28</b>	(2006.01) <b>A61P 25/30</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/24</b>	(2006.01) <b>A61P 37/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01) <b>A61P 31/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)	
<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2000 E 05076749 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 1589007**

54 Título: **Derivados de heterociclos de 5 miembros, su preparación y su aplicación como medicamentos**

30 Prioridad:

**11.10.1999 FR 9912643**  
**01.08.2000 FR 0010151**  
**01.09.2000 FR 0011169**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.09.2015**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)**  
**65 QUAI GEORGES GORSE**  
**92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**CHABRIER DE LASSAUNIERE, PIERRE ETIENNE;**  
**HARNETT, JEREMIAH;**  
**BIGG, DENNIS;**  
**POMMIER, JACQUES;**  
**LANNOY, JACQUES;**  
**LIBERATORE, ANNE MARIE y**  
**THURIEAU, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 544 856 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de heterociclos de 5 miembros, su preparación y su aplicación como medicamentos

5 La presente invención se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula general (I)<sub>1</sub> para preparar un medicamento destinado a inhibir las monoaminooxidasas (MAO) y/o la peroxidación lipídica y/o a actuar como moduladores de los canales de sodio.

Los compuestos aludidos antes presentan a menudo 2 o 3 de las actividades citadas antes, las cuales les confieren propiedades farmacológicas ventajosas.

10 En efecto, teniendo en cuenta el papel potencial de las MAO y de las ROS (« *reactive oxygen species* » o especies reactivas del oxígeno, en el origen de la peroxidación lipídica) en fisiopatología, los nuevos derivados descritos que responden a la fórmula general (I) pueden producir efectos beneficiosos o favorables en el tratamiento de patologías en las que estas enzimas y/o estas especies radicalarias están implicadas. Especialmente:

- los trastornos del sistema nervioso central o periférico como por ejemplo las enfermedades neurológicas entre las que se pueden citar especialmente la enfermedad de Parkinson, los traumatismos cerebrales o de la médula espinal, el infarto cerebral, la hemorragia subaracnoidea, la epilepsia, el envejecimiento, las demencias seniles, 15 la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, las neuropatías periféricas, el dolor;
- la esquizofrenia, las depresiones, las psicosis;
- los trastornos de la memoria y del estado de ánimo;
- las patologías como por ejemplo la migraña;
- 20 • los trastornos de comportamiento, la bulimia y la anorexia;
- las enfermedades auto-inmunes y virales como por ejemplo el lupus, el sida, las infecciones parasitarias y virales, la diabetes y sus complicaciones, la esclerosis en placas,
- la adicción a sustancias tóxicas;
- las patologías inflamatorias y proliferativas;
- 25 • y más en general todas las patologías caracterizadas por una producción excesiva de las ROS y/o una participación de las MAO.

30 En el conjunto de estas patologías, existen evidencias experimentales que demuestran la implicación de las ROS (Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705; Antioxid. Health. Dis. (1997) 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) así como la implicación de las MAO (Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 9th ed., 1995, 431-519).

35 El interés de una combinación de las actividades inhibitorias de MAO e inhibitorias de la peroxidación lipídica está por ejemplo bien ilustrado en la enfermedad de Parkinson. Esta patología se caracteriza por una pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal cuya causa estaría ligada en parte a un estrés oxidativo debido a las ROS. La dopamina exógena a partir de L Dopa se utiliza en terapéutica con el fin de mantener las tasas suficientes de dopamina. Los inhibidores de MAO se utilizan también con la L Dopa para evitar su degradación metabólica pero no actúan sobre las ROS. Los compuestos que actúan a la vez sobre las MAO y las ROS tendrán por tanto una cierta ventaja.

Por otra parte, el carácter de modulador de los canales de sodio es muy útil para indicaciones terapéuticas como:

- el tratamiento o la prevención del dolor, y especialmente:
  - 40 ❖ de los dolores post-operatorios,
  - ❖ de la migraña,
  - ❖ de los dolores neuropáticos tales como la neuralgia del trigémino, el dolor post-herpético, las neuropatías diabéticas, las neuralgias glosio-faríngeas, las radiculopatías y neuropatías secundarias a infiltraciones metastásicas, la adiposis dolorosa y los dolores relacionados con las quemaduras,
  - 45 ❖ de los dolores centrales provocados por accidentes cerebrales vasculares, lesiones talámicas y esclerosis en placas, y
  - ❖ de los dolores crónicos inflamatorios o relacionados con un cáncer;

- el tratamiento de la epilepsia;
- el tratamiento de trastornos relacionados con la neurodegeneración, y en particular:  
de los accidentes cerebrales vasculares,

- ❖ del traumatismo cerebral, y
- 5      ❖ de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica;
- el tratamiento de los trastornos bipolares y del síndrome del colon irritable.

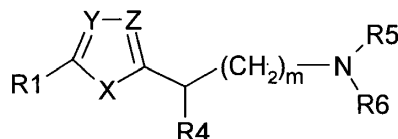
Las ventajas concretas de la presencia en un compuesto de al menos una de estas actividades se desprenden por tanto claramente de lo que precede.

- 10 La solicitud de patente europea EP 432 740 describe derivados de hidroxifeniltiazoles, los cuales pueden ser utilizados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en particular las enfermedades reumáticas. Estos derivados de hidroxifeniltiazoles presentan propiedades de captadores de radicales libres y de inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico (inhiben la lipoxigenasa y la ciclooxigenasa).

- 15 Otros derivados de hidroxifeniltiazoles o de hidroxifeniloxazoles están descritos en la solicitud de patente PCT WO 99/09829. Éstos tienen propiedades analgésicas.

- Un cierto número de derivados de imidazoles de estructuras próximas o idénticas a las de los compuestos que responden a la fórmula general (I)<sub>1</sub> según la invención, han sido por otra parte descritos por el solicitante en la solicitud de patente PCT WO 99/64401 como agonistas o antagonistas de la somatostatina. Dichos derivados de imidazoles tienen sin embargo propiedades terapéuticas en dominios diferentes de los indicados anteriormente (la supresión de la hormona de crecimiento y el tratamiento de la acromegalia, el tratamiento de la restenosis, la inhibición de la secreción de ácido gástrico y la prevención de las hemorragias gastro-intestinales especialmente).
- 20

Por otra parte, los compuestos de la fórmula general (A1)



en la que:

- 25 R1 representa uno de los radicales arilo, heteroarilo, aralquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, el radical CF<sub>3</sub>, CN, OH, alquilo o alcoxi, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> con R<sub>9</sub> representando NH<sub>2</sub> o NHCH<sub>3</sub>;

X representa NR<sub>2</sub>, representando R<sub>2</sub> H o alquilo;

Y representa N o CR<sub>3</sub>;

- 30 Z representa CR<sub>3</sub> o N;

con la condición sin embargo de que Y y Z no son los dos CR<sub>3</sub> ni N al mismo tiempo;

R<sub>3</sub> representa H, alquilo, halógeno, hidroxialquilo o fenilo eventualmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre H, CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, alquilo o alcoxi;

m representa 0, 1 o 2;

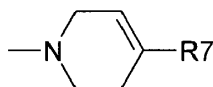
- 35 R<sub>4</sub> representa H o alquilo;

cuando Z representa CR<sub>3</sub>, entonces R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden también representar juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>- siendo n<sub>1</sub> un número entero de 2 a 4 o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> pueden también representar juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- siendo n<sub>2</sub> un número entero de 2 a 4;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan independientemente H, alquilo, alcoxi, arilo o aralquilo;

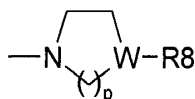
NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> también pueden representar juntos (especialmente):

- el radical 2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolilo) eventualmente sustituido,
- un radical



5 en el cual R7 representa uno de los radicales fenilo, bencilo o fenetilo en los cuales el ciclo fenilo puede estar sustituido;

- un radical



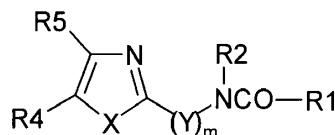
en el que p es un número entero de 1 a 3,

10 W es N y R8 representa H, CF<sub>3</sub>, uno de los radicales fenilo, piridilo o pirimidinilo eventualmente sustituidos 1 a 2 veces con radicales seleccionados entre halógeno, OH, alquilo o alcoxi, o

W es CH y R8 representa fenilo eventualmente sustituido o aralquilo eventualmente sustituido sobre el grupo arilo;

15 han sido descritos en la solicitud de patente PCT WO 96/16040 como agonistas parciales o antagonistas de los sub-receptores de la dopamina del cerebro o como formas profármacos de tales agonistas parciales o antagonistas. Estos compuestos presentarían por lo tanto propiedades interesantes en el diagnóstico y el tratamiento de trastornos afectivos tales como la esquizofrenia y la depresión así como ciertos trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson.

Ha sido igualmente descrito en la solicitud de patente PCT WO 98/27108 que ciertas amidas de la fórmula general (A2)



20 (A2)

en la que:

R1 representa especialmente un radical alquilo, fenilo eventualmente sustituido o arilo heterocíclico eventualmente sustituido;

R2 representa H o fenilalquilo;

25 R4 representa H, quinolilo, 3-4-metilenodioxifenilo o uno de los radicales fenilo o piridilo eventualmente sustituidos, con un radical o radicales seleccionados especialmente entre alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo eventualmente protegido, amino, alquilamino, dialquilamino;

R5 representa H o un radical imidazolilo, fenilo, nitrofenilo, fenilalquilo, o también un radical -CO-N(R7)(R8), en el cual R7 y R8 representan independientemente H, fenilo, fenilalquilo, alquilo o alcoxi;

30 o R4 y R5 en combinación forman un grupo de la fórmula -CH=CH-CH=CH-;

Y es un radical fenileno sustituido con un radical fenilo, fenoxi o fenilalcoxi, o un grupo de la fórmula -CH(R3)-, en la que R3 representa H o un radical de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R6, en la que R6 representa un radical hidroxilo eventualmente protegido, acilo, carboxi, acilamino, alcoxi, fenilalcoxi, alquiltio, fenilo eventualmente sustituido, piridilo eventualmente sustituido, pirazinilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, naftilo, N-alquilindolilo o 3,4-metilenodioxifenilo y n es un número entero de 0 a 3;

35

R2 y R3 considerados junto con los átomos de carbono que les sostienen pueden formar un grupo fenilo;

X representa S o NR<sub>9</sub>;

representando R<sup>9</sup>, H, un radical alquilo o cicloalquilo, o también un radical bencilo eventualmente sustituido una vez sobre su parte fenilo con H, alquilo o alcoxi;

son inhibidores de las NO sintasas y se pueden utilizar para tratar enfermedades que comprenden especialmente la isquemia cardiovascular o cerebral, la hemorragia cerebral, los trastornos del sistema nervioso central, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis en placas, la diabetes, la hepatitis, la migraña, la artritis reumatoide y la osteoporosis.

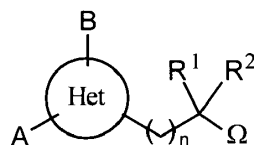
En un dominio diferente, el solicitante ha descrito él mismo precedentemente en la solicitud de patente PCT WO 98/58934 derivados de amidinas que tienen la facultad de inhibir las NO sintasas y/o la peroxidación lipídica.

El solicitante ha descubierto ahora de forma sorprendente que ciertos intermedios de las primeras etapas de síntesis de las amidinas descritas en la solicitud de patente PCT WO 98/58934, y más en general ciertos derivados de heterociclos de cinco miembros, a saber los productos de la fórmula general (I)<sub>1</sub> definida más adelante, tienen al menos una de las tres propiedades elegidas entre las propiedades siguientes (y a menudo hasta dos de estas tres propiedades, incluso a veces las tres a la vez):

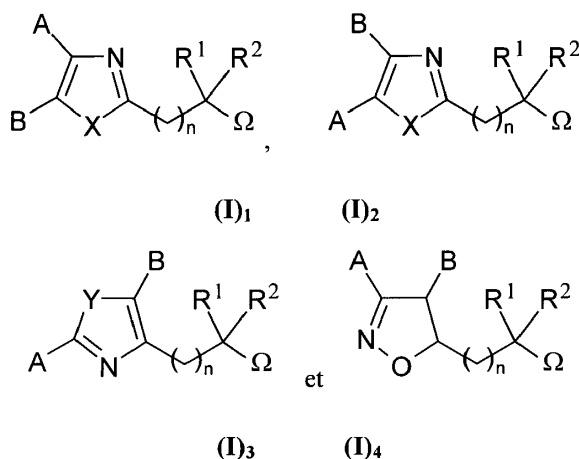
- propiedades de inhibición de las MAO;
- propiedades de inhibición de la peroxidación lipídica; y
- propiedades de modulación de los canales de sodio.

Estas propiedades ventajosas ofrecen el interés de abrir a tales compuestos numerosas aplicaciones, en particular en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, y especialmente las indicadas precedentemente, del dolor o de la epilepsia. El objetivo de la invención está definido en las reivindicaciones. Cualquier objetivo que no esté cubierto por las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

Los compuestos que responden a la fórmula general (I)



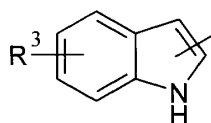
bajo forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en la que Het es un heterociclo de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos y es tal que la fórmula general (I) corresponde exclusivamente a una de las sub-fórmulas siguientes:



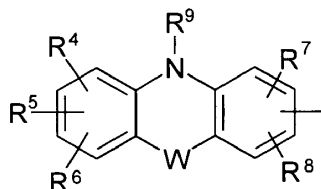
en las que:

A representa

o bien un radical



en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,  
o bien un radical



5 en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro o  $NR^{10}R^{11}$ ,

representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

10 representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

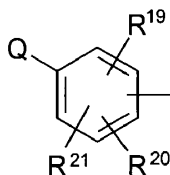
15  $R^9$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{15}$ ,

representando  $R^{15}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{16}R^{17}$ ,

20 representando  $R^{16}$  y  $R^{17}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{16}$  y  $R^{17}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

25 y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o  $-NR^{18}-$ , en el que  $R^{18}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

o bien un radical



30 en el cual Q representa H,  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-NR^{23}R^{24}$ , un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o  $-NR^{10}R^{11}$  y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilendioxo o etilendioxo, o también Q representa un radical  $-COPh$ ,  $-SO_2Ph$  o  $-CH_2Ph$ , estando dicho radical  $-COPh$ ,  $-SO_2Ph$  o  $-CH_2Ph$  eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

35 representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

representando  $R^{22}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

representando  $R^{23}$  y  $R^{24}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical  $-CO-R^{25}$ ,

representando  $R^{25}$  un radical alquilo,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o  $SR^{26}$ , o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro,  $-SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  o  $NR^{27}R^{28}$ ,

representando  $R^{26}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{29}$ , o bien  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

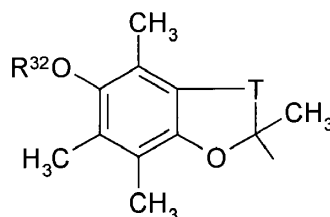
representando q un número entero de 0 a 2,

representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

representando  $R^{29}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi o  $-NR^{30}R^{31}$ ,

representando  $R^{30}$  y  $R^{31}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{30}$  y  $R^{31}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

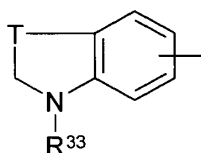
o bien un radical



en el cual  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

o bien finalmente un radical



en el cual  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  o  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

representando  $\Sigma$  un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- representando  $R^{34}$  y  $R^{35}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,
- representando  $R^{36}$  y  $R^{37}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o  $NR^{10}R^{11}$ ,
- 5 representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,
- 10 representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,
- representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,
- 15 y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,
- o también A representa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
- X representa S o  $NR^{38}$ ,
- representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cianoalquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o aralquilcarbonilo,
- 20 Y representa O o S;
- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, estando el propio grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,
- 25 representando  $Z^1$  y  $Z^2$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  o  $-S-$ ,
- 30 representando  $R^{39}$  y  $R^{41}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,
- representando  $R^{40}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{42}R^{43}$ ,
- representando  $R^{42}$  y  $R^{43}$ , independientemente, cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,
- 35 y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo o  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , o también uno de los radicales aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituidos sobre el grupo arilo o heteroarilo con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno y de un radical alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino,
- 40 representando  $R^{70}$  y  $R^{71}$  independientemente un radical alquilo o alcoxi;
- o bien  $R^1$  y  $R^2$ , considerados junto con el átomo de carbono que los sostiene, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros;
- 45 B representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  o un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico,
- representando  $Z^3$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  o  $-S-$ ,
- representando  $R^{44}$  y  $R^{45}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo;
- 50



$\Omega$  representa uno de los radicales  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  o  $\text{OR}^{48}$ , en los cuales:

$\text{R}^{46}$  y  $\text{R}^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-CONHR}^{51}$  o  $-\text{SO}_2\text{R}^{51}$ , o también un radical seleccionado entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$  y  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ , representando  $\text{Z}^4$  y  $\text{Z}^5$  un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{52}-$  o  $-\text{S}-$ ,

o  $\text{R}^{46}$  y  $\text{R}^{47}$  considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de  $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ ,  $-\text{NR}^{54}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  y  $-\text{CO}-$ , pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo una azetidina, una piperazina, una homopiperazina, una 3,5-dioxopiperazina, una piperidina, una pirrolidina, una morfolina o una tiomorfolina,

representando  $\text{R}^{50}$  y  $\text{R}^{52}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando  $\text{R}^{51}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en los cuales el radical cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, alcoxilalquilo o  $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ , o también un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido dicho radical arilo o aralquilo con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

representando  $\text{R}^{58}$  y  $\text{R}^{59}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando  $\text{R}^{53}$  y  $\text{R}^{54}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical  $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^7\text{R}^{60}$  o  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{61}$ ,

representando  $\text{Z}^7$  un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{62}-$  o  $-\text{S}-$ ,

representando  $\text{R}^{60}$  y  $\text{R}^{62}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o piridinilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, cianoalquilo,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^9\text{R}^{63}$  y  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{64}$ ,

representando  $\text{R}^{61}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $\text{NR}^{65}\text{R}^{66}$ ,

representando  $\text{R}^{65}$  y  $\text{R}^{66}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $\text{Z}^8$  un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{67}-$  o  $-\text{S}-$ ,

representando  $\text{R}^{63}$  y  $\text{R}^{67}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $\text{R}^{64}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilalquilo, alquenilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $\text{NR}^{68}\text{R}^{69}$ ,

representando  $\text{R}^{68}$  y  $\text{R}^{69}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

y  $\text{R}^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo:

siendo  $g$  y  $p$  independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 1 a 6, y siendo  $k$  y  $n$  independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 0 a 6;

bien entendido que cuando Het es tal que el compuesto de la fórmula general (I) responde a la sub-fórmula general (I)<sub>4</sub>, entonces:

A representa el radical 4-hidroxi-2,3-di-terciobutil-fenilo;

B, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan todos H; y finalmente

Ω representa OH;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I);

5 pueden ser utilizados para preparar un medicamento destinado a tener al menos una de las tres actividades siguientes:

- inhibir las monoaminooxidasas, en particular la monoaminooxidasa B,
- inhibir la peroxidación lipídica,
- tener una actividad moduladora frente a los canales de sodio.

10 Según variantes preferidas de la invención, estos compuestos poseerán al menos dos de las actividades citadas anteriormente. En particular, inhibirán a la vez las MAO y captarán las ROS o tendrán a la vez una actividad antagonista frente a los canales de sodio y una actividad captadora de las ROS. En ciertos casos, los compuestos de la fórmula general (I) reunirán incluso las tres actividades.

Esto permite a los compuestos de la fórmula general (I) ser útiles en el tratamiento de las enfermedades citadas precedentemente como relacionadas con las MAO, con la peroxidación lipídica y con los canales de sodio.

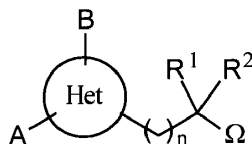
15 Por alquilo, cuando no se da más precisión, se entiende un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por cicloalquilo, cuando no se da más precisión, se entiende un sistema monocíclico carbonado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Por alquenoilo, cuando no se da más precisión, se entiende un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y que presenta al menos una insaturación (doble enlace). Por alquiniilo, cuando no se da más precisión, se entiende un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y que presenta al menos una doble insaturación (triple enlace). Por alenilo, se entiende el radical -CH=C=CH<sub>2</sub>. Por arilo carbocíclico o heterocíclico, se entiende un sistema carbocíclico (en particular, el radical fenilo que puede ser representado de forma abreviada Ph) o heterocíclico que comprende al menos un ciclo aromático, siendo denominado heterocíclico un sistema cuando uno al menos de los ciclos que le componen contiene un heteroátomo (O, N o S). Por heterociclo, se entiende un sistema mono- o policíclico que comprende al menos un heteroátomo elegido entre O, N y S y que es saturado, parcialmente o totalmente insaturado o aromático. Por heteroarilo, se entiende un heterociclo tal como se ha definido precedentemente en el cual uno al menos de los ciclos que le componen es aromático. Por haloalquilo, se entiende un radical alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno (y eventualmente todos) es reemplazado por un átomo de halógeno.

30 Además, cuando no se da más precisión, se entiende por un radical eventualmente sustituido un radical que contiene un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno y de los radicales alquilo y alcoxi.

35 Por radicales alquiltio, alcoxi, haloalquilo, alcoxialquilo, trifluorometilalquilo, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquiniilo, alenilalquilo, cianoalquilo y aralquilo, se entienden respectivamente los radicales alquiltio, alcoxi, haloalquilo, alcoxialquilo, trifluorometilalquilo, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquiniilo, alenilalquilo, cianoalquilo y aralquilo en los que el radical alquilo o los radicales alquilo tienen los significados indicados precedentemente.

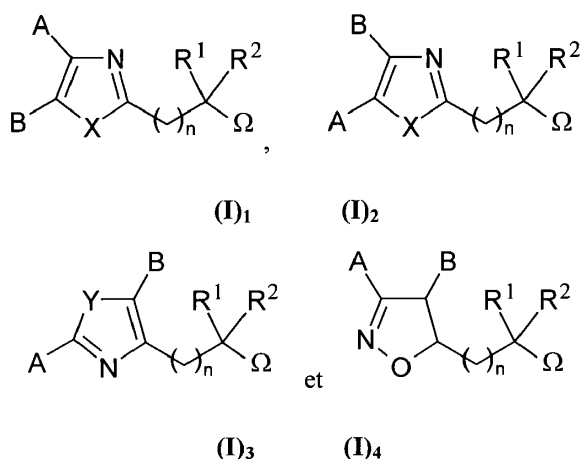
40 Por heterociclo, se entienden especialmente los radicales tiofeno, piperidina, piperazina, quinolina, indolina e indol. Por alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se entienden, especialmente, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo. Finalmente, por halógeno, se entiende los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos serán aquellos que responden a la fórmula general (I):



(I)

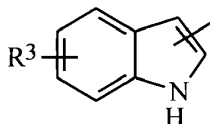
45 bajo forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en la que Het es un heterociclo de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos y es tal que la fórmula general (I) corresponde exclusivamente a una de las sub-fórmulas siguientes:



en las que:

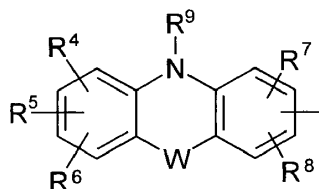
A representa

5 o bien un radical



en el que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,

o bien un radical

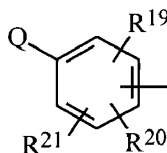


10 en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

15 y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o -NR<sup>18</sup>-, en el que R<sup>18</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

o bien un radical



20 en el cual Q representa H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilendioxi o etilendioxi, o también Q representa un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph, estando dicho radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

25 representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios

independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

representando  $R^{22}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

- 5 representando  $R^{23}$  y  $R^{24}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical  $-\text{CO}-R^{25}$ ,  
representando  $R^{25}$  un radical alquilo,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o  $\text{SR}^{26}$ , o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro,  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{49}$ ,  $-\text{CONHR}^{55}$ ,  $-\text{S(O)}_q\text{R}^{56}$ ,  $-\text{NH(CO)R}^{57}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  o  $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ ,

- 10 representando  $R^{26}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-\text{COR}^{29}$ , o bien  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

- 15 representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

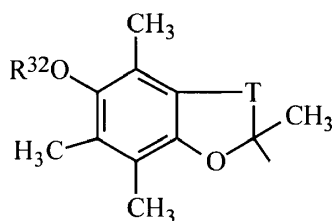
representando q un número entero de 0 a 2,

- 20 representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

representando  $R^{29}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi o  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ,

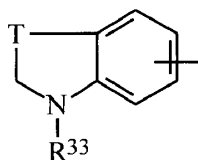
- representando  $R^{30}$  y  $R^{31}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{30}$  y  $R^{31}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

- 25 o bien un radical



- 30 en el que  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y T representa un radical  $-(\text{CH}_2)_m-$  con  $m = 1$  o 2,

o bien finalmente un radical



en el que  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-\Sigma\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$  o  $-\Sigma\text{CHR}^{36}\text{R}^{37}$ ,

representando  $\Sigma$  un radical alquilenilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- 35 representando  $R^{34}$  y  $R^{35}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

representando  $R^{36}$  y  $R^{37}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o  $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,

- representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo
- 5 azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina o tiomorfolina,
- y T representa un radical  $-(CH_2)_m$  con  $m = 1$  o  $2$ ,
- o también A representa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
- X representa S o  $NR^{38}$ ,
- representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cianoalquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o
- 10 aralquilcarbonilo,
- Y representa O o S;
- $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, estando el propio grupo arilo de los
- 15 radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,
- representando  $Z^1$  y  $Z^2$  un enlace, -O-,  $-NR^{41}$ - o -S-,
- representando  $R^{39}$  y  $R^{41}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,
- 20 alqueno, alquinilo o cianoalquilo,
- representando  $R^{40}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{42}R^{43}$ ,
- representando  $R^{42}$  y  $R^{43}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquinilo o cianoalquilo,
- 25 y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo o  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , o también uno de los radicales aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituidos sobre el grupo arilo o heteroarilo con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno y de un radical alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino,
- 30 representando  $R^{70}$  y  $R^{71}$  independientemente un radical alquilo o alcoxi;
- o bien  $R^1$  y  $R^2$ , considerados junto con el átomo de carbono que los sostiene, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros;
- B representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  o un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de
- 35 halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico,
- representando  $Z^3$  un enlace, -O-,  $-NR^{45}$ - o -S-,
- representando  $R^{44}$  y  $R^{45}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo;
- 40  $\Omega$  representa uno de los radicales  $NR^{46}R^{47}$  o  $OR^{48}$ , en los cuales:
- $R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  o  $-SO_2R^{51}$ , o también un radical elegido entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxilalquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo,
- 45 estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxilalquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$  y  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,
- representando  $Z^4$  y  $Z^5$  un enlace, -O-,  $-NR^{52}$ - o -S-,

o  $R^{46}$  y  $R^{47}$  considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-CO-$ , pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo una azetidina, una piperazina, una homopiperazina, una 3,5-dioxopiperazina, una piperidina, una pirrolidina, una morfolina o una tiomorfolina,

- 5 representando  $R^{50}$  y  $R^{52}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando  $R^{51}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en los cuales el radical cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, alcoxi alquilo o  $NR^{58}R^{59}$ , o también un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido dicho radical arilo o aralquilo con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

representando  $R^{58}$  y  $R^{59}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

- 15 representando  $R^{53}$  y  $R^{54}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ , representando  $Z^7$  un enlace,  $-O-$ ;  $-NR^{62}-$  o  $-S-$ ,

representando  $R^{60}$  y  $R^{62}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o piridinilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  y  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

representando  $R^{61}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{65}R^{66}$ ,

- 25 representando  $R^{65}$  y  $R^{66}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $Z^8$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{67}-$  o  $-S-$ ,

representando  $R^{63}$  y  $R^{67}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo, representando  $R^{64}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{68}R^{69}$ ,

representando  $R^{68}$  y  $R^{69}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

siendo  $g$  y  $p$  independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 1 a 6, y siendo  $k$  y  $n$  independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 0 a 6;

- 35 y  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo;

bien entendido que cuando Het es tal que el compuesto de la fórmula general **(I)** responde a la sub-fórmula general **(I)<sub>4</sub>**, entonces:

A representa exclusivamente el radical 4-hidroxi-2,3-di-terciobutil-fenilo;

B representa H;

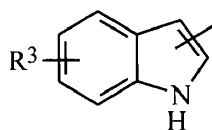
- 40  $R^1$  y  $R^2$  representan los dos H; y finalmente

$\Omega$  representa OH;

o bien las sales de tales compuestos.

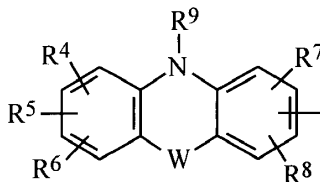
Los compuestos de la fórmula general **(I)** serán preferidos de una forma general entre los que se encuentran al menos uno de los siguientes radicales:

- 45 • representando A :  
- o bien el radical



en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,

- o bien el radical

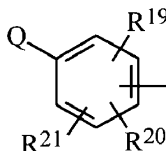


5 en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi,

$R^9$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o -NR<sup>18</sup>-, representando  $R^{18}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

- 10 - o bien el radical



15 en el cual Q representa H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> o un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilendioxi o etilendioxi, o también Q representa un radical -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph, estando dicho radical -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

20 representando  $R^{22}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o SR<sup>26</sup>, o un radical alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

representando  $R^{26}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

25 representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo -COR<sup>29</sup>, o también  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- y -O-,

representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

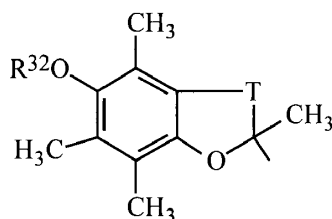
30 representando q un número entero de 0 a 2,

representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

representando  $R^{29}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi o -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

representando  $R^{30}$  y  $R^{31}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

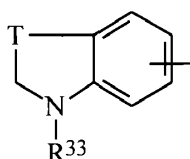
- 35 - o bien el radical



en el que  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y T representa el radical  $-(CH_2)_2-$

- o bien finalmente el radical



5

en el cual  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-Z-NR^{34}R^{35}$  o  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

representando  $\Sigma$  un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando  $R^{34}$  y  $R^{35}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, representando  $R^{36}$  y  $R^{37}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o  $NR^{10}R^{11}$ ,

10

representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

15

representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, tales como por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

20

y T representa el radical  $-(CH_2)-$ ;

- 25 • representando  $\Omega$  :

- o bien el radical  $NR^{46}R^{47}$  en el que  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-COOR^{51}$  o  $-SO_2R^{51}$  o también un radical elegido entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,
- $(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$  y  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,

30

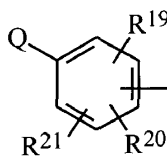
representando  $R^{51}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxilalquilo,

35

- o bien el radical OH;

Por otra parte, cuando A representa el radical



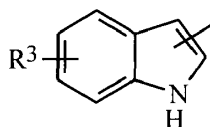


el radical Q se encuentra con preferencia en posición *para* con respecto al heterociclo Het.

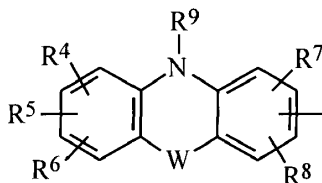
De forma general, todas las preferencias relativas a los sub-grupos de compuestos de la fórmula general (I) presentadas más adelante permanecen aplicables con respecto a la utilización de los compuestos de la fórmula general (I) tal como se ha definido precedentemente para preparar los medicamentos destinados a inhibir las monoaminooxidasas, en particular la monoaminooxidasa B, a inhibir la peroxidación lipídica, a tener una actividad moduladora frente a los canales de sodio o a dos de las tres o las tres actividades citadas anteriormente.

Según una variante particular, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales estarán más especialmente destinados a tener una actividad inhibitoria de las MAO y/o de las ROS y serán entonces con preferencia tales que:

10 A representa  
o bien un radical



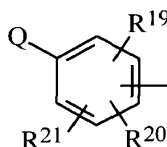
en el que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,  
o bien un radical



15 en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno,  
un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  
y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o -NR<sup>18</sup>-, en el que R<sup>18</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  
o bien un radical



30 en el que Q representa -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos

suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

representando  $R^{22}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

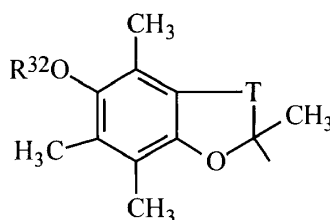
5 representando  $R^{23}$  y  $R^{24}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o  $SR^{26}$ , o un radical alquilo, alqueno, alcoxi o  $NR^{27}R^{28}$ ,

representando  $R^{26}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

10 representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

o bien un radical

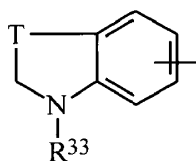


15

en el que  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

o bien finalmente un radical



20

en el cual  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  o  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

representando  $\Sigma$  un radical alquileo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando  $R^{34}$  y  $R^{35}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, representando  $R^{36}$  y  $R^{37}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o  $NR^{10}R^{11}$ , representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

25

30

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

X representa S o  $NR^{38}$ ,

representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cianoalquilo;

Y representa O o S;

35

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, o aralquilcarbonilo, estando el propio grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, o aralquilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

representando  $Z^1$  y  $Z^2$  un enlace, -O-, -NR<sup>41</sup>- o -S-,

representando R<sup>39</sup> y R<sup>41</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

5 representando R<sup>40</sup>, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

representando R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

B representa un átomo de hidrógeno o un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Z<sup>3</sup>R<sup>44</sup>,

10 representando Z<sup>3</sup> un enlace, -O-, -NR<sup>45</sup>- o -S-,

representando R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo;

Ω representa uno de los radicales NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> o OR<sup>48</sup>, en los cuales:

15 R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Z<sup>4</sup>R<sup>50</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>, o también un radical elegido entre los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>5</sup>R<sup>50</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COOR<sup>51</sup>,

20

representando Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> un enlace, -O-, -NR<sup>52</sup>- o -S-,

o R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S- y -CO-, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo una azetidina, una piperazina, una homopiperazina, una 3,5-dioxopiperazina, una piperidina, una pirrolidina, una morfolina o una tiomorfolina,

25

representando R<sup>50</sup> y R<sup>52</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando R<sup>51</sup>, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo o NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>,

30

representando R<sup>58</sup> y R<sup>59</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>7</sup>R<sup>60</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>61</sup>,

35 representando Z<sup>7</sup> un enlace, -O-, -NR<sup>62</sup>- o -S-,

representando R<sup>60</sup> y R<sup>62</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o piridinilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, cianoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>8</sup>R<sup>63</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>64</sup>,

40

representando R<sup>61</sup> un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,

representando R<sup>65</sup> y R<sup>66</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

45

representando Z<sup>8</sup> un enlace, -O-, -NR<sup>67</sup>- o -S-,

representando R<sup>63</sup> y R<sup>67</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $R^{64}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilalquilo, alquenilo, alqueniilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{68}R^{69}$ ,

representando  $R^{68}$  y  $R^{69}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquiniilo o cianoalquilo,

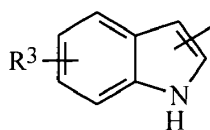
5 y  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo;

siendo g y p independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 1 a 6, y siendo k y n independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 0 a 6.

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (I) (o sus sales), cuando se destinan a tener una actividad inhibidora de las MAO y/o de las ROS, serán tales que:

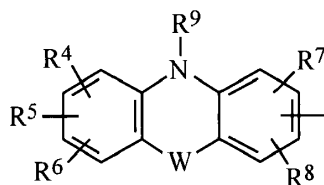
10 A representa

o bien un radical



en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,

o bien un radical

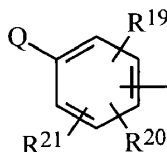


15 en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o alcoxi,

$R^9$  representa un átomo de hidrógeno,

20 y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o  $-NR^{18}$ -, en el que  $R^{18}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

o bien un radical



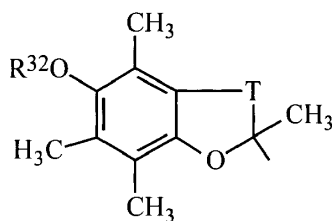
25 en el que Q representa  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$  o un radical fenilo sustituido con un radical OH y eventualmente un sustituyente o sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical OH, alquilo o alcoxi,

representando  $R^{22}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o  $SR^{26}$ , o un radical alquilo o alcoxi,

representando  $R^{26}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

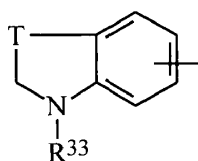
30 o bien un radical



en el que R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

o bien finalmente un radical



5

en el que R<sup>33</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  o  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

representando  $\Sigma$  un radical alquileno lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, representando R<sup>36</sup> y R<sup>37</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro o alcoxi,

10

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

X representa S o NR<sup>38</sup>,

representando R<sup>38</sup> un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o cianoalquilo,

Y representa O o S;

15

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, o aralquilcarbonilo, estando el propio grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, o aralquilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

20

representando Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> un enlace, -O-, -NR<sup>41</sup>- o -S-,

representando R<sup>39</sup> y R<sup>41</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquinilo o cianoalquilo,

representando R<sup>40</sup>, independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

25

representando R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquinilo o cianoalquilo,

y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo

B representa un átomo de hidrógeno o un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,

representando Z<sup>3</sup> un enlace, -O-, -NR<sup>45</sup>- o -S-,

30

representando R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo;

$\Omega$  representa uno de los radicales NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> o OR<sup>48</sup>, en los cuales:

R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , o también un radical elegido entre los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados

35

independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$  y  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,

representando  $Z^4$  y  $Z^5$  un enlace, -O-,  $-NR^{52}$ - o -S-,

5 o  $R^{46}$  y  $R^{47}$  considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de -  $CH(R^{53})$ -,  $-NR^{54}$ -, -O-, -S- y -CO-, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo una azetidina, una piperazina, una homopiperazina, una 3,5-dioxopiperazina, una piperidina, una pirrolidina, una morfolina o una tiomorfolina,

representando  $R^{50}$  y  $R^{52}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

10 representando  $R^{51}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo o  $NR^{58}R^{59}$ ,

representando  $R^{58}$  y  $R^{59}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

15 representando  $R^{53}$  y  $R^{54}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

representando  $Z^7$  un enlace, -O-,  $-NR^{62}$ - o -S-,

20 representando  $R^{60}$  y  $R^{62}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquino, cianoalquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o piridinilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  y  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

25 representando  $R^{61}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquino, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{65}R^{66}$ ,

representando  $R^{65}$  y  $R^{66}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquino o cianoalquilo,

representando  $Z^8$  un enlace, -O-,  $-NR^{67}$ - o -S-,

30 representando  $R^{63}$  y  $R^{67}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquino o cianoalquilo,

representando  $R^{64}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilalquilo, alqueno, alquino, alquino, alquino, alquino, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{68}R^{69}$ ,

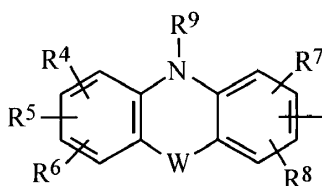
representando  $R^{68}$  y  $R^{69}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquino o cianoalquilo,

35 y  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquino o cianoalquilo;

siendo g y p independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 1 a 6, y siendo k y n independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 0 a 6.

40 En lo que concierne a los compuestos de la fórmula general (I) (o sus sales) más especialmente destinados a tener una actividad inhibitoria de las MAO y de las ROS, se preferirá de forma general que dichos compuestos tengan al menos una de las siguientes características:

- el compuesto responde a la sub-fórmula general (I), o (I)<sub>2</sub> en la que X representa S, el compuesto responde a la fórmula general (I)<sub>3</sub> en la que Y representa O o el compuesto responde a la sub-fórmula general (I)<sub>4</sub>;
- A representa el radical
  - o bien el radical

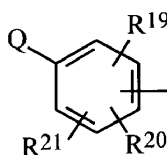


en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o alcoxi,

$R^9$  representa un átomo de hidrógeno,

5 y W no existe, o representa un enlace, -O- o -S-,

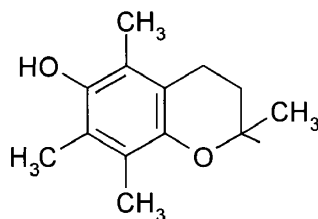
- o bien el radical



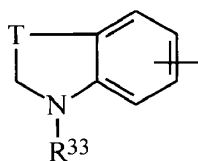
10 en el que Q representa OH, dos de los radicales  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan radicales seleccionados independientemente entre los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio, amino, alquilamino o dialquilamino y el tercero representa un radical elegido entre un átomo de hidrógeno y los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio, amino, alquilamino o dialquilamino,

o en el que Q representa un radical fenilo sustituido con un radical OH y un radical o radicales seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical OH, alquilo, alcoxi o  $-NR^{10}R^{11}$  en el que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

15 - o bien incluso el radical



- o bien finalmente el radical



20 en el que T representa  $-CH_2-$  y  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno, un radical aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo;

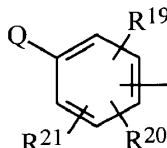
- B representa H;
- n representa 0 o 1;
- $R^1$  y  $R^2$  representan los dos H;
- $\Omega$  representa:

25 - con preferencia: un radical  $NR^{46}R^{47}$  tal como  $NR^{46}R^{47}$  representa el radical piperidinilo o el radical N-piperazinilo eventualmente N-sustituido con un radical alquilo o en el que uno de  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representa H o un radical hidroxialquilo, alquinilo o cianoalquilo y el otro representa H o un radical alquilo,

- o bien el radical  $OR^{48}$  en el que  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo.

En lo que concierne a los compuestos de la fórmula general (I) (o sus sales) más especialmente destinados a tener una actividad inhibitoria de las MAO y de las ROS, se preferirá muy particularmente que dichos compuestos tengan al menos una de las siguientes características:

- 5
- el compuesto responde a la sub-fórmula general (I)<sub>1</sub> o (I)<sub>2</sub> en la que X representa S o el compuesto responde a la fórmula general (I)<sub>3</sub> en la que Y representa O;
  - A representa el radical



en el que Q representa OH, dos de los radicales R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan un radical alquilo y el tercero representa H,

- 10
- o en el que Q representa un radical fenilo sustituido con un radical OH y un radical o radicales seleccionados independientemente entre los radicales alquilo;

- B representa H;
- n representa 0 o 1;
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H;

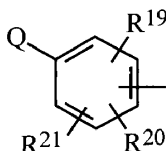
- 15
- Ω representa:
    - con preferencia: un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> tal como NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> representa un radical N-piperazinilo o en el que uno de R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representa H o un radical hidroxialquilo, alquínilo o cianoalquilo y el otro representa H o un radical alquilo,
    - o bien el radical OH.

- 20
- En particular, los compuestos de los ejemplos 1 a 30, 210, 291, 316, 319 a 323, 329 a 336 y 346 a 349 (a veces descritos bajo la forma de sales), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán preferidos cuando se busque en primer lugar una actividad inhibitoria de las MAO y/o de las ROS. Aún más preferiblemente, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 6, 22, 24, 26 a 29, 323 y 332 (a veces descritos bajo forma de sales), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán preferidos cuando se busque en primer lugar una actividad inhibitoria de las MAO y/o de las ROS.

- 25
- Según otra variante, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables serán más especialmente destinados a tener una actividad moduladora de los canales de sodio y serán entonces con preferencia aquellos que corresponden a las sub-fórmulas generales (I)<sub>1</sub> y (I)<sub>2</sub> y que:

A representa

o bien un radical



- 30
- en el que Q representa H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> o un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno,

- 35
- un radical alquilo o alcoxi y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilenodioxi o etilenodioxi, o Q representa un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph, estando dicho radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

representando R<sup>22</sup> un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro, cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,



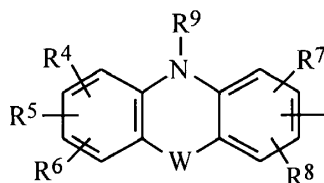
representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  y  $-O-$ ,

5 representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

representando q un número entero de 0 a 2,

representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

o bien un radical



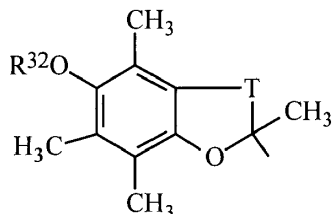
10 en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{10}R^{11}$ ,

15 representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina,

$R^9$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

20 y W no existe, o representa un enlace, o  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-NR^{18}-$ , en el que  $R^{18}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

o bien un radical



en el que  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

25 o incluso A representa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

B representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico;

30 X representa  $NR^{38}$  o S,

representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o aralquilcarbonilo,

35  $R^1$  y  $R^2$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo,  $-(CH_2)_9-NH-CO-R^{70}$  o un radical aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituido sobre el grupo arilo o heteroarilo con uno o varios grupos seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi, un radical hidroxilo, ciano o nitro y un radical amino, alquilamino o dialquilamino,

representando  $R^{70}$ , independientemente cada vez que interviene, un radical alquilo o alcoxi;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> considerados juntos pueden formar eventualmente con el átomo de carbono que los sostiene un carbociclo de 3 a 7 miembros;

Ω representa OH o un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, en el que:

5 R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, -CO-NH-R<sup>51</sup>, -CO-O-R<sup>51</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>72</sup> o uno de los radicales heteroarilo, aralquilo, ariloxialquilo o arilimino eventualmente sustituidos sobre el grupo heteroarilo o arilo con uno o varios grupos seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino,

10 representando R<sup>51</sup> un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en los cuales el radical cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alcoxilalquilo o incluso un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar dicho radical arilo o aralquilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

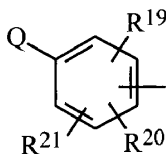
15 y representando R<sup>72</sup> un radical alquilo, o uno de los radicales fenilo o aralquilo eventualmente sustituidos sobre el núcleo aromático con un radical o radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi;

g representa un número entero de 1 a 6; y finalmente

n representa un número entero de 0 a 6.

20 Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (I) (o sus sales farmacéuticamente aceptables) destinados a tener una actividad moduladora de los canales de sodio corresponderán a las sub-fórmulas generales (I)<sub>1</sub> y (I)<sub>2</sub> y serán tales que:

A representa el radical



25 en el que Q representa H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup> o un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi, o también Q representa un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph, estando dicho radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

30 representando R<sup>22</sup> un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro, cicloalquilo, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -OCF<sub>3</sub> o NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

35 representando R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- y -O-,

representando R<sup>49</sup> y R<sup>55</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

representando q un número entero de 0 a 2,

40 representando R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

o también A representa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo,

45 B representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico;

X representa NR<sup>38</sup> o S,

representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o aralquilcarbonilo,

5  $R^1$  y  $R^2$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, aminoalquilo,  $-(CH_2)_g-NH-CO-R^{70}$  o un radical aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituido sobre el grupo arilo o heteroarilo con uno o varios grupos seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi, un radical hidroxilo, ciano o nitro y un radical amino, alquilamino o dialquilamino,

representando  $R^{70}$ , independientemente cada vez que interviene, un radical alquilo o alcoxi;

$R^1$  y  $R^2$  considerados juntos pueden formar eventualmente con el átomo de carbono que los sostiene un carbociclo de 3 a 7 miembros;  $\Omega$  representa el radical  $NR^{46}R^{47}$ , en el que:

10  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo,  $-CO-NH-R^{51}$ ,  $-CO-O-R^{51}$  o  $-SO_2-R^{72}$  o uno de los radicales heteroarilo, aralquilo, ariloxialquilo o arilimino eventualmente sustituidos sobre el grupo heteroarilo o arilo con uno o varios grupos seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino,

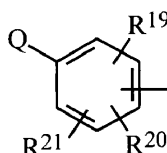
15 representando  $R^{51}$  un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en los cuales el radical cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alcoxilalquilo o incluso un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar dicho radical arilo o aralquilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

20 y representando  $R^{72}$  un radical alquilo, o uno de los radicales fenilo o aralquilo eventualmente sustituidos sobre el núcleo aromático con un radical o radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi; y finalmente

n representa un número entero de 0 a 6.

25 En lo que concierne a los compuestos de la fórmula general (I) (o sus sales) más especialmente destinados a tener una actividad moduladora de los canales de sodio, se preferirán de una forma general aquellos compuestos de la sub-fórmula general (I)<sub>1</sub> o (I)<sub>2</sub> que tengan al menos una de las siguientes características:

- A representa:
  - el radical



30 en el que Q representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo OH, un radical alcoxi, alquilo o fenilo eventualmente sustituido con un radical o radicales seleccionados entre un átomo de halógeno y un radical alcoxi,

35 y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro, cicloalquilo,  $-SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  o  $NR^{27}R^{28}$ ,

representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno que los sostiene un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre  $-CH_2-$ ,  $-NH-$  y  $-O-$ ,

40 representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

representando q un número entero de 0 a 2,

representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

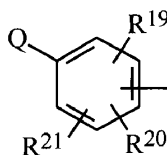
- o un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

45 • B representa H, alquilo o fenilo;

- n representa 0 o 1;
- $R^1$  y  $R^2$  son tales que:
  - $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente H, un radical alquilo, cicloalquilo y en particular ciclohexilo, cicloalquilalquilo; o incluso un radical aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituido sobre el grupo arilo o heteroarilo con uno o varios grupos seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi; en particular,  $R^1$  representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, y con preferencia 4 a 6 átomos de carbono, el radical ciclohexilo o el radical indolilmetilo eventualmente sustituido y  $R^2$  representa H;
  - o  $R^1$  y  $R^2$  considerados juntos forman con el átomo de carbono que les sostiene un carbociclo de 3 a 7 miembros;
- $\Omega$  representa un radical OH o con preferencia un radical  $NR^{46}R^{47}$  en el que  $R^{46}$  representa H, un radical alquilo y en particular isopropilo, n-pentilo o n-hexilo, un radical cicloalquilalquilo, un radical cicloalquilo y en particular ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, un radical alquilcarbonilo, un radical alcoxicarbonilo, un radical (cicloalquil)oxicarbonilo, un radical cicloalquilalcoxycarbonilo, un radical alquilaminocarbonilo o incluso un radical bencilo eventualmente sustituido con un radical alcoxi, y  $R^{47}$  representa H;
- X representa S o con preferencia el radical  $NR^{38}$  en el que  $R^{38}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o aralquilcarbonilo.

En lo que concierne a los compuestos de la fórmula general (I) (o sus sales) más especialmente destinados a tener una actividad moduladora de los canales de sodio, se preferirá todavía más particularmente aquellos compuestos de la sub-fórmula general (I)<sub>1</sub> o (I)<sub>2</sub> que tengan al menos una de las siguientes características:

- A representa:
  - el radical



en el que Q representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alcoxi, alquiltio o fenilo eventualmente sustituido con un radical o radicales seleccionados entre un átomo de halógeno y un radical alcoxi,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo, alcoxi, ciano, cicloalquilo,  $-CF_3$  o  $NR^{27}R^{28}$ ,

representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno que les lleva un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre  $-CH_2-$  y  $-NH-$ ;

- o un radical cicloalquilo;

- B representa H;
- n representa 0 o 1;
- $R^1$  representa H, un radical alquilo, cicloalquilo y en particular ciclohexilo, y  $R^2$  representa H;
- $\Omega$  representa un radical  $NR^{46}R^{47}$  en el que  $R^{46}$  representa un radical cicloalquilalquilo, un radical cicloalquilo y en particular ciclobutilo o ciclohexilo, un radical alcoxicarbonilo, un radical (cicloalquil)oxicarbonilo, un radical cicloalquilalcoxycarbonilo o incluso un radical bencilo eventualmente sustituido con un radical alcoxi, y  $R^{47}$  representa H;
- X representa el radical NH.

Además, siempre para los compuestos más especialmente destinados a tener una actividad moduladora de los canales de sodio, cuando n representa 1,  $R^1$  y  $R^2$  representarán con preferencia átomos de hidrógeno.

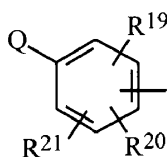
En particular, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 6, 7, 9 a 11, 13, 15 a 17, 20, 24, 26, 28 a 318, 321, 324 a 330 y 337 a 345 (a veces descritos en forma de sales), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán preferidos cuando se busque en primer lugar una actividad moduladora de los canales de sodio.

Más preferiblemente, los compuestos de los ejemplos 1, 6, 7, 11, 13, 15, 17, 20, 24, 31 a 38, 42, 43, 46 a 48, 53, 56, 57, 59 a 61, 64 a 80, 82 a 88, 92 a 95, 97, 105, 106, 108, 110, 113, 117, 118, 121 a 123, 125, 128, 130 a 139, 142 a 145, 149, 151, 152, 154, 162 a 166, 168 a 178, 181, 183 a 186, 188, 190 a 196, 198 a 206, 208 a 210, 212 a 218, 220 a 231, 233 a 250, 252 a 259, 261 a 281, 283 a 288, 293 a 313, 324 y 338 a 340 (a veces descritos en forma de sales), o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán preferidos cuando se busque en primer lugar una actividad moduladora de los canales de sodio.

Según una variante, los compuestos de la fórmula general (I) tal como se ha definido precedentemente en la que:

Het es tal que los compuestos de la fórmula general (I) responden a una de las sub-fórmulas generales (I)<sub>1</sub> y (I)<sub>2</sub> en las cuales X representa NH o S o a la sub-fórmula general (I)<sub>3</sub> en la que Y representa O;

10 A representa un radical



en el que Q representa OH, dos de los radicales R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan un radical alquilo y el tercero representa un átomo de hidrógeno,

15 o en el que Q representa un radical fenilo sustituido con un radical OH y un radical o radicales seleccionados independientemente entre los radicales alquilo;

B representa un átomo de hidrógeno;

n representa 0 o 1;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos un átomo de hidrógeno;

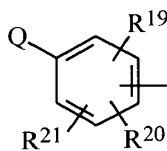
20 y Ω representa un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> en el que R<sup>46</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo, hidroxialquilo o cianoalquilo y R<sup>47</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o incluso R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros, siendo seleccionados los miembros complementarios entre -CH<sub>2</sub>- y -NH-;

se pueden utilizar para preparar un medicamento destinado a la vez a inhibir las MAO y la peroxidación lipídica y a modular los canales de sodio.

25 Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (I) utilizables para preparar un medicamento destinado a la vez a inhibir las MAO y la peroxidación lipídica y a modular los canales de sodio serán tales que:

Het es tal que los compuestos de la fórmula general (I) responden a la sub-fórmula general (I)<sub>1</sub> en la que X representa S o a la sub-fórmula general (I)<sub>3</sub> en la que Y representa O;

A representa un radical



30 en el que Q representa OH, dos de los radicales R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan un radical alquilo y el tercero representa un átomo de hidrógeno;

B representa un átomo de hidrógeno;

n representa 0 o 1;

35 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos un átomo de hidrógeno;

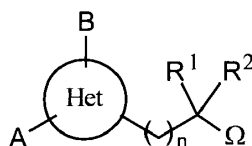
y Ω representa un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> en el que R<sup>46</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo o cianoalquilo y R<sup>47</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o incluso R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un radical N-piperazinilo.

40 Siempre para los compuestos de la fórmula general (I) utilizables para preparar un medicamento destinado a la vez a inhibir las MAO y la peroxidación lipídica y a modular los canales de sodio, n representará con preferencia 0

cuando Het es tal que los compuestos de la fórmula general (I) responden a la sub-fórmula general (I)<sub>1</sub>, en la que X representa S y con preferencia 1 cuando Het es tal que los compuestos de la fórmula general (I) responden a la sub-fórmula general (I)<sub>3</sub> en la que Y representa O.

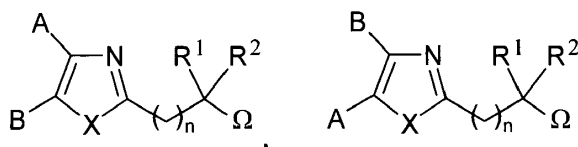
- 5 En particular, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 6, 24, 26, 28 y 29 (a veces descritos en forma de sales) o sus sales farmacéuticamente aceptables serán preferidos cuando se desea preparar un medicamento destinado a la vez a inhibir las MAO y la peroxidación lipídica y a modular los canales de sodio.

Se describen, a título de medicamentos, los compuestos de la fórmula general (II)



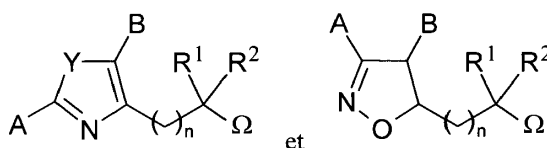
(II)

- 10 bajo forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en la que Het es un heterociclo de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos y es tal que la fórmula general (II) corresponde exclusivamente a una de las sub-fórmulas siguientes:



(II)<sub>1</sub>

(II)<sub>2</sub>



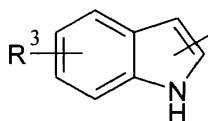
(II)<sub>3</sub>

(II)<sub>4</sub>

en las que:

- 15 A representa

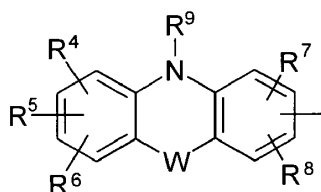
o bien un radical



en el que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,

o bien un radical

- 20



en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo -COR<sup>12</sup>, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4

a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

5 representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

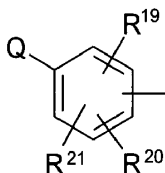
$R^9$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{15}$ ,

representando  $R^{15}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{16}R^{17}$ ,

10 representando  $R^{16}$  y  $R^{17}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{16}$  y  $R^{17}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

15 y W no existe, o representa un enlace, o  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-NR^{18}-$ , en el que  $R^{18}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

o bien un radical



20 en el cual Q representa H,  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-NR^{23}R^{24}$ , un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o  $-NR^{10}R^{11}$  y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilendioxo o etilendioxo, o también Q representa un radical  $-COPh$ ,  $-SO_2Ph$  o  $-CH_2Ph$ , estando dicho radical  $-COPh$ ,  $-SO_2Ph$  o  $-CH_2Ph$  eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

25 representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

30 representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando  $R^{22}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

35 representando  $R^{23}$  y  $R^{24}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical  $-CO-R^{25}$ ,

representando  $R^{25}$  un radical alquilo,

y  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o  $SR^{26}$ , o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro,  $-SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  o  $NR^{27}R^{28}$ ,

40 representando  $R^{26}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

representando  $R^{27}$  y  $R^{28}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{29}$ , o bien  $R^{27}$  y  $R^{28}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

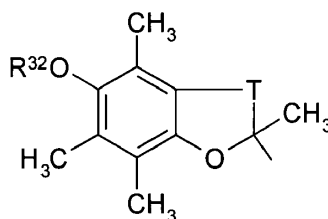
representando  $q$  un número entero de 0 a 2,

5 representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

representando  $R^{29}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi o  $-NR^{30}R^{31}$ ,

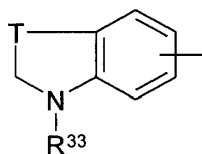
10 representando  $R^{30}$  y  $R^{31}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{30}$  y  $R^{31}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

o bien un radical



en el que  $R^{32}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

15 o bien finalmente un radical



en el que  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  o  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

representando  $\Sigma$  un radical alquilenilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

20 representando  $R^{34}$  y  $R^{35}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, representando  $R^{36}$  y  $R^{37}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o  $NR^{10}R^{11}$ , representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

25

representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

30 representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

o también A representa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

X representa S o  $NR^{38}$ ,

35 representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cianoalquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o aralquilcarbonilo,

Y representa O o S;



- 5  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquino, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, estando el propio grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,
- representando  $Z^1$  y  $Z^2$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  o  $-S-$ ,
- 10 representando  $R^{39}$  y  $R^{41}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino o cianoalquilo,
- representando  $R^{40}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquino, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{42}R^{43}$ ,
- representando  $R^{42}$  y  $R^{43}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alqueno, alquino o cianoalquilo,
- 15 y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo o  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , o incluso uno de los radicales aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituidos sobre el grupo arilo o heteroarilo con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno y de un radical alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino,
- 20 representando  $R^{70}$  y  $R^{71}$  independientemente un radical alquilo o alcoxi;
- o bien  $R^1$  y  $R^2$ , considerados junto con el átomo de carbono que los sostiene, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros;
- 25 B representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  o un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico,
- representando  $Z^3$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  o  $-S-$ ,
- representando  $R^{44}$  y  $R^{45}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo;
- 30  $\Omega$  representa uno de los radicales  $NR^{46}R^{47}$  o  $OR^{48}$ , en los cuales:
- 35  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  o  $-SO_2R^{51}$ , o incluso un radical elegido entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$  y  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,
- representando  $Z^4$  y  $Z^5$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  o  $-S-$ ,
- 40 o  $R^{46}$  y  $R^{47}$  considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-CO-$ ,
- representando  $R^{50}$  y  $R^{52}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,
- 45 representando  $R^{51}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en los cuales el radical cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo o  $NR^{58}R^{59}$ , o también un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar dicho radical arilo o aralquilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente
- 50 entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,
- representando  $R^{58}$  y  $R^{59}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alqueno, alquino, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando  $R^{53}$  y  $R^{54}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

representando  $Z^7$  un enlace, -O-,  $-NR^{62}-$  o -S-,

5 representando  $R^{60}$  y  $R^{62}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o piridinilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  y  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

10 representando  $R^{61}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{65}R^{66}$ ,

representando  $R^{65}$  y  $R^{66}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $Z^8$  un enlace, -O-,  $-NR^{67}-$  o -S-,

15 representando  $R^{63}$  y  $R^{67}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $R^{64}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilalquilo, alquenilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{68}R^{69}$ ,

20 representando  $R^{68}$  y  $R^{69}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

y  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo;

siendo g y p independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 1 a 6, y siendo k y n independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 0 a 6;

25 bien entendido que cuando Het es tal que el compuesto de la fórmula general (II) responde a la sub-fórmula general (II)<sub>4</sub>, entonces:

A representa el radical 4-hidroxi-2,3-di-terciobutil-fenilo;

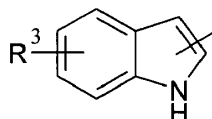
B,  $R^1$  y  $R^2$  representan todos H; y finalmente

$\Omega$  representa OH;

bien entendido igualmente que debe estar presente al menos una de las siguientes características:

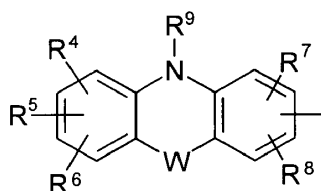
30 - Het es un ciclo tiazol, oxazol o isoxazolina, y

A representa un radical



en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,

o A representa un radical

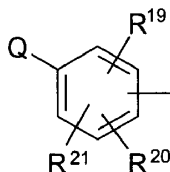


35 en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro o  $NR^{10}R^{11}$ , representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo

R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o -NR<sup>18</sup>-, en el que R<sup>18</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

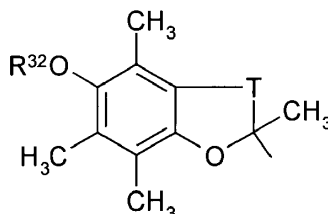
o A representa un radical



5

en el que Q representa OH o Q representa un radical fenilo sustituido con un radical OH y un radical o radicales seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical OH, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

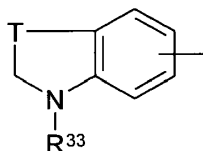
o incluso A representa un radical



10

en el que R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y T representa un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- con m = 1 o 2,

o finalmente A representa un radical



15

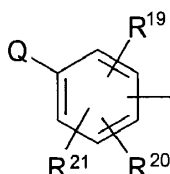
en el que el radical R<sup>33</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -Σ-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> o -Σ-CHR<sup>36</sup>R<sup>37</sup>, representando Σ un radical alquilenilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, representando R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, representando R<sup>36</sup> y R<sup>37</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S, pudiendo ser dicho heterociclo por ejemplo azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o tiomorfolina, y T representa un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- con m = 1 o 2;

20

25

- Het es un ciclo de imidazol,

A representa un radical

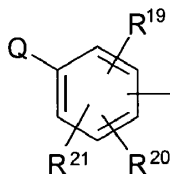


en el que Q representa OH,

30

y Ω representa NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> en el que R<sup>46</sup> o R<sup>47</sup> representa un radical aminofenilo, nitrofenilo, aminofenilcarbonilo, nitrofenilcarbonilo, aminofenilalquilo o nitrofenilalquilo;

- A representa un radical



5 B representa un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico,

y uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa uno de los radicales arilalquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituidos;

- A representa un radical cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
  - $\Omega$  representa NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> y uno de R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representa un radical alquenoilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo;
  - uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa un radical cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
  - ninguno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa H;
  - n = 1 y A representa un radical bifenilo, fenoxifenilo, feniltiofenilo, fenilcarbonilfenilo o fenilsulfonilfenilo;
  - cuando Het es un ciclo de tiazol y  $\Omega$  representa el radical OR<sup>48</sup> en el que R<sup>48</sup> es un radical cianoalquilo, entonces el grupo ciano no está unido al átomo de carbono inmediatamente adyacente al átomo de oxígeno;
- 10
- 15

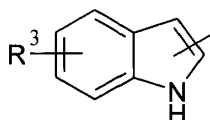
o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (II).

De una forma general, serán preferidos los medicamentos de la fórmula general (II) que tengan una de las siguientes características suplementarias:

20 i. n = 0,

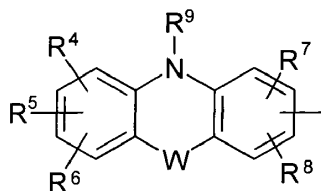
Het es un ciclo de oxazol, tiazol o isoxazolina

A representa un radical



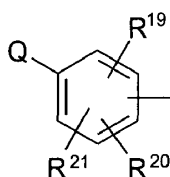
en el que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,

25 o A representa un radical



en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan átomos de hidrógeno y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o -NR<sup>18</sup>- en el que R<sup>18</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

o A representa un radical

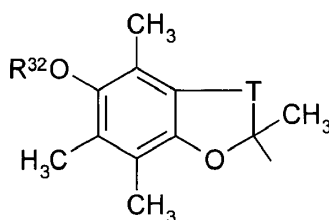


en el que Q representa OH y dos de los radicales R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan radicales alquilo,

o en el que Q representa un radical fenilo sustituido con un radical OH y un radical o radicales seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical OH, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

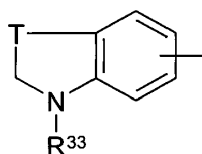
5

o incluso A representa un radical



en el que R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y T representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,

o finalmente A representa un radical



10

en el que T representa el radical -CH<sub>2</sub>- y el radical R<sup>33</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical -Σ-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, representando Σ un radical alquileno lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y representando R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

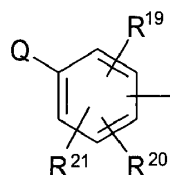
B representa H,

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

y Ω representa un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> en el que uno de R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representa un radical alquilo, alqueno, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo y el otro representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o

ii. n = 0,

20 A representa un radical



en el que Q representa un átomo de hidrógeno o un radical -OR<sup>22</sup> o -SR<sup>22</sup> en el que R<sup>22</sup> representa un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

25 R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, un radical SR<sup>26</sup>, o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, representando R<sup>26</sup> un radical alquilo,

representando R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- y -O-,

30

representando  $R^{49}$  y  $R^{55}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo, representando  $q$  un número entero de 0 a 2,

representando  $R^{56}$  y  $R^{57}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

5 y uno de  $R^1$  y  $R^2$  representa un radical cicloalquilo o cicloalquilalquilo o bien ninguno de  $R^1$  y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno; o finalmente

iii.  $n = 1$ ,

A representa un radical bifenilo eventualmente sustituido o el radical ciclohexilfenilo,

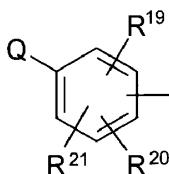
B representa un átomo de hidrógeno,

10  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno un átomo de hidrógeno,

y  $\Omega$  representa un radical  $NR^{46}R^{47}$  en el que  $R^{46}$  representa un radical  $-COOR^{51}$ ,

representando  $R^{51}$  un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxilalquilo y representando  $R^{47}$  un átomo de hidrógeno.

En el caso i., se preferirá además que A represente un radical



15

en el que Q representa OH y dos de los radicales  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan radicales alquilo.

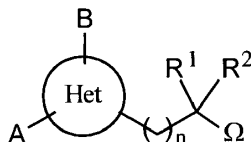
En el caso ii. y iii., se preferirá además que Het represente un ciclo de imidazol.

20 Con preferencia, los medicamentos de la fórmula general (II) se seleccionarán entre los compuestos descritos (a veces en forma de sales) en los ejemplos 1 a 35, 52, 57, 61, 80, 82, 83, 85 a 87, 90, 94, 113, 115, 123, 127, 130, 132, 134, 138, 139, 147, 152, 154, 161, 164, 169, 171 a 173, 176 a 180, 203, 237 a 239, 243 a 247, 249, 251, 255, 258 a 262, 264 a 271, 273 a 275 y 277 a 349 o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

25 Más preferiblemente, los medicamentos de la fórmula general (II) se seleccionarán entre los compuestos descritos (a veces en forma de sales) en los ejemplos 1, 3, 6, 7, 11, 17, 24, 26 a 35, 57, 61, 82, 83, 85 a 87, 94, 113, 123, 130, 132, 134, 138, 139, 152, 154, 164, 169, 171 a 173, 176 a 178, 203, 237 a 239, 243 a 247, 249, 255, 258, 259, 261, 262, 264 a 271, 273 a 275, 277 a 281, 283 a 288, 293 a 313, 321, 323, 324, 332 y 338 a 340 o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Por otra parte, las mismas preferencias indicadas para los compuestos de la fórmula general (I) son por otra parte aplicables por analogía a los compuestos de la fórmula general (II).

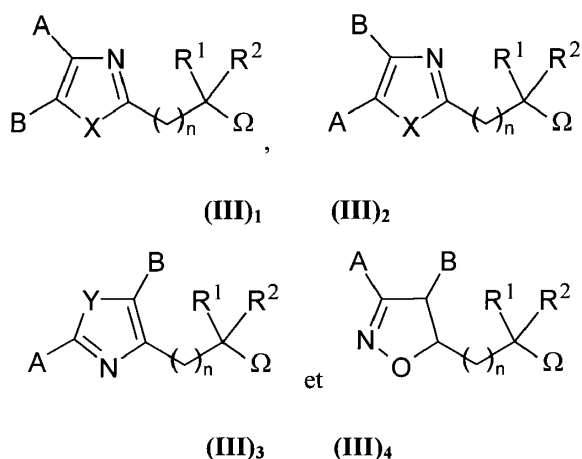
Se describen también, a título de productos industriales nuevos, los compuestos de la fórmula general (III)



30

(III)

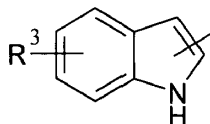
bajo forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en la que Het es un heterociclo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos y es tal que la fórmula general (III) corresponde exclusivamente a una de las sub-fórmulas siguientes:



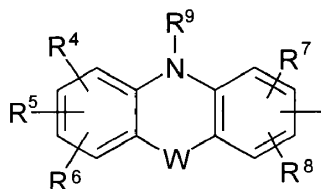
en las que:

A representa

5            o bien un radical



en el que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alcoxi o alquilo,  
o bien un radical



10            en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo -COR<sup>12</sup>, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S,

15            representando R<sup>12</sup> un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

representando R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

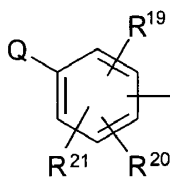
20            R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo -COR<sup>15</sup>,

representando R<sup>15</sup> un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,

representando R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

25            y W no existe, o representa un enlace, o -O-, -S- o -NR<sup>18</sup>-, en el que R<sup>18</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

o bien un radical



en el cual Q representa H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical fenilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un radical OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> y un grupo de dos sustituyentes que representan juntos un radical metilenodioxi o etilenodioxi, o incluso Q representa un radical -COPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph, estando dicho radical -COPh, -SO<sub>2</sub>Ph o -CH<sub>2</sub>Ph eventualmente sustituido sobre su parte aromática con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un radical alquilo o alcoxi y un átomo de halógeno,

representando R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo -COR<sup>12</sup>, o bien R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando R<sup>12</sup> un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcoxi o NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

representando R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando R<sup>22</sup> un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

representando R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical -CO-R<sup>25</sup>,

representando R<sup>25</sup> un radical alquilo, y R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, el grupo OH o SR<sup>26</sup>, o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

representando R<sup>26</sup> un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

representando R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo -COR<sup>29</sup>, o bien R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando R<sup>49</sup> y R<sup>55</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

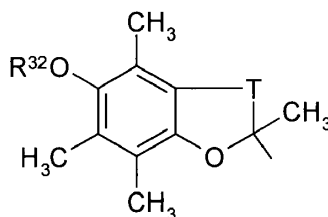
representando q un número entero de 0 a 2,

representando R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

representando R<sup>29</sup> un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alcoxi o -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

representando R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien R<sup>30</sup> y R<sup>31</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

o bien un radical

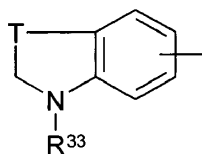


en el que R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,



y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

o bien finalmente un radical



en el que  $R^{33}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  o  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

5 representando  $\Sigma$  un radical alquilenilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando  $R^{34}$  y  $R^{35}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

representando  $R^{36}$  y  $R^{37}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical arilo carbocíclico o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro, alcoxi o  $NR^{10}R^{11}$ ,

10 representando  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un grupo  $-COR^{12}$ , o bien  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente del grupo constituido por los átomos O, N y S,

representando  $R^{12}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alcoxi o  $NR^{13}R^{14}$ ,

15 representando  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o bien  $R^{13}$  y  $R^{14}$  forman junto con el átomo de nitrógeno un heterociclo eventualmente sustituido que contiene de 4 a 7 miembros y de 1 a 3 heteroátomos incluyendo el átomo de nitrógeno ya presente, siendo seleccionados los heteroátomos suplementarios independientemente en el grupo constituido por los átomos O, N y S,

y T representa un radical  $-(CH_2)_m-$  con  $m = 1$  o  $2$ ,

20 o también A representa un radical alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

X representa S o  $NR^{38}$ ,

representando  $R^{38}$  un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cianoalquilo, aralquilo, alquilcarbonilo o aralquilcarbonilo,

Y representa O o S;

25  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo, estando el propio grupo arilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, heteroarilalquilo o aralquilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los

30 radicales alquilo, halógeno, alcoxi, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

representando  $Z^1$  y  $Z^2$  un enlace,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  o  $-S-$ ,

representando  $R^{39}$  y  $R^{41}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

35 representando  $R^{40}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{42}R^{43}$ ,

representando  $R^{42}$  y  $R^{43}$ , independientemente, cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

40 y  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, aminoalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, trifluorometilalquilo o  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , o incluso uno de los radicales aralquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituidos sobre el grupo arilo o heteroarilo con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno y un radical alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino,

representando  $R^{70}$  y  $R^{71}$  independientemente un radical alquilo o alcoxi;

o bien  $R^1$  y  $R^2$ , considerados junto con el átomo de carbono que los sostiene, forman un carbociclo de 3 a 7 miembros;

B representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  o un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico,

representando  $Z^3$  un enlace, -O-,  $-NR^{45}$ - o -S-,

representando  $R^{44}$  y  $R^{45}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo;

10  $\Omega$  representa uno de los radicales  $NR^{46}R^{47}$  o  $OR^{48}$ , en los cuales:

$R^{46}$  y  $R^{47}$  representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  o  $-SO_2R^{51}$ , o también un radical seleccionado entre los radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo y en particular piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o heteroarilo de dichos radicales arilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilimino, aralquilcarbonilo, heteroarilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano, cianoalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$  y  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ , representando  $Z^4$  y  $Z^5$  un enlace, -O-,  $-NR^{52}$ - o -S-,

20 o  $R^{46}$  y  $R^{47}$  considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ , -O-, -S- y -CO-,

representando  $R^{50}$  y  $R^{52}$ , independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

25 representando  $R^{51}$ , independientemente cada vez que interviene, un átomo de hidrógeno, uno de los radicales cicloalquilo o cicloalquilalquilo en los cuales el radical cicloalquilo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, un radical alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo o  $NR^{58}R^{59}$ , o incluso un radical arilo o aralquilo, pudiendo estar sustituido dicho radical arilo o aralquilo con un sustituyente o sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno y un radical alquilo o alcoxi,

30 representando  $R^{58}$  y  $R^{59}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alenilo, alenilalquilo o cianoalquilo,

representando  $R^{53}$  y  $R^{54}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  o  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

35 representando  $Z^7$  un enlace, -O-,  $-NR^{62}$ - o -S-,

representando  $R^{60}$  y  $R^{62}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo, estando el grupo arilo o piridinilo de los radicales arilo, aralquilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, piridinilo, piridinilalquilo o piridinilcarbonilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por los radicales alquilo, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, cianoalquilo,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  y  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

representando  $R^{61}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{65}R^{66}$ ,

45 representando  $R^{65}$  y  $R^{66}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

representando  $Z^8$  un enlace, -O-,  $-NR^{67}$ - o -S-,

representando  $R^{63}$  y  $R^{67}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

50 representando  $R^{64}$  un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alenilalquilo, alquenilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, alcoxi o  $NR^{68}R^{69}$ ,

representando  $R^{68}$  y  $R^{69}$ , independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo o cianoalquilo,

y  $R^{48}$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquinilo o cianoalquilo;

5 siendo g y p independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 1 a 6, y siendo k y n independientemente, cada vez que intervienen, números enteros de 0 a 6;

bien entendido que cuando Het es tal que el compuesto de la fórmula general (II) responde a la sub-fórmula general (III)<sub>4</sub>, entonces:

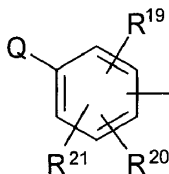
A representa el radical 4-hidroxi-2,3-di-terciobutil-fenilo;

B,  $R^1$  y  $R^2$  representan todos H; y finalmente

10  $\Omega$  representa OH;

bien entendido igualmente que debe estar presente al menos una de las siguientes características:

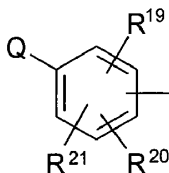
- cuando A representa un radical



en el que Q representa OH,

15  $\Omega$  no representa un radical  $NR^{46}R^{47}$  en el que  $R^{46}$  o  $R^{47}$  se seleccionan entre un átomo de hidrógeno y un radical alquilo ni un radical  $NR^{46}R^{47}$  en el que  $R^{46}$  o  $R^{47}$  representa un radical aminofenilo, nitrofenilo, aminofenilcarbonilo, nitrofenilcarbonilo, aminofenilalquilo o nitrofenilalquilo;

- A representa un radical



20 B representa un radical arilo carbocíclico eventualmente sustituido de 1 a 3 veces con radicales seleccionados entre el grupo compuesto de un átomo de halógeno, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxilo, ciano o nitro, un radical amino, alquilamino o dialquilamino y un radical arilo carbocíclico,

25 y uno de  $R^1$  y  $R^2$  representa uno de los radicales arilalquilo o heteroarilalquilo eventualmente sustituidos;

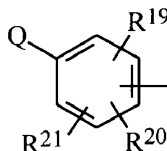
- A representa un radical cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
- $\Omega$  representa  $NR^{46}R^{47}$  y uno de  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representa un radical alquenilo, alenilo, alenilalquilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo;
- uno de  $R^1$  y  $R^2$  representa un radical cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
- ninguno de  $R^1$  y  $R^2$  representa H;
- $n = 1$  y A representa un radical bifenilo, fenoxifenilo, feniltiofenilo, fenilcarbonilfenilo o fenilsulfonilfenilo;
- cuando Het es un ciclo de tiazol y  $\Omega$  representa el radical  $OR^{48}$  en el que  $R^{48}$  es un radical cianoalquilo, entonces el grupo ciano no está unido al átomo de carbono inmediatamente adyacente al átomo de oxígeno;

35

o las sales de compuestos de la fórmula general (III).

Se describe también que los compuestos de la fórmula general (III) serán a la vez inhibidores de ROS y de MAO e incluirán al menos una de las características siguientes:

- A representa el radical:



5 en el que Q representa OH, dos de los radicales R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan radicales seleccionados independientemente entre los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio, amino, alquilamino o dialquilamino y el tercero representa un radical elegido entre un átomo de hidrógeno y los radicales alquilo, alcoxi, alquiltio, amino, alquilamino o dialquilamino,

- n representa 0 o 1;

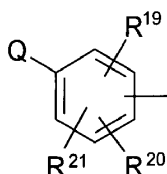
10 • R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H;

- Ω representa OH o el radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> en el que uno de R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representa un radical cianoalquilo y el otro representa H o alquilo o también en el que R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros, siendo seleccionados los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, siendo R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> tal como se definen en la fórmula general (III).

15 Se describe también que los compuestos de la fórmula general (III) serán moduladores de los canales de sodio e incluirán a elegir una de las dos características siguientes:

- n = 0,

A representa un radical



20 en el que Q representa un átomo de hidrógeno o un radical -OR<sup>22</sup> o -SR<sup>22</sup> en el que R<sup>22</sup> representa un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los radicales alquilo, OH, halógeno, nitro y alcoxi,

25 R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan, independientemente, un hidrógeno, un halógeno, un radical SR<sup>26</sup>, o un radical alquilo, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, ciano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, representando R<sup>26</sup> un radical alquilo,

representando R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup>, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo de 5 a 6 miembros seleccionados entre -CH<sub>2</sub>-, -NH- y -O-, representando R<sup>49</sup> y R<sup>55</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilcarbonilo,

30 representando q un número entero de 0 a 2,

representando R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup>, independientemente cada vez que intervienen, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alcoxi,

y uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa un radical cicloalquilo o cicloalquilalquilo o bien ninguno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno; o finalmente

- 35 - n = 1,

A representa un radical bifenilo o ciclohexilfenilo,

B representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno un átomo de hidrógeno,

y  $\Omega$  representa un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  en el que  $\text{R}^{46}$  representa un radical  $-\text{COOR}^{51}$ , representando  $\text{R}^{51}$  un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxilalquilo y representando  $\text{R}^{47}$  un átomo de hidrógeno.

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (III) moduladores de los canales de sodio serán tales que Het representa un ciclo imidazol (es decir que corresponden a una de las fórmulas generales (III)<sub>1</sub> o (III)<sub>2</sub> en las cuales X representa un radical  $\text{NR}^{38}$  en el que  $\text{R}^{38}$  es tal como se ha definido precedentemente).

De una forma general, los compuestos de la fórmula general (III) se seleccionarán con preferencia entre los compuestos descritos (a veces en forma de sales) en los ejemplos 1 a 7, 9, 10, 24, 26 a 35, 52, 57, 61, 80, 82, 83, 85 a 87, 90, 94, 113, 115, 123, 127, 130, 132, 134, 138, 139, 147, 152, 154, 161, 164, 169, 171 a 173, 176 a 180, 203, 237 a 239, 243 a 247, 249, 251, 255, 258 a 262, 264 a 271, 273 a 275, 277 a 333 y 335 a 349, o las sales de estos compuestos.

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula general (III) se seleccionarán entre los compuestos descritos (a veces en forma de sales) en los ejemplos 1, 3, 6, 7, 24, 26 a 35, 57, 61, 82, 83, 85 a 87, 94, 113, 123, 130, 132, 134, 138, 139, 152, 154, 164, 169, 171 a 173, 176 a 178, 203, 237 a 239, 243 a 247, 249, 255, 258, 259, 261, 262, 264 a 271, 273 a 275, 277 a 281, 283 a 288, 293 a 313, 321, 323, 324, 332 y 338 a 340 o las sales de estos compuestos.

Las mismas preferencias indicadas para los compuestos de la fórmula general (I) y (II) son por otra parte aplicables por analogía a los compuestos de la fórmula general (III).

En ciertos casos, los compuestos (esto es, los compuestos de la fórmula general (I), (II) o (III)) pueden comprender átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, los compuestos según la presente invención tienen dos formas enantiómeras posibles, es decir las configuraciones "R" y "S". La presente invención incluye las dos formas enantiómeras y todas las combinaciones de estas formas, incluidas las mezclas racémicas "RS". En un intento de simplicidad, cuando no está indicada ninguna configuración específica en las fórmulas de estructura, hay que entender que están representadas las dos formas enantiómeras y sus mezclas.

Se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de la fórmula general (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula general (II), así como la utilización de los compuestos de la fórmula general (II) para preparar un medicamento destinado a inhibir las monoaminooxidasas, en particular la monoaminooxidasa B, a inhibir la peroxidación lipídica, a tener una actividad moduladora frente a los canales de sodio o a tener dos de las tres o las tres actividades citadas anteriormente.

Se describen, como medicamentos, los compuestos de la fórmula general (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables. La descripción se ocupa igualmente de las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de la fórmula general (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula general (III), así como de la utilización de los compuestos de la fórmula general (III) para preparar un medicamento destinado a inhibir las monoaminooxidasas, en particular la monoaminooxidasa B, a inhibir la peroxidación lipídica, a tener una actividad moduladora frente a los canales de sodio o a tener dos de las tres o las tres actividades citadas anteriormente.

En particular, los compuestos de la fórmula general (I), (II) o (III) se pueden utilizar para preparar un medicamento destinado a tratar uno de los trastornos o una de las enfermedades siguientes: la enfermedad de Parkinson, las demencias seniles, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la esquizofrenia, las depresiones, las psicosis, la migraña o los dolores y en particular los dolores neuropáticos.

Por sal farmacéuticamente aceptable, se entiende principalmente las sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos, tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato y estearato. También entran en el campo de la presente invención, cuando son utilizables, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede recurrir a la referencia "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un sólido, por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, liposomas o supositorios. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina y cera.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención también se pueden presentar en forma líquida, por ejemplo, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como el glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variadas, en agua.

La administración de un medicamento según la invención se podrá hacer por vía tópica, oral, parenteral, por inyección intramuscular, etc.

La dosis de administración considerada para un medicamento según la invención está comprendida entre 0,1 mg a 10 g según el tipo de compuesto activo utilizado.

Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) por los procedimientos descritos más adelante.

## 5 Preparación de los compuestos de la invención:

### Generalidades

Las preparaciones de los compuestos que responden a las fórmulas generales (I), (II) o (III) en las que  $\Omega$  representa OH se realizan de modo análogo a las descritas en la solicitud de patente PCT WO 99/09829 y en la solicitud de patente europea EP 432 740.

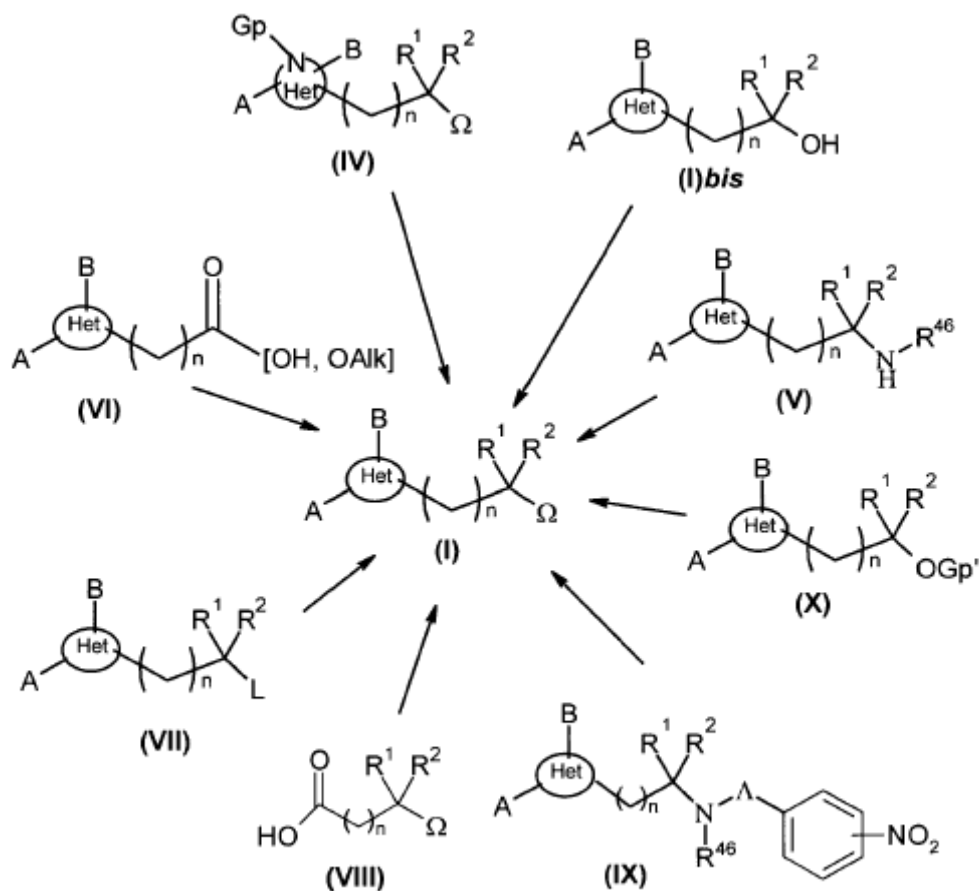
10 En lo que se refiere a los compuestos que responden a las fórmulas generales (I), (II) y (III) y en las que Het es un ciclo de imidazol, los expertos en la técnica podrán también consultar de forma útil la solicitud de patente PCT WO 99/64401.

15 Las preparaciones de los otros compuestos que responden a las fórmulas generales (I), (II) y (III) se realizan de modo análogo a las descritas en la solicitud de patente PCT WO 98/58934 (*véase en particular en las páginas 39 a 45 de este documento las síntesis de los intermedios de las fórmulas generales (XXV) y (XXVIII)*) o según los procedimientos descritos más adelante.

### Preparación de los compuestos de la fórmula general (I)

20 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser preparados por las 8 rutas sintéticas ilustradas más adelante (esquema 1) a partir de los intermedios de las fórmulas generales (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) y (I)*bis* en los cuales A, B,  $\Omega$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , Het y n son tal como se han definido anteriormente, L es un grupo saliente como por ejemplo un halógeno, Alk es un radical alquilo, Gp es un grupo protector para una función amina, por ejemplo un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), y Gp' un grupo protector para una función alcohol, por ejemplo un grupo de tipo bencilo, acetato o también sililo como el *terc*-butildimetilsililo, y finalmente A representa un enlace o un radical - $(CH_2)_x$ -,  $-CO-(CH_2)_x$ -,  $-(CH_2)_y-O-$  o  $-C(=NH)-$ . Naturalmente, los expertos en la técnica podrán elegir utilizar otros grupos protectores Gp y Gp' entre los que conocen, y especialmente los citados en: Protective groups in organic synthesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991).

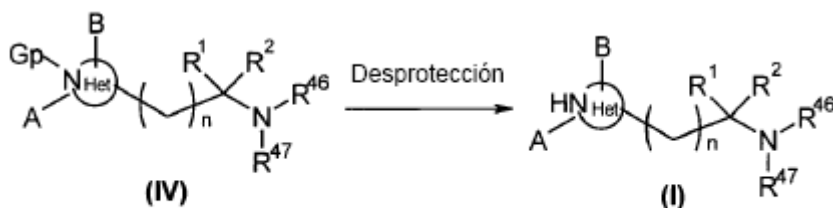
25



Esquema 1

Ruta 1: Het es imidazol y  $\Omega$  es  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  pero no un radical de tipo carbamato

Las aminas y las carboxamidas de la fórmula general (I), esquema 2, en las que A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ ,  $\text{R}^{47}$ , Het y n son tal como se han definido anteriormente, se preparan mediante desprotección por ejemplo, en el caso en que Gp representa SEM, con fluoruro de *tert*-butilamonio (TBAF) en THF, de la amina de la fórmula general (IV) para liberar la amina del heterociclo del compuesto de la fórmula general (I). Las aminas protegidas de la fórmula general (IV) son accesibles por una ruta general de síntesis descrita en Biorg. and Med. Chem. Lett., 1993, 3, 915 y Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1901 y más particularmente en la solicitud de patente PCT WO 98/58934.



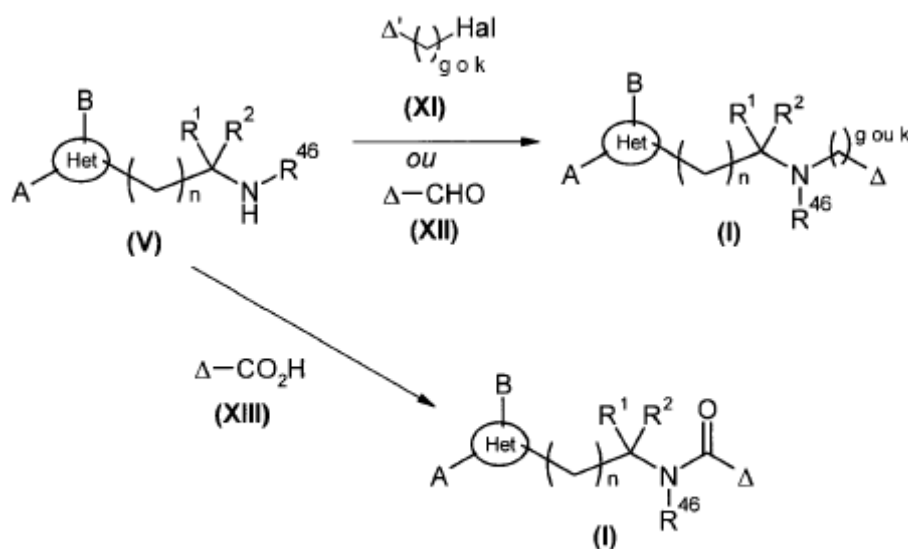
Esquema 2

10 Ruta 2: Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Las aminas y las carboxamidas de la fórmula general (I), esquema 3, en las que A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ , Het, g, k y n son tal como se han definido anteriormente, A representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, arilo, alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo y  $\Delta'$  representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o arilo cuando g o k no representan 0, o  $\Delta'$  representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o un radical arilo con preferencia desactivado (es decir un radical arilo sustituido con un grupo atractor de electrones como por ejemplo un grupo nitro o ciano) cuando g o k representan 0, se preparan por condensación de las aminas de la fórmula general (V) con los ácidos carboxílicos (o los cloruros de ácido correspondientes) de la fórmula general (XIII) en las condiciones clásicas de la síntesis peptídica, con los aldehídos de la fórmula general (XII) en presencia

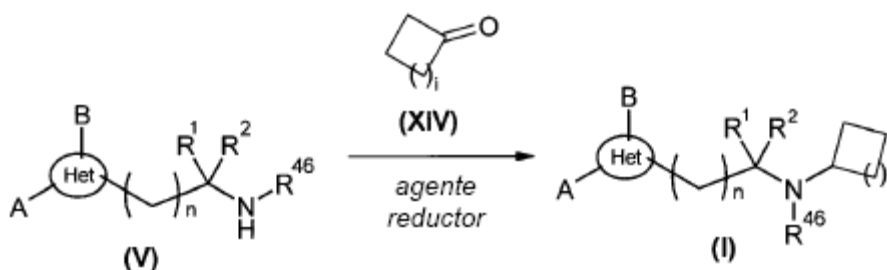
de un agente reductor tal como el triacetoxiborohidruro de sodio o el borohidruro de sodio, en un alcohol alifático inferior tal como el metanol y eventualmente en presencia de tamices moleculares, o con los derivados halogenados (Hal = átomo de halógeno) de la fórmula general (XI). En particular, cuando  $\Delta$  representa un radical alenilo, alenilalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo o hidroxialquilo, los compuestos de la fórmula general (V) se convierten en los compuestos de la fórmula general (I) correspondientes por reacción con los derivados halogenados de la fórmula general (XI) en un disolvente como acetonitrilo, diclorometano o acetona y en presencia de una base como por ejemplo la trietilamina o el carbonato de potasio a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los derivados de la fórmula general (V) son especialmente accesibles por una ruta general de síntesis descrita en Biorg. and Med. Chem. Lett., 1993, 3, 915 y Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1901, y más particularmente en la solicitud de patente WO 98/58934. Cuando  $R^{46} = H$ , los compuestos de la fórmula general (V) se pueden preparar, por ejemplo, según un protocolo descrito en la solicitud de patente WO 98/58934 (utilizando el aminoácido adecuado en lugar de N-Boc-sarcosinamida).



Esquema 3

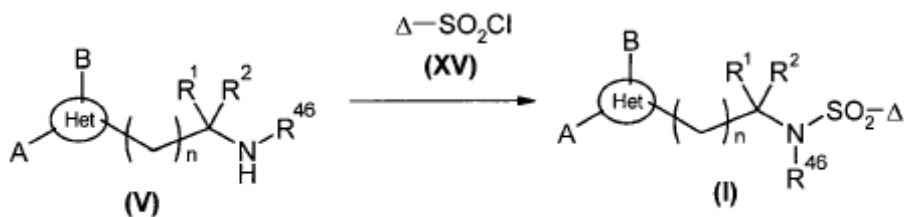
En el caso particular en que  $R^{47}$  representa un radical cicloalquilo, las aminas de la fórmula general (I), esquema 3bis, en la que A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{46}$ , Het y n son tal como se han definido anteriormente e i representa un número entero de 0 a 4 se preparan por condensación de las aminas de la fórmula general (V) con las cicloalquilcetonas de la fórmula general (XIV) en presencia de un agente reductor como el triacetoxiborohidruro de sodio o el borohidruro de sodio en un alcohol alifático inferior como el metanol y eventualmente en presencia de tamices moleculares a temperatura ambiente.



Esquema 3bis

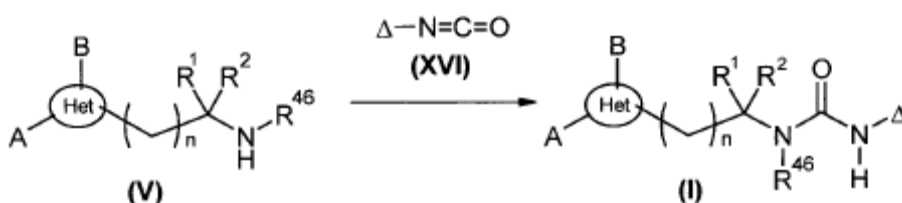
Las sulfonamidas de la fórmula general (I), esquema 3ter, en las que A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{46}$ , Het y n son tal como se han definido anteriormente,  $R^{47}$  representa un radical  $-SO_2-\Delta$  y A representa un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo, se preparan por condensación de las aminas de la fórmula general (V) con los sulfocloruros de la fórmula general (XV) en las condiciones clásicas, por ejemplo en un disolvente como la dimetilformamida a temperatura ambiente.





Esquema 3ter

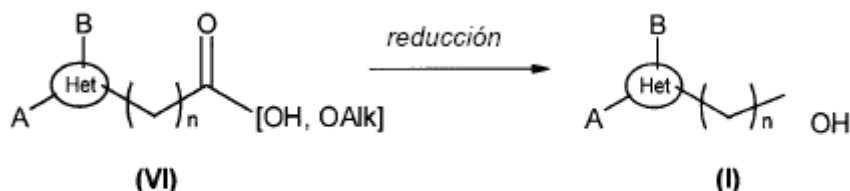
5 Las ureas de la fórmula general (I), esquema 3<sup>quater</sup>, en las que A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, Het y n son tal como se han definido anteriormente, R<sup>47</sup> representa un radical -CO-NH-A y Δ representa un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo, se preparan por reacción de las aminas de la fórmula general (V) con los isocianatos de la fórmula general (XVI) en un disolvente inerte como el diclorometano o el 1,2-dicloroetano.



Esquema 3quater

Ruta 3: Het es oxazol o tiazol, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los dos H y Ω es OH.

10 Los derivados alcohólicos de la fórmula general (I), esquema 4, en los que A, B, Het y n son tal como se han definido anteriormente y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno se obtienen por reducción de los ácidos o ésteres de la fórmula general (VI) (accesibles por una ruta general de síntesis descrita en J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245 y en la solicitud de patente PCT WO 99/09829). Esta reducción se puede efectuar, por ejemplo, por acción de hidruro de boro o de litio y aluminio o incluso de hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente polar aprótico como el tetrahidrofurano.

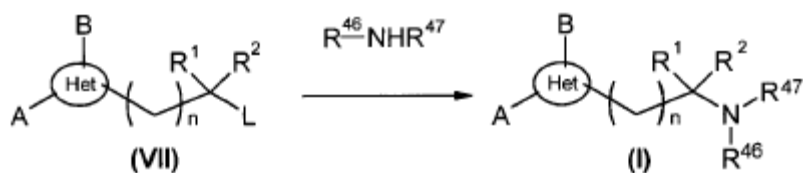


Esquema 4

15 Ruta 4: Het es oxazol o tiazol y Ω es NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>

20 Las aminas de la fórmula general (I), esquema 5, en las que A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, Het, y n son tal como se han definido anteriormente, se preparan por condensación de las aminas primarias o secundarias de la fórmula general R<sup>46</sup>-NHR<sup>47</sup> con los compuestos de la fórmula general (VII) (en los cuales L representa con preferencia un átomo de halógeno Hal, pero puede representar también un grupo mesilato o tosilato) según una ruta general de síntesis descrita en J. Med. Chem., 1996, 39, 237-245 y en la solicitud de patente PCT WO 99/09829 o en la patente US 4,123,529. Esta ruta de síntesis puede ser empleada en particular cuando R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> considerados juntos forman con el átomo de nitrógeno que les sostiene un heterociclo no aromático de 4 a 8 miembros. La reacción tiene lugar típicamente en un disolvente anhidro (por ejemplo la dimetilformamida, el diclorometano, el tetrahidrofurano o la acetona) en presencia de una base (por ejemplo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en presencia de trietilamina), y con preferencia en caliente.

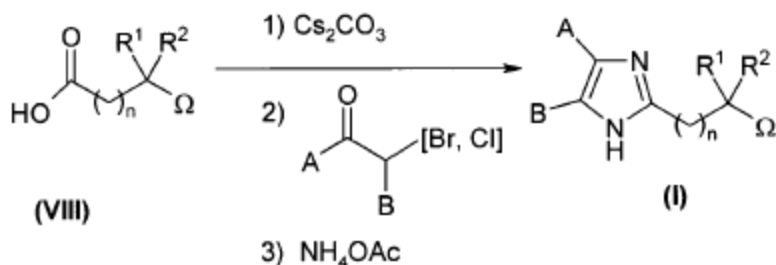
25



Esquema 5

Ruta 5: Het es imidazol y  $\Omega$  es un radical de tipo carbamato

5 Cuando  $\Omega$  es un radical de tipo carbamato, los ácidos de la fórmula general (VIII) se pueden ciclar en forma de derivados de imidazoles de la fórmula general (I), esquema 6, mediante adición de carbonato de cesio seguida por una condensación con una  $\alpha$ -halogenocetona de la fórmula A-CO-CH(B)-[Br, Cl] seguida de la adición de un gran exceso de acetato de amonio (por ejemplo 15 o 20 equivalentes por equivalente de ácido de la fórmula general (VIII)). Esta reacción se efectúa con preferencia en una mezcla de xilenos y en caliente (se puede eliminar también simultáneamente, llegado el caso, el agua formada en el curso de la reacción).

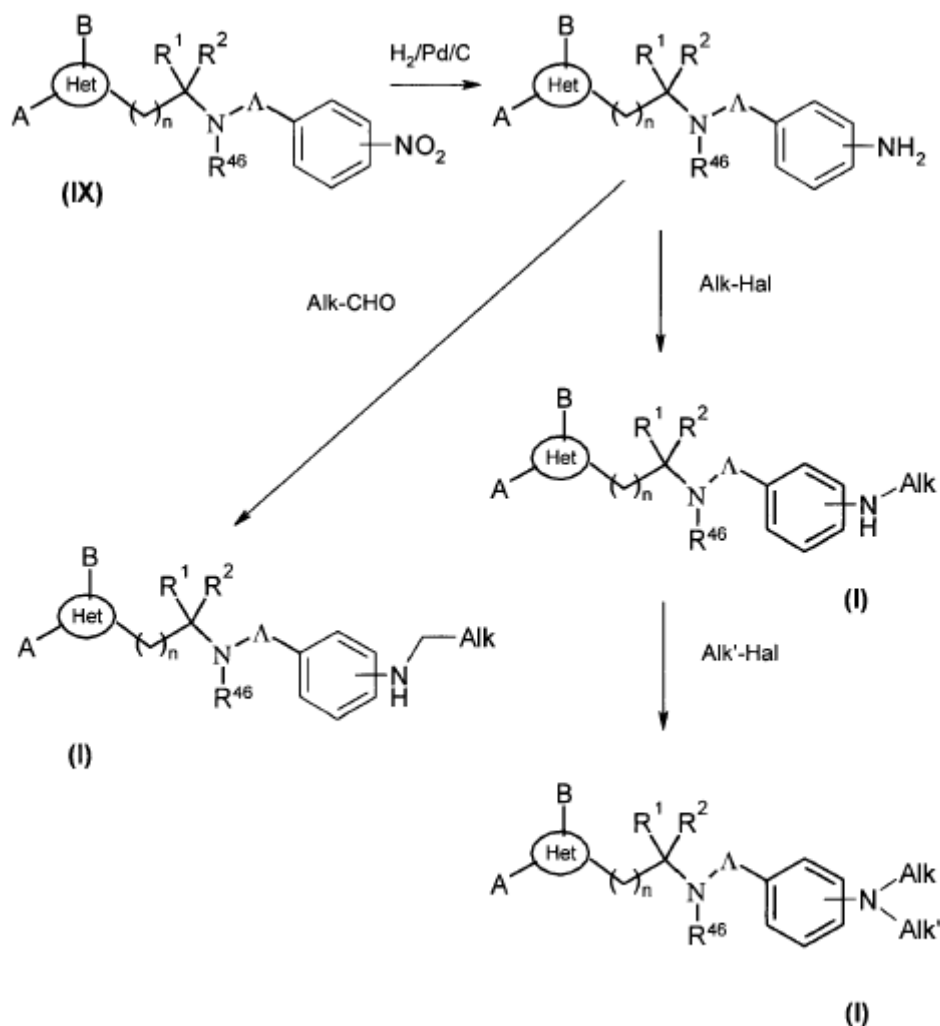


Esquema 6

10 Ruta 6: Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

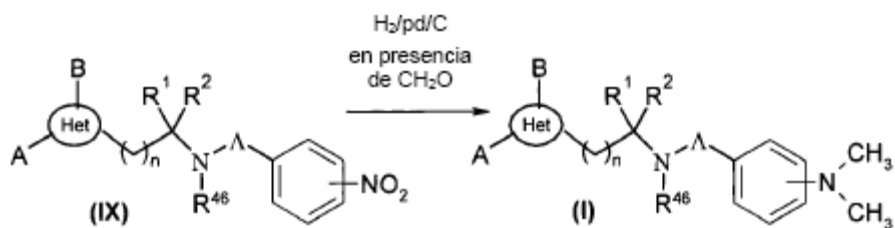
15 Cuando  $\Omega$  es un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  en el que  $\text{R}^{47}$  es un radical que comprende una terminación del tipo aminofenileno, alquilaminofenileno o dialquilaminofenileno, se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (I), en la que A, B, Het, n,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^{46}$  son tal como se han definido anteriormente y A representa un enlace o un radical  $-(\text{CH}_2)_x-$ ,  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-$ ,  $-(\text{CH}_2)_y-\text{O}-$  o  $-\text{C}(=\text{NH})-$ , siendo x e y números enteros de 0 a 6, esquema 7, por reducción del compuesto de la fórmula general (IX), por ejemplo por acción de hidrógeno en presencia de un catalizador de tipo paladio sobre carbón en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, diclorometano o tetrahidrofurano. La reducción de la función nitro se puede realizar también, por ejemplo, calentando el producto en un disolvente apropiado tal como el acetato de etilo con un poco de etanol en presencia de  $\text{SnCl}_2$  (J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25 (8), 839-842) o en presencia de  $\text{SnCl}_2 / \text{Zn}$  (Synthesis (1996), 9, 1076-1078), con ayuda de  $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$  (Synth. Com. (1995) 25 (23), 3799-3803) en un disolvente tal como etanol, o si no utilizando Ni Raney con adición de hidrato de hidrazina (Monatshette für Chemie, (1995), 126, 725-732), o también con ayuda de indio en una mezcla de etanol y de cloruro de amonio a reflujo (Synlett (1998) 9, 1028).

25 Cuando  $\text{R}^{47}$  es un radical de tipo aminofenileno, alquilaminofenileno o dialquilaminofenileno (Alk y Alk' son radicales alquilo idénticos o diferentes), el compuesto de la fórmula general (IX) se reduce para llevar al derivado anilina de la fórmula general (I) y eventualmente es mono- o di-alquilado según las reacciones clásicas conocidas por los expertos en la técnica. La mono-alquilación se realiza por aminación reductora con un aldehído o por una sustitución nucleófila mediante reacción con un equivalente de halogenoalquilo Alk-Hal. Se puede realizar a continuación, llegado el caso, una segunda alquilación por medio de un halogenoalquilo Alk'-Hal.



Esquema 7

En el caso particular en que  $Alk = Alk' = -CH_3$  y en que  $A$  no representa  $-CH_2-$ , el derivado nitro de la fórmula general (IX) se tratará con cantidades adecuadas de paraformaldehído bajo corriente de hidrógeno en un disolvente como etanol y en presencia de un catalizador de tipo paladio sobre carbón (esquema 7bis).



Esquema 7bis

5

Ruta 7: Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es OH

Esta ruta se puede utilizar cuando  $\Omega$  es OH. Contrariamente a la ruta 3,  $R^1$  y  $R^2$  pueden no ser átomos de hidrógeno. En este caso, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener, esquema 8, por desprotección del alcohol protegido de la fórmula general (X).

10 En el caso en que  $Gp'$  es un grupo protector de tipo sililo, se podrá realizar la desprotección, por ejemplo, por adición de fluoruro de tetra-*tert*-butilamonio en un disolvente como el tetrahidrofurano. En el caso en que  $Gp'$  es un grupo protector de tipo bencilo, se realizará la desprotección por hidrogenación en un disolvente como por ejemplo metanol, etanol, diclorometano o tetrahidrofurano. En el caso en que  $Gp'$  es un grupo protector de tipo acetato, se

podrá realizar la desprotección, por ejemplo, con ayuda de carbonato de sodio o de potasio en un disolvente alcohólico como el metanol. Para los otros casos, los expertos en la técnica consultarán útilmente el siguiente documento: Protective groups in organic synthesis, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991).



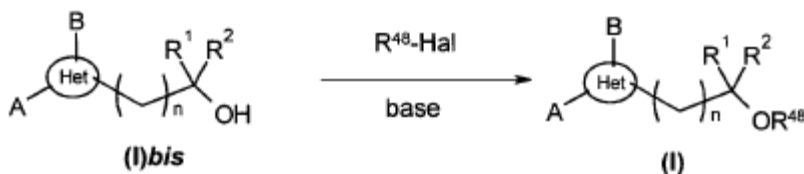
Esquema 8

5 Ruta 8: Het es imidazol, oxazol o tiazol y  $\Omega$  es  $OR^{48}$  con  $R^{48} \neq H$

Los compuestos de la fórmula general (I) en los que  $\Omega$  es un radical  $OR^{48}$  con  $R^{48} \neq H$  se obtienen, por ejemplo, esquema 9, a partir de los alcoholes de la fórmula general (I)bis (que son compuestos de la fórmula general (I) tal como se ha definido precedentemente en la que  $\Omega$  representa OH) por reacción de estos últimos con un halogenuro de la fórmula general  $R^{48}$ -Hal (Hal = Br, Cl o I) en un disolvente como diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano anhidro o éter anhidro y en presencia de una base como el carbonato de potasio o de sodio, el hidruro de sodio o la trietilamina.

10

En el caso en que los radicales A, B,  $R^1$  y  $R^2$  comprendan las funciones alcohol, fenol, amina o anilina, puede ser necesario añadir las etapas de protección / desprotección de estas funciones según los métodos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (etapas no representadas en el esquema 9).



Esquema 9

15

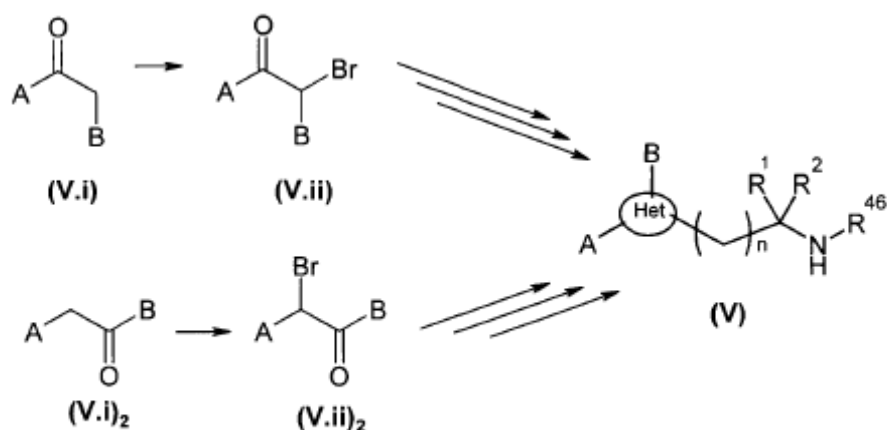
#### Preparación de los intermedios de síntesis

#### Preparación de los imidazoles y tiazoles de la fórmula general (V)

##### Esquema general

20 El derivado cetónico no comercial de la fórmula general (V.i) o (V.i)<sub>2</sub> en la que A y B son tal como se han definido en la fórmula general (I) se convierte, esquema 3.1, en la  $\alpha$ -bromo-cetona correspondiente de la fórmula general (V.ii) o (V.ii)<sub>2</sub> por reacción con un agente de bromación tal como  $CuBr_2$  (J. Org. Chem. (1964), 29, 3459), bromo (J. Het. Chem. (1988), 25, 337), N-bromosuccinimida (J. Amer. Chem. Soc. (1980), 102, 2838) en presencia de ácido acético en un disolvente como acetato de etilo o diclorometano, HBr o  $Br_2$  en éter, etanol o ácido acético (Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1910-1918; J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24) o también

25 con la ayuda de una resina de bromación (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3) 507-514). En el caso particular en que A es un radical p-dimetilaminofenilo, es posible utilizar el modo operatorio que figura en la publicación Tetrahedron Lett., 1998, 39 (28), 4987. A continuación se obtiene la amina de la fórmula general (V) según los procedimientos representados en los esquemas 3.2 (imidazoles) y 3.3 (tiazoles) que siguen.



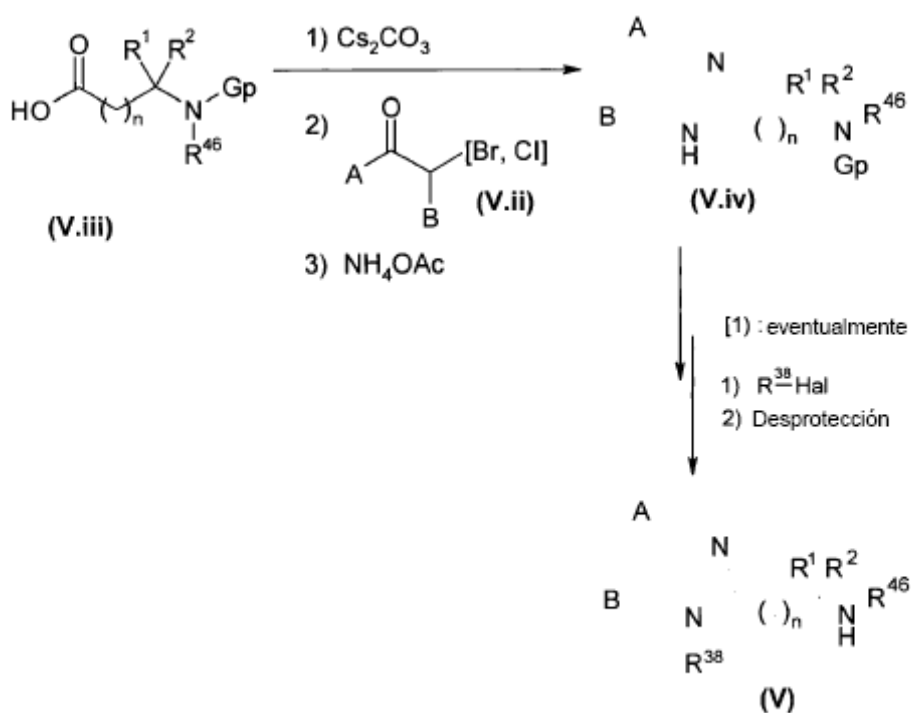
Esquema 3.1

Alternativamente a la síntesis presentada en el esquema 3.1, los expertos en la técnica, llegado el caso, podrán utilizar una  $\alpha$ -cloro-cetona en lugar de una  $\alpha$ -bromo-cetona.

*Obtención de los imidazoles de la fórmula general (V)*

- 5 El ácido de la fórmula general (V.iii), en la que Gp representa un grupo protector para una función amina, por ejemplo un grupo protector de tipo carbamato, se trata, esquema 3.2, con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en un disolvente tal como metanol o etanol. A la sal de cesio recuperada se añade la  $\alpha$ -halógeno-cetona de la fórmula general (V.ii) en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida. El intermedio cetoéster se cicla por calentamiento a reflujo en xileno (mezcla de isómeros) en presencia de un gran exceso de acetato de amonio (15 o 20 equivalentes por ejemplo) para dar el derivado de imidazol de la fórmula general (V.iv) (siendo el agua formada eventualmente eliminada a lo largo de la reacción).

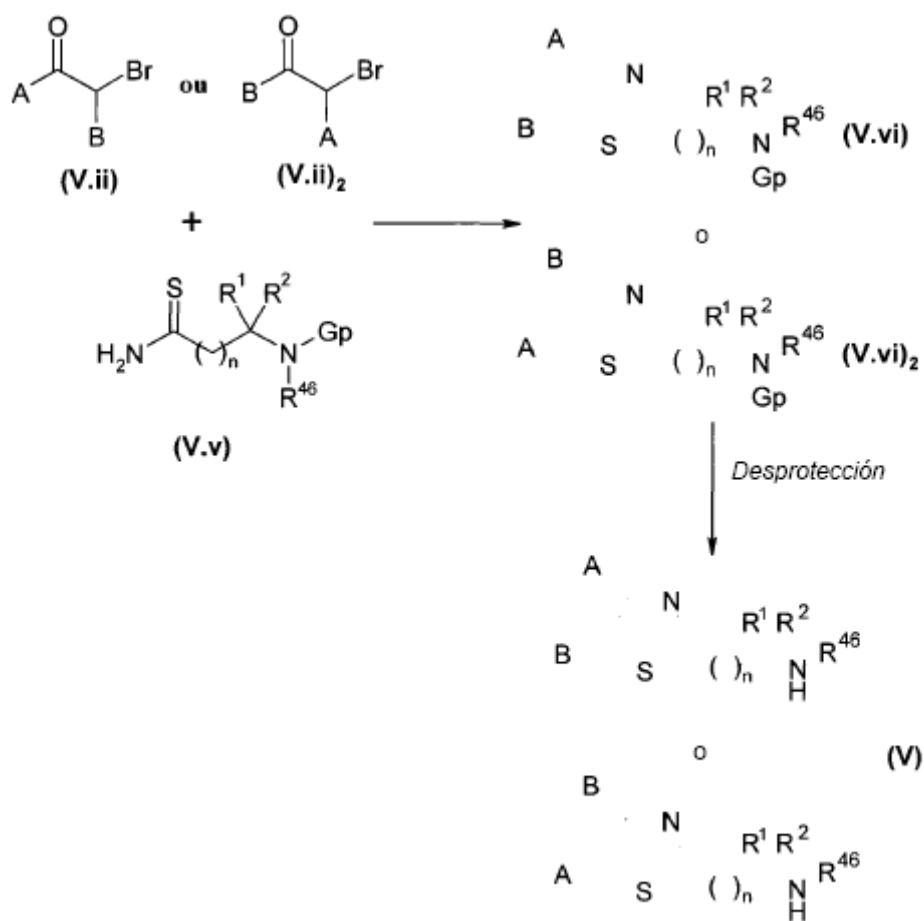
- 15 En el caso en que  $\text{R}^{38}$  no es H, la función amina del ciclo imidazol del compuesto de la fórmula general (V.iv) es sustituida por reacción con el derivado halogenado  $\text{R}^{38}\text{-Hal}$  (Hal = átomo de halógeno); la función amina protegida se desprotege a continuación en las condiciones clásicas (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico cuando se trata de un grupo protector de tipo carbamato, o incluso hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón cuando el grupo protector es un carbamato de bencilo).



Esquema 3.2

Obtención de los tiazoles de la fórmula general (V) destinados a la preparación de compuestos de la fórmula general. (I)<sub>1</sub> o (I)<sub>2</sub>:

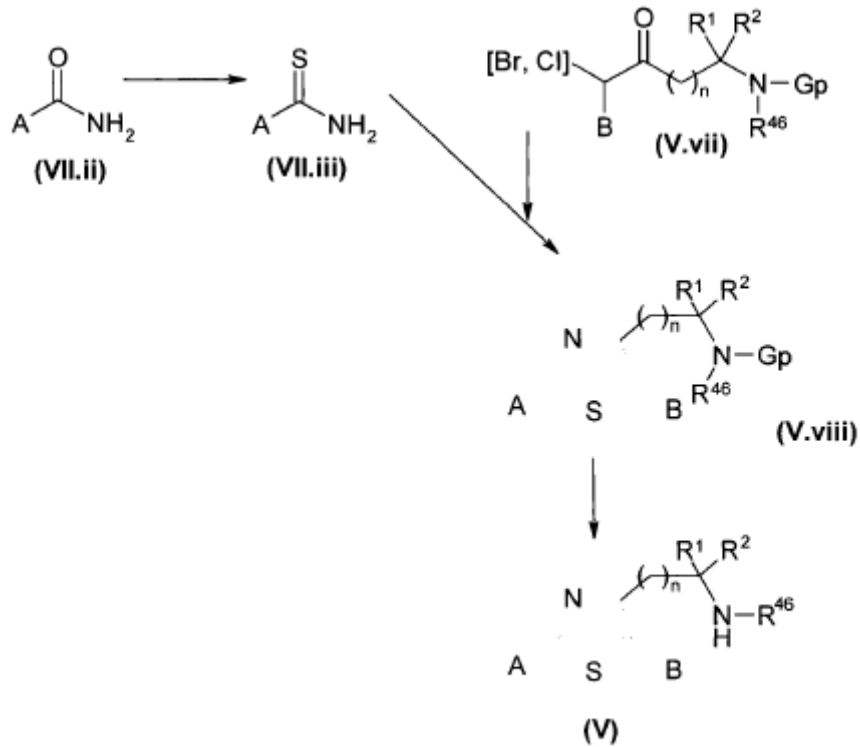
- 5 La tiocarboxamida de la fórmula general (V.v), en la que Gp representa un grupo protector para una función amina, por ejemplo un grupo protector de tipo carbamato, obtenido por ejemplo por reacción de la carboxamida correspondiente con el reactivo de Lawesson o con  $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ , se hace reaccionar, esquema 3.3, con la  $\alpha$ -bromo-
- 10 cetona de la fórmula general (V.ii) o (V.ii)<sub>2</sub> según un protocolo experimental descrito en la bibliografía (J. Org. Chem., (1995), 60, 5638-5642). La función amina protegida se desprotege a continuación en las condiciones clásicas en medio ácido fuerte (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico cuando se trata de un grupo protector de tipo carbamato), liberando la amina de la fórmula general (V).



Esquema 3.3

Obtención de los tiazoles de la fórmula general (V) destinados a la preparación de compuestos de la fórmula general (I)<sub>3</sub>:

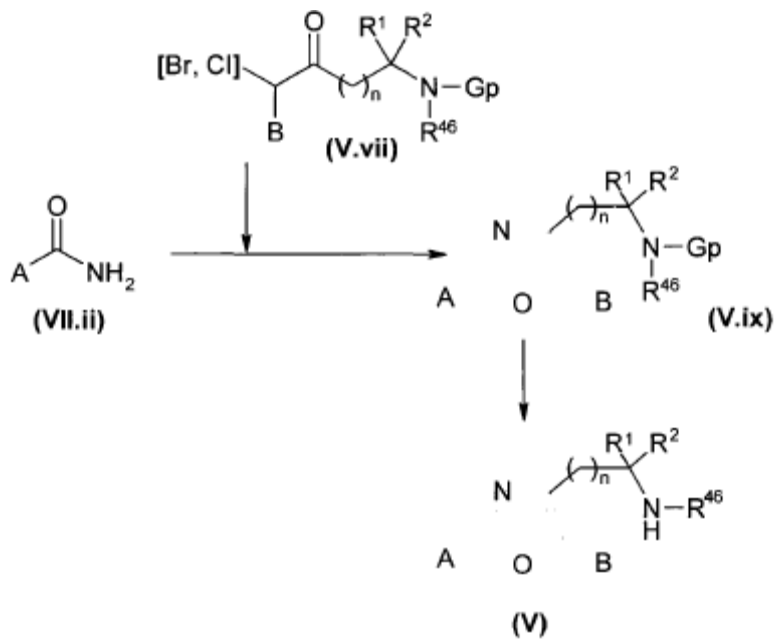
- 5 Se obtienen estos compuestos según un método resumido en el esquema 3.4 más adelante. La carboxamida de la fórmula general (VII.ii) se trata en primer lugar, por ejemplo, por el reactivo de Lawesson o con (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, después la tiocarboxamida de la fórmula general (VII.iii) obtenida se hace reaccionar con el derivado halogenado de la fórmula general (V.vii) (véase Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(3), 253-258; J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1910-1918; Tetrahedron Lett., (1993), 34 (28), 4481-4484; o J. Med. Chem. (1974), 17, 369-371; o también Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl Transl) (1980) 29, 1830-1833). La amina protegida de la fórmula general (V.viii) así obtenida
- 10 se desprotege a continuación en las condiciones clásicas para los expertos en la técnica (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico cuando Gp es un grupo protector de tipo carbamato).



Esquema 3.4

Obtención de los oxazoles de la fórmula general (V) destinados a la preparación de compuestos de la fórmula general (I)<sub>3</sub>:

5 Se obtienen estos compuestos según un método resumido en el esquema 3.5 más adelante. La carboxamida de la fórmula general (VII.ii) se hace reaccionar con el derivado halogenado de la fórmula general (V.vii). La amina protegida de la fórmula general (V.ix) así obtenida se desprotege a continuación en condiciones clásicas para los expertos en la técnica para dar el compuesto de la fórmula general (V) (por ejemplo: ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente orgánico cuando Gp es un grupo protector de tipo carbamato).



Esquema 3.5

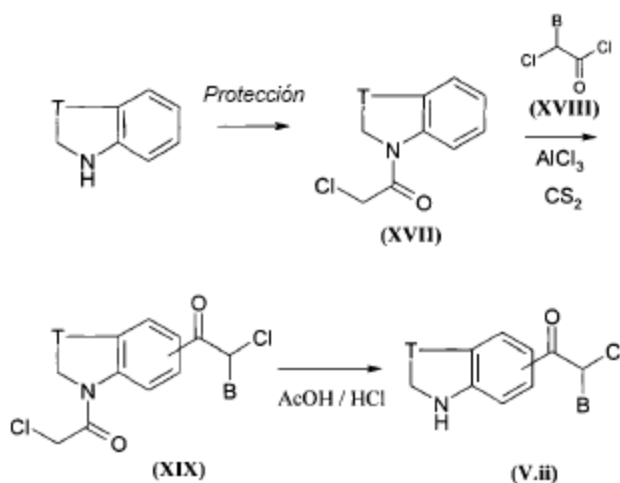


*Preparación de los derivados cetónicos de la fórmula general (V.i) y de ciertos derivados  $\alpha$ -bromocetónicos de la fórmula general (V.ii), (V.ii)<sub>2</sub> o (V.vii)*

Los derivados cetónicos de la fórmula general **(V.i)** no comerciales o sus homólogos  $\alpha$ -bromocetónicos son accesibles a partir de métodos de la bibliografía o de métodos similares que habrán adaptado los expertos en la técnica. En particular:

◆ cuando A representa un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo, los compuestos de la fórmula general **(V.i)** son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como, por ejemplo, J. Med. Chem. (1986), 29, (6), 1009-1015 o J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), 24, 3401-3406.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general **(V.ii)** en los que A representa un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo en el que R<sup>33</sup> representa H se pueden sintetizar según un protocolo ligeramente modificado con respecto al descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (1992), 24, 3401-3406. Este protocolo se resume en el esquema 3.6 que sigue.



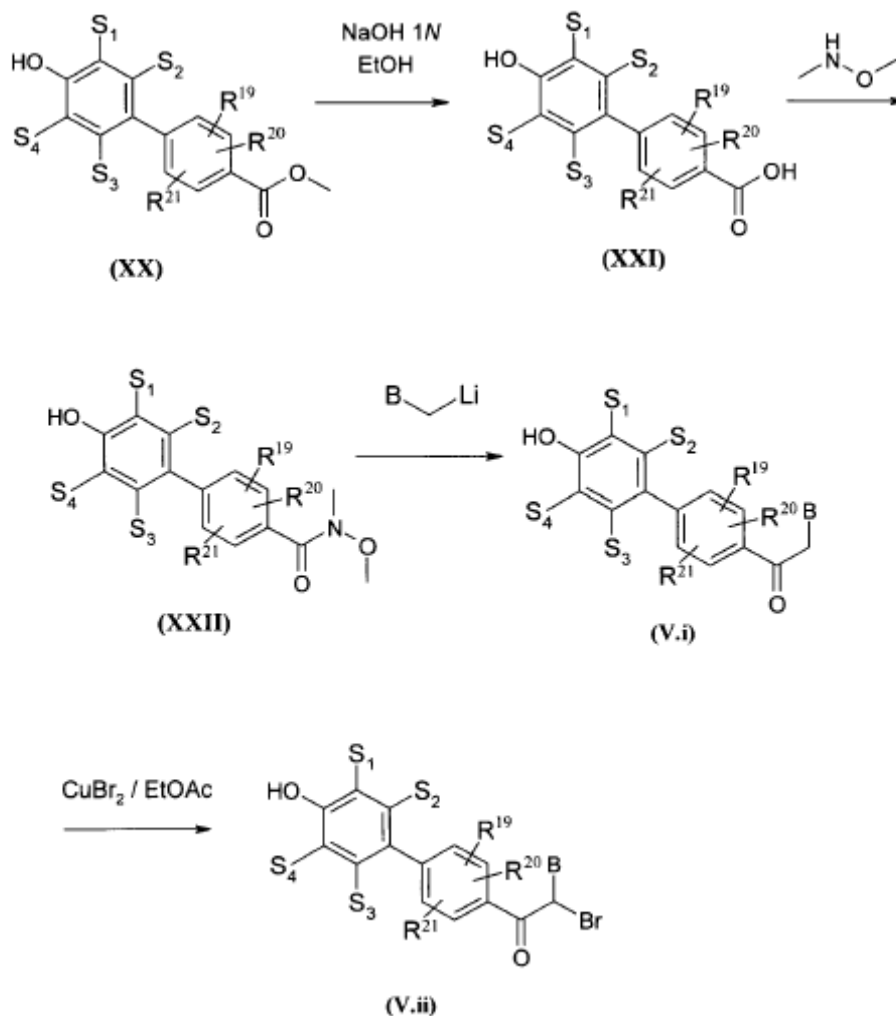
Esquema 3.6

La indolina o la tetrahydroquinoleína (T representa -CH<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-) se protege utilizando el cloruro de cloroacetilo para dar el compuesto de la fórmula general **(XVII)** que se somete a una reacción de Friedel-Crafts (cloruro de cloroacetilo sustituido de la fórmula general **(XVIII)**, en la que B tiene el significado indicado precedentemente, en un disolvente como el disulfuro de carbono y en presencia de cloruro de aluminio) para llevar al compuesto de la fórmula general **(XIX)**. A continuación el compuesto de la fórmula general **(XIX)** se hidroliza en presencia de ácido, por ejemplo una mezcla de ácido acético/HCl, para llevar a los compuestos de la fórmula general **(V.ii)** bajo la forma de una mezcla de los isómeros meta y para. Estos isómeros se pueden separar por cristalización fraccionada en un disolvente tal como el ácido acético glacial.

Los expertos en la técnica sabrán adaptar las síntesis descritas precedentemente a los casos en que A represente un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo en el que R<sup>33</sup> no represente H. Por ejemplo, cuando R<sup>33</sup> represente un radical alquilo o aralquilo, las etapas de protección y de desprotección serán inútiles.

◆ cuando A representa un radical del tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, los compuestos de la fórmula general **(V.i)** son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Org. Chem., (1994), 59(16), 4482-4489.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general **(V.i)** y **(V.ii)** en los que A representa un radical del tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo son accesibles por ejemplo por el método ilustrado en el esquema 3.7 que sigue.

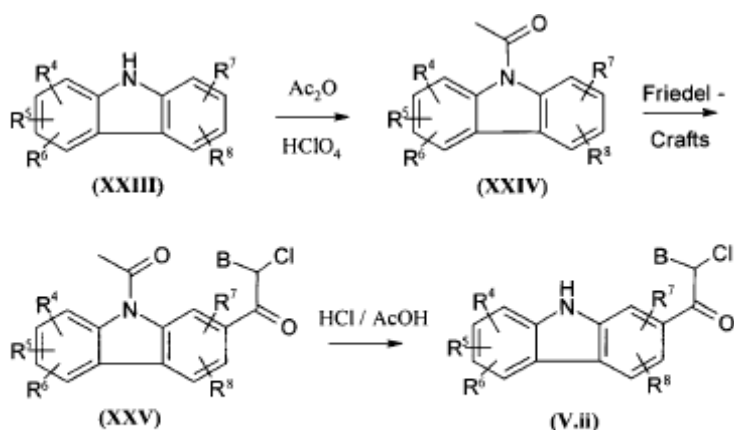


Esquema 3.7

Los compuestos de la fórmula general (V.i) o (V.ii), en los que S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y OH, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> tal como se define en la fórmula general (I), se preparan, esquema 3.7, a partir de los ésteres de la fórmula general (XX) (véase. especialmente Chem. Lett. (1998), 9, 931-932 y Synthesis (1993), 8, 788-790). Naturalmente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub> pueden llevar a los expertos en la técnica a añadir a las etapas representadas en el esquema 3.7 etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química. Los ésteres de la fórmula general (XX) se hidrolizan para dar los ácidos de la fórmula general (XXI). Estos últimos se someten a continuación a un acoplamiento con la N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25(8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40(3), 411-414) en un disolvente como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina con la dicitohexilcarbodiimida o el hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y el hidroxibenzotriazol, para llevar a los intermedios de la fórmula general (XXII). Los compuestos de la fórmula general (V.i) se preparan a partir de los compuestos de la fórmula general (XXII) mediante una reacción de sustitución con MeLi (J. Med. Chem. (1992), 35(13), 2392). Las bromoacetofenonas de la fórmula general (V.ii) son ahora accesibles a partir de la acetofenona de la fórmula general (V.i) en las condiciones descritas precedentemente.

◆ cuando A representa un radical carbazolilo, los compuestos de la fórmula general (V.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Org. Chem., (1951), 16, 1198 o Tetrahedron (1980), 36, 3017.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (V.ii) en los que A representa un radical carbazolilo en el que R<sup>9</sup> representa H se pueden sintetizar según un protocolo ligeramente modificado con respecto al descrito para A = carbazolilo en Tetrahedron (1980), 36, 3017. Este método se resume en el esquema 3.8 que sigue:

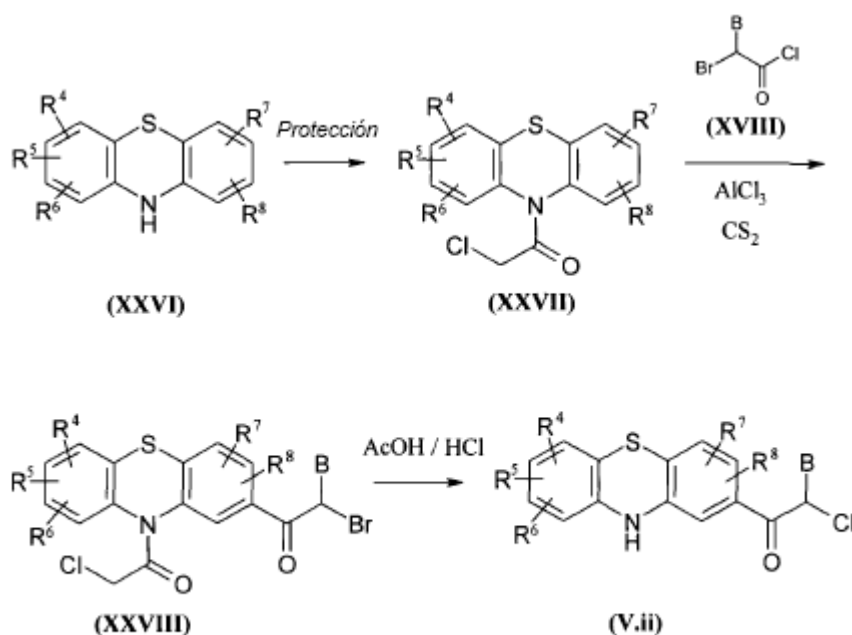


Esquema 3.8

El carbazol de la fórmula general (XXIII) se protege utilizando anhídrido acético para dar el compuesto de la fórmula general (XXIV), el cual se somete a una reacción de Friedel-Crafts (cloruro de cloroacetilo sustituido de la fórmula general (XXV)) tal como se ha definido precedentemente en un disolvente como el disulfuro de carbono y en presencia de cloruro de aluminio para llevar al compuesto de la fórmula general (XXV). A continuación el grupo acilo que protege la función amina se hidroliza en presencia de ácido, por ejemplo una mezcla de AcOH/HCl, para conducir al compuesto de la fórmula general (V.ii). Cuando A representa un radical carbazolilo en el que  $R^9$  representa alquilo o un grupo  $-COR^{15}$  (caso no representado en el esquema 3.8), la etapa de acilación inicial es inútil y las dos últimas etapas del esquema 3.8 permiten obtener los compuestos de la fórmula general (V.ii). Naturalmente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden conducir a los expertos en la técnica a añadir a las etapas representadas en el esquema 3.8 las etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química.

◆ cuando A representa un radical fenotiazinilo, los intermedios de la fórmula general (V.i) y (V.ii) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía: J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175-176 y Arzneimittel Forschung (1962), 12, 48.

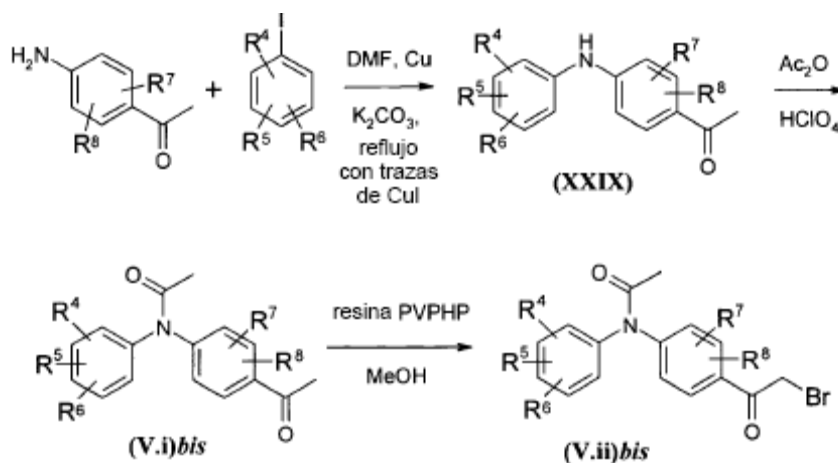
Alternativamente, los intermedios de la fórmula general (V.ii) en los que A representa un radical fenotiazinilo se pueden preparar según un protocolo ligeramente modificado con respecto al descrito para el radical fenotiazinilo en *Arzneimittel Forschung* (1962), 12, 48, el cual se resume en el esquema 3.9 que sigue (véanse también los ejemplos). La fenotiazina de la fórmula general (XXVI) se protege utilizando el cloruro de cloroacetilo para dar el compuesto de la fórmula general (XXVII), el cual se somete a continuación a una reacción de Friedel-Crafts (compuesto de la fórmula general (XXVIII) en un disolvente como el disulfuro de carbono en presencia de cloruro de aluminio) para conducir al compuesto de la fórmula general (XXVIII). Durante la última etapa del procedimiento, la hidrólisis con HCl/ácido acético va acompañada de un cambio de halógeno y permite obtener la clorocetona de la fórmula general (V.ii). Naturalmente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden conducir a los expertos en la técnica a añadir a las etapas representadas en el esquema 3.9 las etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I), de desprotección) de estas funciones con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química.



Esquema 3.9

◆ cuando A representa un radical fenilaminofenilo, los compuestos de la fórmula general (V.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo Chem. Commun., (1998), 15, (6) 1509-1510 o Chem Ber., (1986), 119, 3165-3197, o de métodos similares que los expertos en la técnica habrán adaptado.

5 Por ejemplo, los intermedios de la fórmula general (V.i)bis y (V.ii)bis en los que A representa un radical fenilaminofenilo (que corresponden a los compuestos de la fórmula general (V.i) y (V.ii) correspondientes cuya función anilina ha sido acetilada), se pueden preparar según un protocolo ligeramente modificado con respecto al descrito para el radical fenilaminofenilo en Chem Ber. (1986), 119, 3165-3197. Este protocolo se resume en el esquema 3.10 que sigue.



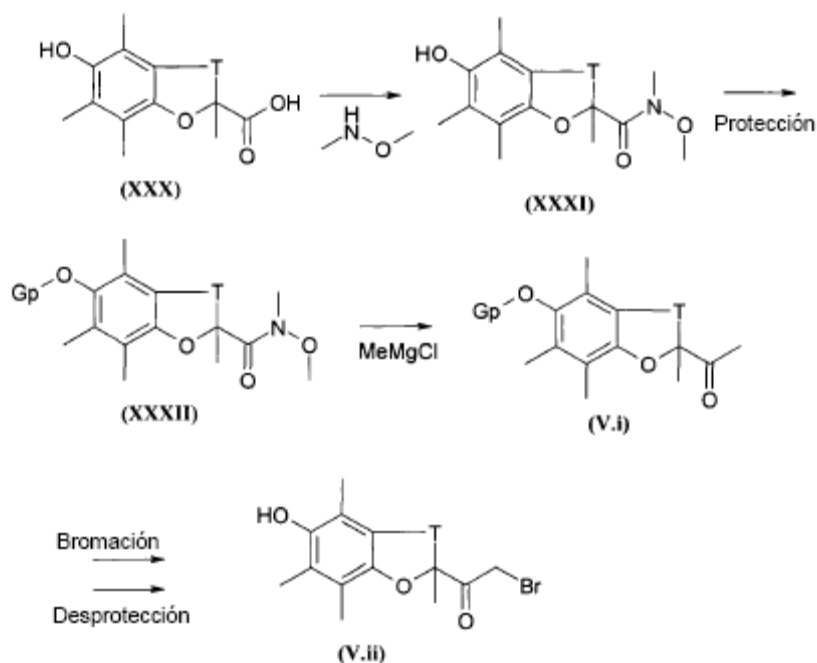
Esquema 3.10

10 En el caso (representado en el esquema 3.10) en que el radical  $\text{R}^9$  del compuesto de la fórmula general (I) a sintetizar es un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo, la difenilamina de la fórmula general (XXIX) formada después de la reacción de acoplamiento en presencia de  $\text{Cul}$  se protege por acetilación utilizando, por ejemplo, el anhídrido acético para dar el compuesto de la fórmula general (V.i)bis. En el caso (no representado sobre el

15 esquema 3.10) en que el radical  $\text{R}^9$  del compuesto de la fórmula general (I) a sintetizar no es un átomo de hidrógeno ni un radical acetilo, la etapa de acetilación es reemplazada por una etapa de sustitución sobre la anilina según los métodos clásicos conocidos por los expertos en la técnica para dar el compuesto de la fórmula general (V.i) correspondiente. El compuesto de la fórmula general (V.i)bis (o (V.i)), en el caso no representado en el esquema 3.10) se somete a continuación a una reacción de bromación con ayuda de una resina de

bromación, la resina PVPHP (*Poly(VinylPyridinium Hydrobromide Perbromide)* o poli(perbromuro de hidrobromuro de vinilpiridinio), descrita en J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507-514, para conducir al compuesto de la fórmula general **(V.ii)bis** (o **(V.ii)**, en el caso no representado en el esquema 3.10). Naturalmente, las funciones fenol o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden conducir a los expertos en la técnica a añadir a las etapas representadas en el esquema 3.10 las etapas de protección (y, posteriormente en la síntesis de los compuestos de la fórmula general **(I)**, de desprotección) de estas funciones con el fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química. La desprotección de la función anilina acetilada se efectuará en principio después de la última etapa de la síntesis de los compuestos de la fórmula general **(I)**.

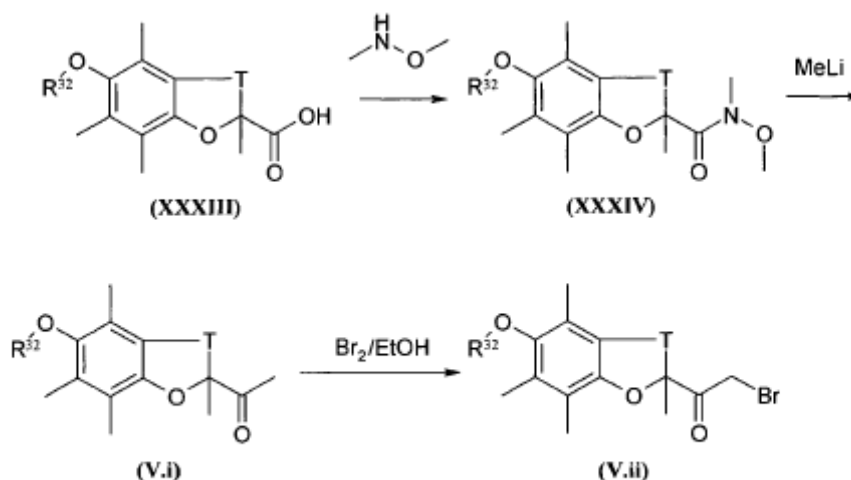
◆ cuando A representa un radical benzopirano o benzofurano tal como se define en la fórmula general **(I)** con R<sup>32</sup> representando un átomo de hidrógeno, los intermedios de la fórmula general **(V.i)** y **(V.ii)** son accesibles por los métodos ilustrados en el esquema 3.11 que sigue.



Esquema 3.11

Los compuestos de las fórmulas generales **(V.i)** y **(V.ii)**, esquema 3.11, en las que T es tal como se ha definido anteriormente y Gp = grupo protector, se preparan a partir de los ácidos de la fórmula general **(XXX)**. Los ácidos de la fórmula general **(XXX)** se someten a un acoplamiento con la N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411-414) en un disolvente como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina con dicitohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para conducir a los intermedios de la fórmula general **(XXXI)**. La protección de la función fenol en forma de derivado bencilado o *tert*-butildimetilsililado o con otros grupos protectores (Gp) conocidos por los expertos en la técnica se efectúa entonces para llevar a los compuestos de la fórmula general **(XXXII)**. Los compuestos de la fórmula general **(V.i)** se preparan a partir de los compuestos de la fórmula general **(XXXII)** por una reacción de sustitución con un reactivo de Grignard, MeMgCl (J. Het. Chem. (1990), 27, 1709-1712) o con MeLi (J. Med. Chem. (1992), 35, 13). Las bromoacetofenonas de la fórmula general **(V.ii)** son ahora accesibles a partir de la acetofenona de la fórmula general **(V.i)** en las condiciones descritas precedentemente.

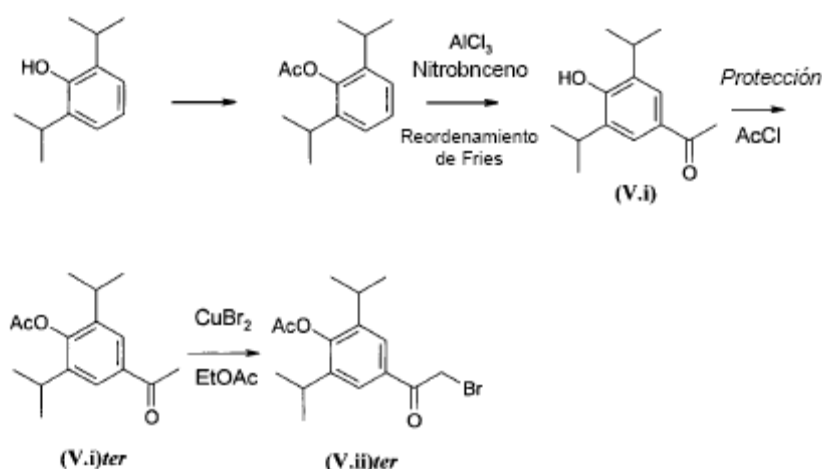
Alternativamente, el compuesto de la fórmula general **(V.ii)** en el que R<sup>32</sup> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo se puede preparar según un procedimiento de 3 etapas solamente (véase el esquema 3.12 - véanse también los ejemplos). En este procedimiento, la bromación en la última etapa del compuesto de la fórmula general **(V.i)** para dar el compuesto de la fórmula general **(V.ii)** se realizará con preferencia según J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24.



Esquema 3.12

Cuando A representa un radical fenol sustituido, puede ser necesario utilizar los intermedios de la fórmula general (V.ii) tal como se ha definido precedentemente cuya función fenol ha sido acetilada (de aquí en adelante denominados compuestos de la fórmula general (V.ii)ter). En particular:

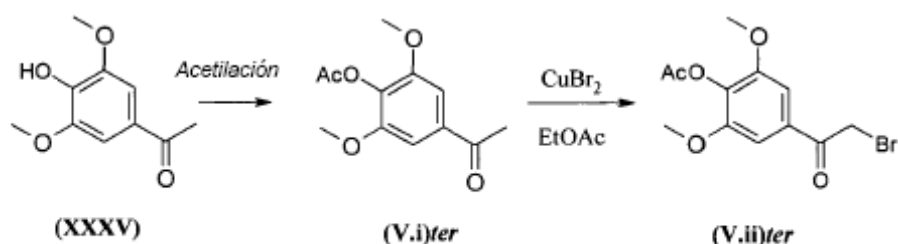
- 5     ◆ cuando A representa un radical 4-hidroxi-3,5-diisopropilfenilo, los derivados  $\alpha$ -bromocetónicos homólogos del compuesto de la fórmula (V.ii) cuya función fenol está protegida por un radical acetilo se pueden preparar como se resume en el esquema 3.13 que sigue.



Esquema 3.13

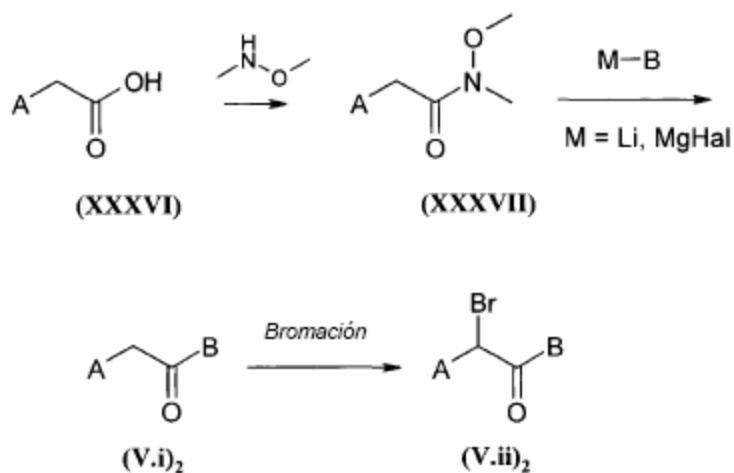
- 10     El 2,6-diisopropilfenol se acetila según los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo haciéndolo reaccionar con ácido acético en presencia de anhídrido de ácido trifluoroacético o con cloruro de acetilo en presencia de una base como por ejemplo  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . El homólogo acetilado del 2,6-diisopropilfenol se somete entonces a un reordenamiento de Fries en presencia de cloruro de aluminio en un disolvente como el nitrobenceno para llegar al compuesto de la fórmula (V.i). A continuación el compuesto de la fórmula (V.i) es acetilado para llegar al compuesto de la fórmula (V.i)ter. Se efectúa entonces una bromación con  $\text{CuBr}_2$  como se ha descrito precedentemente para llegar al compuesto de la fórmula (V.ii)ter. La etapa de desprotección para liberar la función fenol intervendrá posteriormente en la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) (en este momento considerado el más adaptado por los expertos en la técnica).
- 15

- 20     ◆ cuando A representa un radical de tipo dimetoxifenol, los compuestos de la fórmula general (V.ii)ter se pueden preparar de forma análoga a la síntesis descrita para el compuesto de la fórmula (V.ii)ter derivado del 2,6-diisopropilfenol, eventualmente con algunas modificaciones menores al alcance de los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando A representa el radical 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenilo, se puede preparar el derivado  $\alpha$ -bromocetónico de la fórmula (V.ii)ter correspondiente, por ejemplo, como se indica en el esquema 3.13 a partir del compuesto comercial de la fórmula (XXXV):



Esquema 3.14

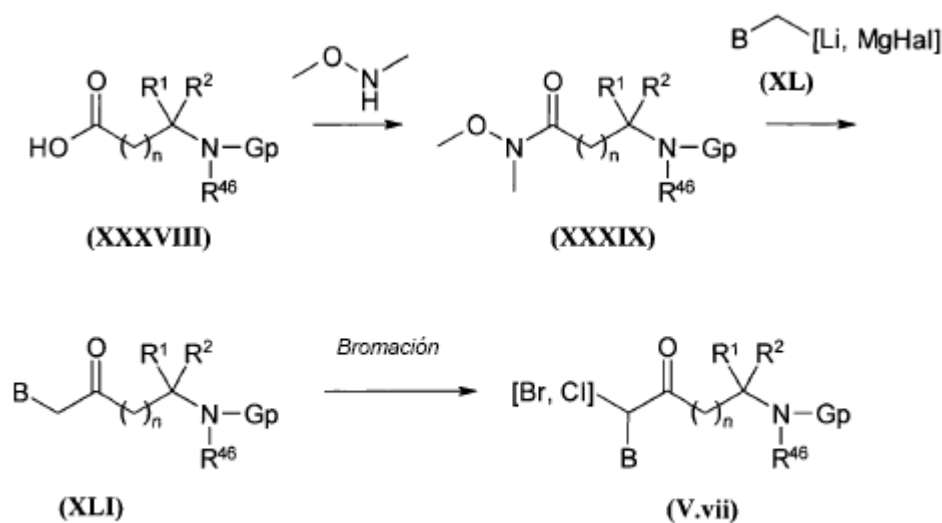
Los compuestos de la fórmula general (V.ii)<sub>2</sub> en la que A y B son tal como se han definido precedentemente se pueden preparar según el método resumido en el esquema 3.15 que sigue.



Esquema 3.15

- 5 Los ácidos de la fórmula general (XXXVI) se someten a un acoplamiento con la N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255 ;Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411-414) en un disolvente como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina con dicitohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para conducir a los intermedios de la fórmula general (XXXVII). Los compuestos de la fórmula general (V.i)<sub>2</sub> se preparan a partir de los compuestos de la fórmula general (XXXVII) por una reacción de sustitución con los derivados de litio o magnesio de la fórmula general B-M en la que M representa Li o MgHal (Hal = I, Br o Cl) en disolventes como éter o tetrahidrofurano anhidro. Las α-bromo- o α-clorocetonas de la fórmula general (V.ii)<sub>2</sub> son ahora accesibles a partir de las cetonas de la fórmula general (V.i)<sub>2</sub> en las condiciones descritas precedentemente.

- 15 Por otro lado, los derivados α-halogenocetónicos de la fórmula general (V.vii) no comerciales son accesibles a partir de métodos de la bibliografía. En particular, se pueden obtener según un procedimiento resumido en el esquema 3.16.



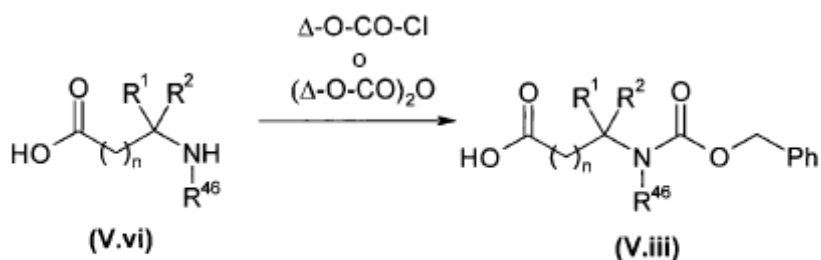
Esquema 3.16

Los aminoácidos protegidos de la fórmula general (XXXVIII) se obtienen por la protección de los aminoácidos correspondientes por un grupo de tipo carbamato según los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los ácidos de la fórmula general (XXXVIII) se someten a continuación a un acoplamiento con la N,O-dimetilhidroxilamina (Syn. Commun. (1995), 25, (8), 1255; Tetrahedron Lett. (1999), 40, (3), 411-414) en un disolvente como dimetilformamida o diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina con dicitohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol, para conducir a los intermedios de la fórmula general (XXXIX). Los compuestos de la fórmula general (XLI) se preparan a partir de los compuestos de la fórmula general (XXXIX) por una reacción de sustitución con los derivados de litio o magnesio de la fórmula general (XL) (en la que Hal = I, Br o Cl) en disolventes como el éter o el tetrahydrofurano anhidro. Las bromo o cloroacetofenonas de la fórmula general (V.vii) son ahora accesibles a partir de la acetofenona de la fórmula general (XLI) en las condiciones descritas precedentemente.

Alternativamente, los expertos en la técnica podrán utilizar también o adaptar las síntesis descritas en Angew. Chem. Int. (1998), 37 (10), 411-414, Liebigs Ann. Chem. (1995), 1217 o Chem. Pharm. Bull. (1981), 29(11), 3249-3255.

#### Preparación de los derivados ácidos de la fórmula general (V. iii)

Los derivados ácidos de la fórmula general (V.iii) se pueden obtener, esquema 3.17, directamente por reacción del aminoácido comercial de la fórmula general (V.vi) con los compuestos de tipo (ar)alquilcloroformatos o di(ar)alquilcarbonatos ( $\Delta$  representa un radical alquilo o bencilo) en las condiciones clásicas conocidas por los expertos en la técnica.



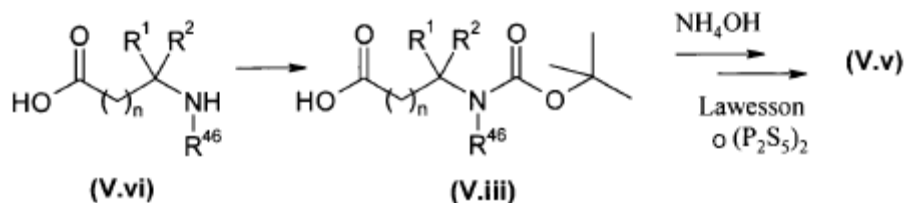
Esquema 3.17

#### Preparación de los compuestos de la fórmula general (V.v)

Las tiocarboxamidas de la fórmula general (V.v) se pueden obtener en tres etapas a partir de los compuestos de la fórmula general (V.vi) como se indica en el esquema 3.18 más adelante. La función amina del aminoácido de la fórmula general (V.vi) se protege en primer lugar en las condiciones clásicas con tBu-O-CO-Cl o (tBu-O-CO)<sub>2</sub>O (u otros grupos protectores conocidos por los expertos en la técnica), después el intermedio obtenido se convierte en su amida correspondiente por los métodos descritos en la bibliografía (véase por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479-3484 o la solicitud de patente PCT WO 99/09829). Finalmente, la carboxamida se



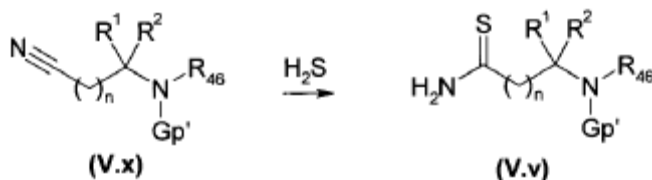
convierte en tiocarboxamida de la fórmula general (V.v), por ejemplo por reacción con el reactivo de Lawesson en un disolvente como dioxano o tetrahidrofurano a una temperatura preferiblemente comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla, o también con la ayuda de  $(P_2S_5)_2$  en las condiciones clásicas para los expertos en la técnica.



Esquema 3.18

5

Alternativamente, las tiocarboxamidas de la fórmula general (V.v) se pueden obtener igualmente, esquema 3.19, por adición de  $H_2S$  sobre los derivados ciano de la fórmula general (V.x) correspondientes en las condiciones clásicas conocidas por los expertos en la técnica.

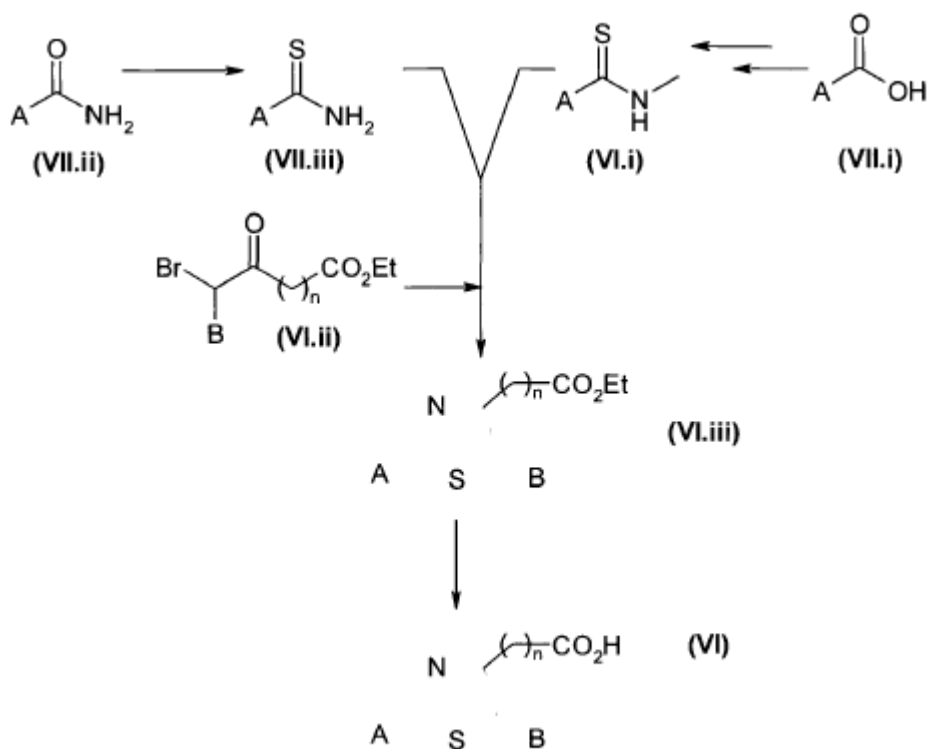


Esquema 3.19

## 10 Preparación de los ácidos de la fórmula general (VI)

### *Preparación de los ácidos derivados de tiazoles de la fórmula general (VI)*

Los ácidos de la fórmula general (VI) derivados de tiazoles se pueden preparar según los procedimientos representados en el esquema 4.1 que sigue.

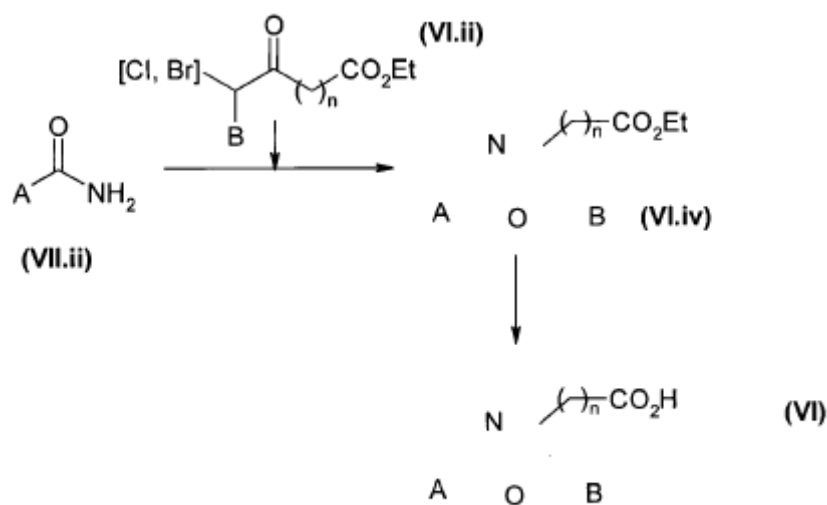


Esquema 4.1

Las carboxamidas de la fórmula general (VII.ii) se tratan en las condiciones clásicas para dar la tiocarboxamida de la fórmula general (VII.iii), por ejemplo mediante el reactivo de Lawesson o también con ayuda de  $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$  en las condiciones clásicas para los expertos en la técnica. Alternativamente, el ácido de la fórmula general (VII.i) se activa por acción de 1,1'-carbonildiimidazol después se trata por la metilamina en un disolvente polar aprótico como por ejemplo el tetrahidrofurano. El intermedio de carboxamida obtenido se convierte en la tiocarboxamida de la fórmula general (VI.i) en las condiciones clásicas, por ejemplo con ayuda del reactivo de Lawesson o también con ayuda de  $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$  en las condiciones clásicas para los expertos en la técnica. La tiocarboxamida de la fórmula general (VII.iii) o (VI.i) se hace reaccionar a continuación con el compuesto de la fórmula general (VI.ii), por ejemplo en caliente a reflujo en un disolvente como benceno, dioxano o dimetilformamida. El éster de la fórmula general (VI.iii) obtenido se puede saponificar a continuación por acción de una base como por ejemplo potasa en medio alcohólico o LiOH en tetrahidrofurano para dar el ácido de la fórmula general (VI).

*Preparación de los ácidos derivados de oxazoles de la fórmula general (VI)*

Los ácidos de la fórmula general (VI) derivados de oxazoles se pueden preparar según un procedimiento representado en el esquema 4.2 que sigue.

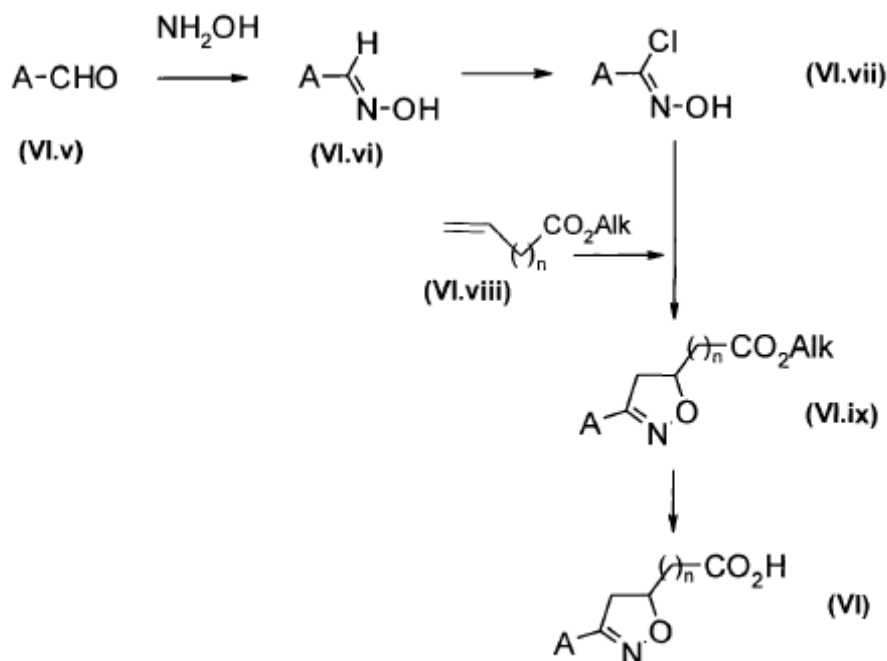


Esquema 4.2

5 Las carboxamidas de la fórmula general (VII.ii) se hacen reaccionar con el compuesto de la fórmula general (VI.ii) en caliente, por ejemplo a reflujo, en ausencia o en presencia de un disolvente como la dimetilformamida. El éster de la fórmula general (VI.iv) obtenido se puede saponificar a continuación por la acción de una base como por ejemplo potasa en medio alcohólico o LiOH en tetrahidrofurano para dar el ácido de la fórmula general (VI).

*Preparación de los ácidos derivados de isoxazolininas de la fórmula general (VI)*

Los ácidos derivados de isoxazolininas de la fórmula general (VI), útiles para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)<sub>4</sub>, se pueden prepara según un procedimiento representado en el esquema 4.3 que sigue.



Esquema 4.3

10 Los ácidos de la fórmula general (VI) derivados de isoxazolininas se pueden preparar como sigue: los aldehídos comerciales de la fórmula general (VI.v) se hacen reaccionar con el hidrocloreto de hidroxilamina. La oxima de la fórmula general (VI.vi) así obtenida se activa bajo la forma de cloruro de oxima, de la fórmula general (VI.vii), por reacción con la N-clorosuccinimida en DMF antes de reaccionar con los ésteres de la fórmula general (VI.viii) (en la que Alk representa un radical alquilo) para conducir a los derivados de isoxazolininas según un protocolo experimental descrito en la bibliografía (Tetrahedron Lett., 1996, 37 (26), 4455; J. Med. Chem., 1997, 40, 50-60 y 2064-2084). La

15

saponificación de las isoxazolininas de la fórmula general (VI.ix) se realiza a continuación de forma clásica (por ejemplo por acción de KOH en un disolvente alcohólico o LiOH en un disolvente como tetrahidrofurano) para dar el derivado ácido de la fórmula general (VI).

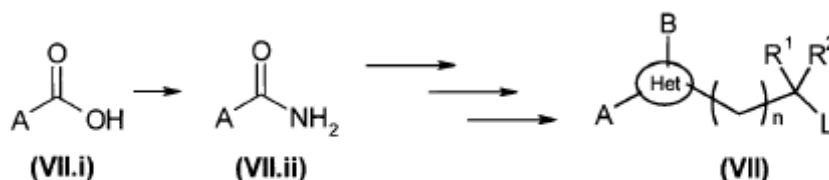
5 Los ésteres insaturados no comerciales de la fórmula general (VI.x) se pueden preparar según los métodos descritos en la bibliografía (J. Med. Chem., 1987, 30, 193; J. Org. Chem., 1980, 45, 5017).

Preparación de los tiazoles y oxazoles de la fórmula general (VII)

*Esquema general*

10 Los ácidos de la fórmula general (VII.i), esquema 5.1, se convierten en las carboxamidas correspondientes de la fórmula general (VII.ii) por métodos descritos en la bibliografía (véase por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1998), 20, 3479-3484 o la solicitud de patente PCT WO 99/09829). Los compuestos de la fórmula general (VII) se pueden obtener a continuación de forma clásica según los procedimientos representados en los esquemas 5.2 y 5.3 (tiazoles) y en el esquema 5.4 (oxazoles) que siguen.

Esta ruta de síntesis es útil para preparar a continuación los compuestos que responden a las sub-fórmulas generales (I)<sub>1</sub> y (I)<sub>3</sub>.

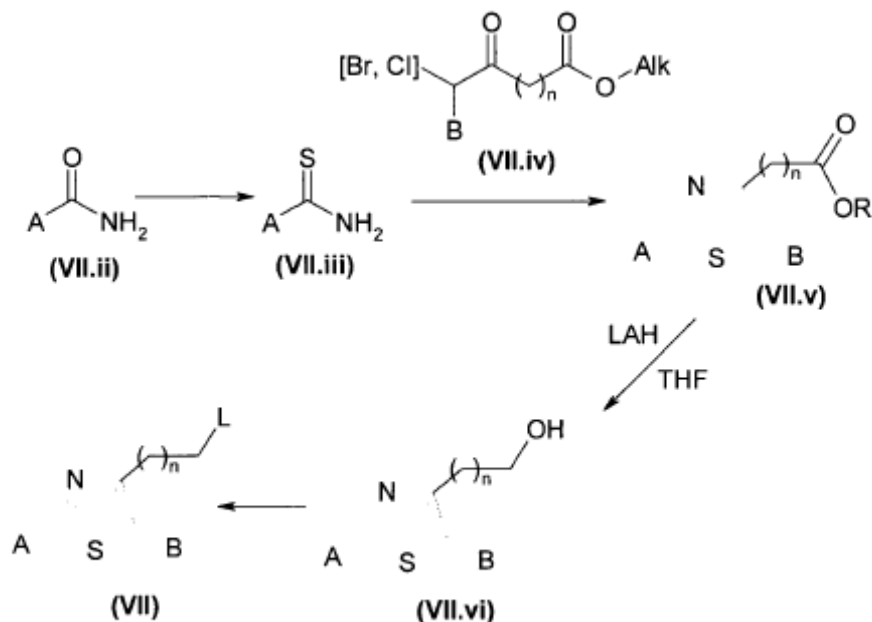


Esquema 5.1

15 *Obtención de los tiazoles de la fórmula general (VII)*

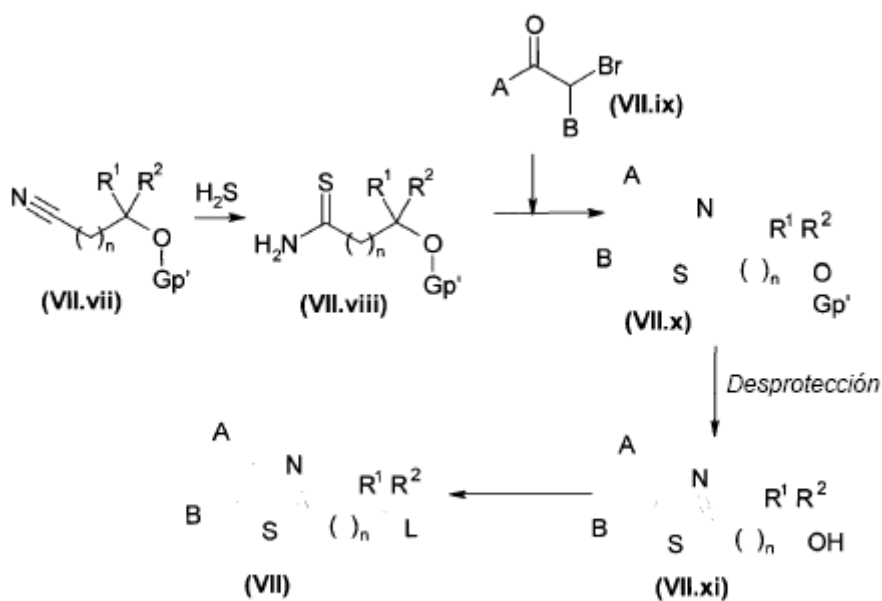
20 Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H, los tiazoles de la fórmula general (VII) destinados a la preparación de compuestos de la fórmula general (I)<sub>3</sub> se pueden preparar según el método resumido en el esquema 5.2. La carboxamida de la fórmula general (VII.ii) se convierte en la tiocarboxamida correspondiente de la fórmula general (VII.iii) en presencia de reactivo de Lawesson en un disolvente como dioxano o benceno a una temperatura preferiblemente comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla. La tiocarboxamida de la fórmula general (VII.iii) se trata a continuación con el α-halogenocetoéster de la fórmula general (VII.iv) en la que Alk representa un radical alquilo (por ejemplo metilo, etilo o *tert*-butilo), para dar el éster de la fórmula general (VII.v), el cual se reduce al alcohol correspondiente de la fórmula general (VII.vi), por ejemplo por acción de hidruro de litio y aluminio o de hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente como tetrahidrofurano. Este último se puede convertir entonces en un derivado halogenado de la fórmula general (VII) según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, en el caso de un derivado bromado (L = Br), por reacción con CBr<sub>4</sub> en presencia de

25 trifenilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente.



Esquema 5.2

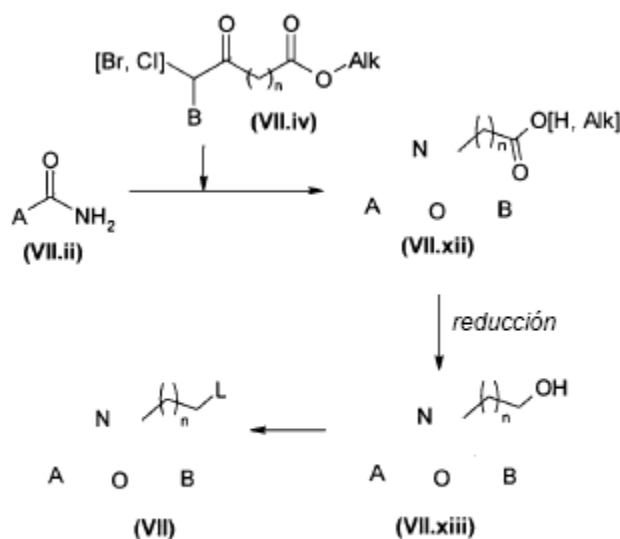
Los tiazoles de la fórmula general (VII) destinados a la preparación de compuestos de la fórmula general (I)<sub>1</sub> se pueden preparar según el método resumido en el esquema 5.3. El derivado ciano de la fórmula general (VII.vii) en la que Gp' es un grupo protector para una función alcohol (por ejemplo un grupo bencilo o -CO-p en el que p representa alquilo, por ejemplo metilo o *terc*-butilo) se convierte en la tiocarboxamida correspondiente de la fórmula general (VII.viii) por acción de H<sub>2</sub>S en un disolvente como etanol en presencia de trietanolamina a una temperatura preferiblemente comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo de la mezcla. La tiocarboxamida de la fórmula general (VII.viii) se trata a continuación con la α-halogenocetona de la fórmula general (VII.ix) para dar el compuesto de la fórmula general (VII.x), el cual es desprotegido para dar el alcohol correspondiente de la fórmula general (VII.xi) según métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo cuando Gp' es un grupo protector de tipo acetato, *este se retira in situ* por acción de una solución de carbonato de sodio acuoso). Este último se puede convertir entonces en un derivado halogenado de la fórmula general (VII) según los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, en el caso de un derivado bromado (L = Br), por reacción con CBr<sub>4</sub> en presencia de trifenilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente.



Esquema 5.3

*Obtención de los oxazoles de la fórmula general (VII)*

5 Cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H, los oxazoles de la fórmula general (VII) destinados a la preparación de compuestos de la fórmula general (I)<sub>3</sub> se pueden preparar según el método resumido en el esquema 5.4. La carboxamida de la fórmula general (VII.ii) se trata con el α-halogenocetoéster de la fórmula general (VII.iv) en la que Alk representa un radical alquilo (por ejemplo metilo, etilo o *tert*-butilo), para dar el éster / el ácido de la fórmula general (VII.xii). Este último se reduce al alcohol correspondiente de la fórmula general (VII.xiii), por ejemplo por acción de hidruro de litio y de aluminio o de hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente como tetrahidrofurano cuando se parte del éster o por acción de diborano en tetrahidrofurano cuando se parte del ácido. Este último se puede convertir entonces en un derivado halogenado de la fórmula general (VII) según los métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, en el caso de un derivado bromado (L = Br), por reacción con CBr<sub>4</sub> en presencia de trifenilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente.



Esquema 5.4

*Preparación de los ácidos de la fórmula general (VII.i)*

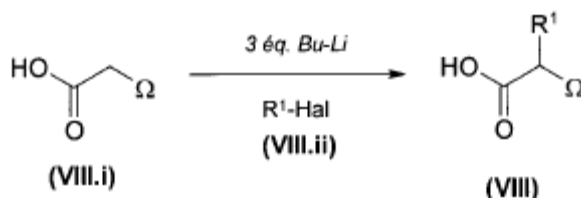
15 Los ácidos de la fórmula general (VII.i) no comerciales son accesibles a partir de métodos de la bibliografía. En particular:

- cuando A representa un radical fenotiazinilo, los ácidos de la fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Med. Chem. (1992), 35, 716-724, J. Med. Chem. (1998), 41, 148 -156; Synthesis, (1988) 215-217. o J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1 (1998), 351-354;
- cuando A representa un radical indolinilo, los ácidos de la fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Het. Chem. (1993), 30, 1133-1136 o Tetrahedron (1967), 23, 3823;
- cuando A representa un radical fenilaminofenilo, los ácidos de la fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Amer. Chem Soc. (1940), 62, 3208 ; Zh. Obshch. Khim. (1953), 23, 121-122 o J. Org. Chem. (1974), 1239-1243;
- cuando A representa un radical carbazolilo, los ácidos de la fórmula general (VII.i) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Amer. Chem Soc., (1941), 63, 1553-1555; J. Chem. Soc. (1934), 1142-1144; J. Chem. Soc. (1945), 945-956; o Can. J. Chem. Soc. (1982), 945-956 ; y
- cuando A representa un radical du tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, se hará referencia por ejemplo a la siguiente publicación: Synthesis, (1993) 788-790.

30 Preparación de los compuestos de la fórmula general (VIII)

Quando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H, los aminoácidos protegidos de la fórmula general (VIII) ya sean comerciales, ya sean obtenidos mediante protección de aminoácidos comerciales por un grupo de tipo carbamato según los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Cuando al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  no es H, y  $n = 0$ , los aminoácidos protegidos de la fórmula general (VIII) se obtienen en una etapa, esquema 6.1, por alquilación, en un disolvente como tetrahidrofurano y a baja temperatura, a partir del compuesto comercial de la fórmula general (VIII.i) con ayuda de 3 equivalentes de butillitio y de casi un equivalente de derivado halogenado de la fórmula general (VIII.ii) en la que  $R^1$  representa un radical de tipo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilalquilo y Hal un átomo de halógeno. Según el caso, una segunda alquilación (no representada en el esquema 6.1) se puede efectuar de forma similar, permitiendo obtener así los compuestos de la fórmula general (VIII) en los que ni  $R^1$  ni  $R^2$  representan H.



Esquema 6.1

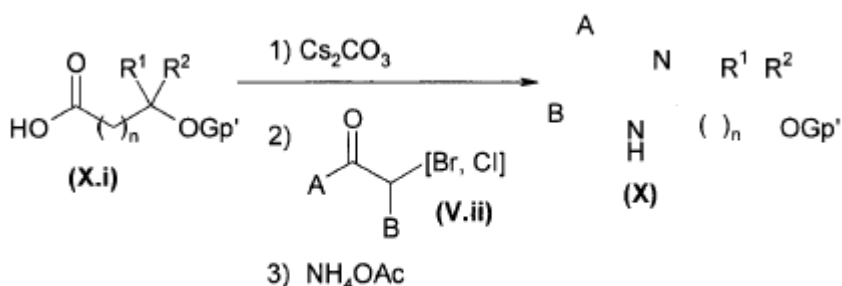
Preparación de los imidazoles, tiazoles y oxazoles de la fórmula general (IX)

- 10 La preparación de los intermedios de la fórmula general (IX) se describe en la solicitud de patente WO 98/58934 (véase. en particular las páginas 10 a 50 y los ejemplos de este documento) o se efectúa por analogía a partir de productos de partida comerciales.

Preparación de los alcoholes protegidos de la fórmula general (X)

*Preparación de los compuestos de la fórmula general (X) derivados de imidazoles*

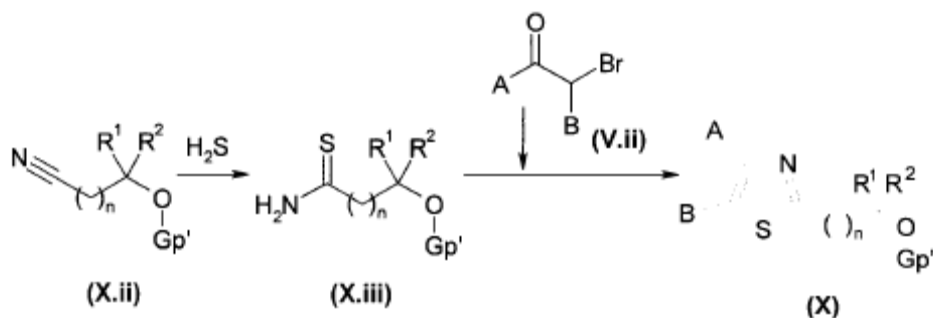
- 15 El ácido de la fórmula general (X.i) se trata sucesivamente, esquema 8.1, por  $Cs_2CO_3$ , el compuesto de la fórmula general (V.ii) y por  $NH_4OAc$ , para dar el compuesto de la fórmula general (X). Las condiciones de reacción son análogas a las descritas antes para este tipo de síntesis.



Esquema 8.1

*Preparación de los compuestos de la fórmula general (X) derivados de tiazoles*

- 20 El derivado ciano de la fórmula general (X.ii) se trata, esquema 8.2, por  $H_2S$  para dar la tiocarboxamida de la fórmula general (X.iii), la cual, condensada sobre el compuesto de la fórmula general (V.ii), permite obtener el compuesto de la fórmula general (X). Las condiciones de reacción son análogas a las descritas antes (esquema 5.3) para este tipo de síntesis.



Esquema 8.2

### Preparación de los ácidos de la fórmula general (XXXVI)

Los ácidos de la fórmula general (XXXVI) no comerciales son accesibles a partir de métodos de la bibliografía o de métodos similares que los expertos en la técnica habrán adaptado. En particular:

- 5     ◆ cuando A representa un radical fenotiazinilo, los ácidos de la fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía: J. Org. Chem., (1956), 21, 1006 ; Chem. Abstr., 89, 180029 y Arzneimittel Forschung (1969), 19, 1193.
- 10    ◆ cuando A representa un radical difenilamina, los ácidos de la fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía: Chem Ber., (1986), 119, 3165-3197; J. Heterocyclic. Chem. (1982), 15, 1557-1559; Chem. Abstr., (1968), 68, 68730x ; o por adaptación de estos métodos por los expertos en la técnica;
- 15    ◆ cuando A representa un radical del tipo 4-(4-hidroxifenil)-fenilo, los ácidos de la fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo Tetrahedron Lett. (1968), 4739 o J. Chem. Soc. (1961), 2898.
- 20    ◆ cuando A representa un radical carbazolilo, los ácidos de la fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como por ejemplo J. Amer. Chem., (1946), 68, 2104 o J. Het. Chem (1975), 12, 547-549.
- 25    ◆ cuando A representa un radical de tipo benzopirano o benzofurano, los ácidos de la fórmula general (XXXVI) son accesibles por métodos de la bibliografía como por ejemplo Syn. Commun. (1982), 12(8), 57-66; J. Med. Chem. (1995), 38(15), 2880-2886; o Helv. Chim. Acta. (1978), 61, 837-843.
- 30    ◆ cuando A representa un radical indolinilo o tetrahydroquinolilo, los ácidos de la fórmula general (XXXVI) son accesibles a partir de métodos de la bibliografía como, por ejemplo, J. Med. Chem. (1997), 40, (7), 1049-1062; Bioorg. Med. Chem. Lett. (1997), 1519-1524; Chem. Abstr. (1968), 69, 43814k; o Chem. Abstr. (1966), 66, 17538c.

25    Naturalmente, las funciones fenol, amina o anilina que resultan de la naturaleza de los sustituyentes sobre el radical A de los compuestos de la fórmula general (XXXVI) pueden llevar a los expertos en la técnica a añadir a las etapas descritas, etapas de protección / desprotección de estas funciones a fin de que no interfieran con el resto de la síntesis química.

30    A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos empleados aquí tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido para un experto común en el campo al que pertenece esta invención. Asimismo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y cualquier otra referencia mencionada aquí se incorporan como referencia.

35    Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y en ningún caso deben ser considerados como un límite del alcance de la invención.

### Ejemplos

Los ejemplos 7 a 10, 12 a 23, 25 a 331, 333 a 335, 337 a 349 no son ilustradores de la presente invención.

Ejemplo 1: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:

35    Este producto se obtiene según el procedimiento descrito en la solicitud de patente PCT WO 98/58934. Alternativamente, se puede preparar también según el método descrito más adelante.

1.1) *N*-Boc-sarcosinamida:



Se ponen en solución 15,0 g (0,120 mol) de hidrocloreto de sarcosinamida (N-Me-Gly-NH<sub>2</sub>·HCl) en diclorometano que contiene 46,2 ml (0,265 mol) de diisopropiletilamina. Se enfría la mezcla a 0 °C después se añade en fracciones Boc-O-Boc (28,8 g; 0,132 mol) y se deja agitar la mezcla una noche a temperatura ambiente. Se vierte entonces el medio de reacción sobre agua helada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % y con agua, y después finalmente con una solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico para llegar a un sólido blanco con un rendimiento del 72 %. Punto de fusión: 103 °C.

1.2) 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]metil]amino-etanotioamida:

Se disuelven 16,0 g (0,085 mol) del intermedio 1.1 en dimetoxietano (500 ml) y la solución obtenida se enfría a 5 °C. Se añaden bicarbonato de sodio (28,5 g; 0,34 mol) y después, en pequeñas porciones, (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (38,76 g; 0,17 mol). Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente a la vez que se agita durante 24 horas. Después de evaporación a vacío de los disolventes, se añade al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % y se extrae la solución con ayuda de acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % y con agua, y después finalmente con una solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 65 %. Punto de fusión: 150-151 °C.

1.3) 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:

El intermedio 1.2 (4,3g; 2,11 mmol) y la bromo-1-(3,5-diterc-butyl-4-hidroxifenil)etanona (6,9g; 2,11 mmol) se disuelven en benceno (75 ml) bajo atmósfera de argón, después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 4 horas. Después de evaporación de los disolventes, el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una solución saturada de NaCl. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 20 % en heptano) en forma de un aceite que cristaliza muy lentamente en el refrigerador con un rendimiento del 28 %. Punto de fusión: 126,5-127,3 °C.

1.4) 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:

A una solución de 2,5 g (5,8 mmol) del intermedio 1.3 y de 2 ml (1,6 mmol) de trietilsilano en 50 ml de diclorometano, se añaden gota a gota, a 0 °C, 2,3 ml (29 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de una hora de agitación, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye en 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitación y decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se recoge el residuo en heptano para dar, después de secado, un sólido blanco con un rendimiento del 73 %. Punto de fusión: 136 °C.

1.5 hidrocloreto de 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina:

Se disuelven 2,0 g (0,602 mmol) del intermedio 1.4 en éter anhidro. Se enfría la solución a 0 °C y después se añaden gota a gota 18 ml (1,81 mmol) de una solución de HCl 1 N en éter. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente manteniendo siempre la agitación. Después de filtración y secado a vacío, se recupera un sólido blanco con un rendimiento del 92 %. Punto de fusión: 185,3-186,0 °C.

Ejemplo 2: 2,6-di(terc-butyl)-4-(2-[[metil(2-propinil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:

A una solución de 0,5 g (1,5 mmol) del compuesto del ejemplo 1 en 15 ml de acetonitrilo, se añaden gota a gota, a 0 °C, 0,52 ml (3,7 mmol) de trietilamina y un exceso de 0,56 g (7,5 mmol) de cloropropargilo. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y 50 ml de una solución saturada de NaCl. Después de agitación y decantación, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 20 % en heptano). Después de evaporación, las fracciones puras dan un sólido blanco con un rendimiento del 20 %. Punto de fusión: 210-215 °C.

MH+ = 371,20.

Ejemplo 3: 2-[[4-[3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]acetoneitrilo:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, siendo utilizado el cloroacetoneitrilo como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un sólido beige con un rendimiento del 54 %. Punto de fusión: 150-156 °C.

MH+ = 372,30

Ejemplo 4: 5-[[4-[3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]pentanonitrilo:

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, siendo utilizado el bromovaleronitrilo como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 24 %.

MH+ = 414,30

Ejemplo 5: 6-[[4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]hexanonitrilo:

- 5 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, siendo utilizado el bromohexanonitrilo como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un aceite rojo con un rendimiento del 35 %.

MH+ = 428,40.

Ejemplo 6: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[2-hidroxietil](metil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)fenol:

- 10 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, el 2-bromoetanol es utilizado como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 57 %.

MH+ = 377,30

Ejemplo 7: 4-(2-[[bencil(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-di(terc-butil)fenol:

- 15 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, siendo utilizado el cloruro de bencilo como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 52 %. Punto de fusión: 165-170 °C.

MH+ = 423,30

Ejemplo 8: 2,6-di(terc-butil)-4-{2-[[metil-4-nitroanilino]metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol:

Este producto se obtiene según el procedimiento descrito en la solicitud de patente PCT WO 98/58934.

Ejemplo 9: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[4-(dimetilamino)(metil)anilino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:

- 20 A una solución de 0,5 g (1,1 mmol) del ejemplo 8 en 20 ml de etanol se añaden 0,8 ml de paraformaldehído y 0,10 g de paladio al 10 % sobre carbón. Se pone el conjunto bajo hidrógeno durante 4 horas. Se filtra el catalizador y el disolvente se evapora a sequedad. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: etanol al 3 % en diclorometano). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite marrón con un rendimiento del 54 %.

- 25 MH+ = 452,30

Ejemplo 10: {4-[3,5-di(terc-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il}metilcarbamato de bencilo:

El compuesto se fabrica según un protocolo experimental descrito en la solicitud de patente WO 98/58934 (véase la preparación de los intermedios 26.1 y 26.2), utilizando Z-Gly-NH<sub>2</sub> en lugar de la N-Boc sarcosinamida. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 99 %.

- 30 MH+ = 453,20

Ejemplo 11: 4-[2-(aminometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-di(terc-butil)fenol:

- 35 A una solución de 0,106 g (1,1 mmol) del compuesto del ejemplo 10 en 10 ml de metanol se añade gota a gota 0,1 ml de una solución de hidróxido de potasio al 40 %. Después de una noche de agitación a reflujo, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y se lava con una solución de HCl 1 N y después con 50 ml de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: etanol al 5 % en diclorometano) en forma de una espuma marrón con un rendimiento del 76 %.

MH+ = 319,29.

Ejemplo 12: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[[metil(4-nitrobencil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol:

- 40 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, siendo utilizado el bromuro de 4-nitrobencilo como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 63 %. Punto de fusión: 114,4-111,7 °C.

MH+ = 468,3

Ejemplo 13: 4-(2-[[4-aminobencil(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-di(terc-butil)fenol:

- A una solución de 0,05 g (0,107 mmol) del compuesto del ejemplo 12 en una mezcla de 0,55 ml de ácido acético glacial y 0,07 ml de una solución de HCl 12 N, se añaden sucesivamente 0,059 g (0,26 mmol) de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O y 0,017 g (0,26 mmol) de Zn. Se agita el conjunto 18 horas a 20 °C. A continuación se basifica la mezcla de reacción por adición de una solución acuosa de NaOH al 30 %. Se extrae entonces el producto con ayuda de 2 veces 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se lava con 50 ml de salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: etanol al 5 % en diclorometano). Se obtiene una goma amarilla con un rendimiento del 52 %.
- MH+ = 438,29.
- Ejemplo 14: 2,6-di(terc-butil)-4-(2-[(4-nitroencil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)fenol:
- 10 A un balón que contiene 30 ml de MeOH anhidro, en atmósfera inerte, se añaden sucesivamente 0,5 g (1,57 mmol) del compuesto del ejemplo 9, 0,237 g (1,57 mmol) de 4-nitrobenzaldehído y 1 g de tamices moleculares 4 Å pulverulentos previamente activados. Se agita la mezcla de reacción vigorosamente durante 18 horas antes de la adición, en porciones, de 0,06 g (1,57 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Se mantiene la agitación durante 4 horas suplementarias antes de la adición de 5 ml de agua. Después de un cuarto de hora, se filtran los tamices moleculares y la mezcla de
- 15 reacción se extrae 2 veces con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava sucesivamente con 50 ml de agua y después con 50 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 50 % en heptano). Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 55 %.
- MH+ = 454,20.
- 20 Ejemplo 15: 4-(2-[(4-aminobencil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)-2,6-di(terc-butil)fenol:
- El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 13, siendo utilizado el compuesto del ejemplo 14 como producto de partida en lugar del compuesto del ejemplo 12. Se obtiene una goma amarilla con un rendimiento del 83 %.
- MH+ = 424,20.
- 25 *Los compuestos de los ejemplos 16 a 22 se pueden obtener según los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT WO 98/58934.*
- Ejemplo 16: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-aminofenil)-2-tiazolmetanamina:
- Se trata del intermedio 26.5 de la solicitud PCT WO 98/58934]
- Ejemplo 17: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-1H-imidazol-2-metanamina:
- 30 El intermedio 26.2 de la solicitud PCT WO 98/58934 se somete a una hidrogenación tal como la descrita en la etapa 1.2 del mismo documento utilizando el etanol como disolvente de reacción en lugar del metanol. Se aísla el producto esperado en forma de una espuma roja.
- MH+ = 316,33.
- Ejemplo 18: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-metanamina:
- 35 [se trata del intermedio 27.2 de la solicitud PCT WO 98/58934]
- Ejemplo 19: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-metanamina:
- [se trata del intermedio 27.3 de la solicitud PCT WO 98/58934]
- Ejemplo 20: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-nitrobenzoil)-1H-imidazol-2-metanamina:
- [se trata del intermedio 22.6 de la solicitud PCT WO 98/58934]
- 40 Ejemplo 21: 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-N-(4-aminobenzoil)-1H-imidazol-2-metanamina:
- [se trata del intermedio 22.7 de la solicitud PCT WO 98/58934]
- Ejemplo 22: 3-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-4,5-dihidro-5-isoxazoletanol:
- [se trata del intermedio 28.1 de la solicitud PCT WO 98/58934]
- 45 *El compuesto del ejemplo 23 se puede obtener según los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT WO 99/09829.*

Ejemplo 23: 2-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-4-oxazoletanol:

[se trata del intermedio 1.C de la solicitud PCT WO 99/09829; alternativamente, este compuesto se puede obtener también según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245.]

Ejemplo 24: 4-[[[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil](metil)amino]butanenitrilo:

- 5 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 2, siendo utilizado el bromobutironitrilo como producto de partida en lugar del cloropropargilo. Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 18 %.

MH<sup>+</sup> = 400,30.

Ejemplo 25: 2,6-diterc-butil-4-(2-[[[3-nitrobencil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il]fenol):

- 10 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 14, siendo utilizado el 3-nitrobenzaldehído como producto de partida en lugar del 4-nitrobenzaldehído. Se obtiene un aceite amarillo con un rendimiento del 28 %.

MH<sup>+</sup> = 454,20.

Ejemplo 26: 2,6-diterc-butil-4-(4-[2-[metil(2-propinil)amino]etil]-1,3-oxazol-2-il]fenol):

- 15 El compuesto del ejemplo 23 se transforma en derivado bromado, intermedio 3, según el procedimiento indicado en el esquema 1(c) de la solicitud PCT WO 99/09829. A continuación se añade el derivado bromado (0,5 g; 1,31 mmol) a una solución de N-metilpropargilamina 0,34 ml (3,94 mmol) y de carbonato de potasio (1,11 g) en dimetilformamida (20 ml). Después de una noche de agitación a 80 °C, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se diluye con diclorometano y 50 ml de una solución saturada de NaCl. Después de agitación y decantación, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetato de etilo al 50 % en heptano). Después de evaporación, las fracciones puras dan un aceite amarillo con un rendimiento del 24 %.
- 20

MH<sup>+</sup> = 369,30.

Ejemplo 27: [[2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil](metil)amino]acetonitrilo:

- 25 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el compuesto del ejemplo 26, siendo utilizado el metilaminoacetonitrilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 36 %. Punto de fusión: 165-167,8 °C.

Ejemplo 28: 3-[[2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil](metil)amino]propanonitrilo:

- 30 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 26, siendo utilizado el N-metil-β-alaninanitrilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 56 %. Punto de fusión: 104-104,8 °C.

Ejemplo 29: hidrocloreto de 2,6-diterc-butil-4-{4-[2-(1-piperazinil)etil]-1,3-oxazol-2-il]fenol):

29.1) *terc-butil 4-{2-[2-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-oxazol-4-il]etil}-1-piperazinacarboxilato*

- 35 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 26, siendo utilizado el piperazinacarboxilato de *terc*-butilo como producto de partida en lugar de la N-metilpropargilamina. Se obtiene un aceite pardo con un rendimiento del 72 %. MH<sup>+</sup> = 486,20.

29.2) *hidrocloreto de 2,6-diterc-butil-4-{4-[2-(1-piperazinil)etil]-1,3-oxazol-2-il]fenol*

- 40 En una solución a 0 °C del intermedio 29.1 (0,450 g; 9,27 mmol) en acetato de etilo (30 ml), se pasa una corriente de HCl gas por burbujeo. Se deja que vuelva la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se hace pasar una corriente de argón a través de la masa de reacción, después el polvo obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo después con éter para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 70 %. Punto de fusión: > 200 °C.

Ejemplo 30: hidrocloreto de N-metil[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metanamina:

- 45 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el ejemplo 1, siendo utilizada la 2-bromo-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona (J. Heterocyclic. Chem., (1978), 15, 175-176 y Arzneimittel Forschung, (1962), 12, 48), como producto de partida en lugar de la 2-bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El producto obtenido se purifica por recristalización en ácido acético glacial para obtener un sólido verdoso. Punto de fusión: > 275 °C.

Alternativamente, este compuesto se puede obtener según un método análogo, pero utilizando la 2-cloro-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona en lugar de la 2-bromo-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona:

## 30.1) 2-cloro-1-(10H-fenotiazin-2-il)etanona

Se disuelve en caliente la 2-bromo-1-[10-(cloroacetil)-10H-fenotiazin-2-il]etanona (2,2 g; 5,55 mmol; preparada según un protocolo descrito en J. Heterocyclic. Chem. (1978), 15, 175, seguido por una reacción de Friedel-Crafts), en una mezcla de ácido acético (20 ml) y HCl al 20 % (5,5 ml) y la mezcla obtenida se mantiene a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamiento, filtración del precipitado, lavado con ácido acético (5 ml) y secado a vacío, el sólido obtenido se purifica por cristalización en tolueno para obtener un producto marrón con un rendimiento del 82 %. Punto de fusión: 190-191 °C (valor en la bibliografía: 197-198 °C).

## 30.2) hidrocloreuro de N-metil[4-(10H-fenotiazin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metanamina

El intermedio 30.1 (0,280 g; 1,0 mmol) y el 2-amino-2-tioxoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,204 g; 1,0 mmol; descrito por ejemplo en la solicitud de patente PCT WO 98/58934) se disuelven en tolueno y la mezcla se mantiene a reflujo durante 18 horas. Después de evaporación del tolueno y enfriamiento de la mezcla de reacción a 0 °C, se recoge esta última en una solución 4 N de HCl en dioxano (10 ml) y se agita la mezcla una hora a 0 °C antes de dejar que la temperatura vuelva a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y se lava con éter. El producto esperado se obtiene después de purificación por cristalización en ácido acético glacial en caliente para obtener un sólido verdoso. Punto de fusión: > 275 °C.

Ejemplo 31: 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo

## 31.1) N-(butoxicarbonil)-β-alanina

Una solución que contiene β-alanina (8,9 g; 0,1 mol) y 100 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N se enfría a 10 °C. Se añaden simultáneamente clorofornato de n-butilo (13,66 g; 0,1 mol) y 50 ml de una solución de hidróxido de sodio 2 N. Después de 16 horas de agitación a 23 °C, se añaden aproximadamente 10 ml de una solución de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 11 N) para ajustar el pH a 4-5. Se extrae el aceite obtenido con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lava con agua después se seca sobre sulfato de magnesio. El producto cristaliza en isopentano en forma de un polvo blanco (rendimiento del 68 %). Punto de fusión: 50,5 °C.

## 31.2) 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de butilo

Una mezcla de N-(butoxicarbonil)-β-alanina (preparada en la etapa 31.1; 5,67 g; 0,03 mol) y de carbonato de cesio (4,89 g; 0,015 mol) en 100 ml de etanol se agita a 23°C durante 1 hora. Se elimina el etanol por evaporación a presión reducida en un evaporador rotativo. La mezcla obtenida se disuelve en 100 ml de dimetilformamida y después se añade 4-fenil-bromoacetofenona (8,26 g; 0,03 mol). Después de 16 horas de agitación, se evapora el disolvente a presión reducida. Se recoge la mezcla obtenida en acetato de etilo y después se filtra el bromuro de cesio. Se evapora el acetato de etilo del filtrado y se recoge el aceite de reacción en una mezcla de xileno (100 ml) y de acetato de amonio (46,2 g; 0,6 mol). Se calienta a reflujo durante aproximadamente una hora y media y seguidamente, después de enfriamiento, se vierte una mezcla de agua helada y de acetato de etilo en el medio de reacción. Después de decantación, se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora a vacío. El sólido obtenido se filtra, después se lava con éter para dar un polvo de color beige claro (rendimiento del 50 %). Punto de fusión: 136,7 °C.

MH+ = 364,3.

Ejemplo 32: N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]pentanamida

32.1) 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31, reemplazando la N-(*terc*-butoxicarbonil)-β-alanina a la β-alanina. Se obtiene un polvo de color amarillo con un rendimiento del 37 %.

MH+ = 364,2.

## 32.2) 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina

Se agita 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (4,8 g; 0,013 mol) en 120 ml de una solución de acetato de etilo saturada en ácido clorhídrico durante 2 h 30 min a una temperatura de 55 °C. El sólido obtenido se filtra y se lava con éter. Se obtiene un polvo de color beige claro con un rendimiento del 89 %.

MH+ = 264,2.

## 32.3) N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]pentanamida

Una mezcla que contiene ácido valérico (0,24 ml; 0,002 mol), diciclohexilcarbodiimida (2,2 ml; solución 1 M en cloruro de metileno) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (336 mg; 0,0022 mol) en 15 ml de dimetilformamida (DMF) se agita a 23 °C durante treinta minutos. Se añade la 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina preparada precedentemente y después se agita la mezcla durante 48 horas a 23 °C. La diciclohexilurea formada se filtra y

después se evapora la DMF a presión reducida. Se recoge el residuo obtenido en acetato de etilo y después se filtra de nuevo la dicitoclohexilurea residual. Se lava el filtrado con agua y se extrae con ayuda de acetato de etilo. Se evapora el disolvente y después se procede a una purificación sobre columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 13 %. Punto de fusión: 166-167 °C.

5 MH+ = 348,2.

Ejemplo 33: N-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etil]-1-butanosulfonamida

10 Una mezcla que contiene la 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina (obtenida en la etapa 32.2 del ejemplo 32; 660 mg; 0,0025 mol) y sulfocloruro de *n*-butano (390 mg; 0,0025 mol) en 20 ml de DMF, se agita durante dos horas a 23 °C. Se añade a continuación carbonato de potasio (345 mg; 0,0025 mol.) y después se continúa la agitación durante dos horas. Se evapora el disolvente y se recoge la mezcla de reacción en agua y diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y después se seca. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 93-07). Se obtiene un polvo de color beige claro con un rendimiento del 19 %. Punto de fusión: 168,5 °C.

MH+ = 384,2.

15 Ejemplo 34: 4-[2-(2-[[butilamino]carbonil]amino)etil]-1H-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo

20 Una mezcla que contiene 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1H-imidazol-2-il)etilamina (obtenida en la etapa 32.2 del ejemplo 32; 660 mg; 0,0025 mol) e isocianato de *n*-butilo (341 mg; 0,0025 mol) en 20 ml de 1,2-dicloroetano se agita durante quince minutos a 60 °C. Se agita la suspensión durante dieciséis horas a 23 °C y se filtra. Se lava el sólido obtenido con 1,2-dicloroetano y éter. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 66 %. Punto de fusión: 178°C.

MH+ = 363,3.

Ejemplo 35: N-((S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil)ciclobutanamina

35.1) (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metilcarbamato de *terc*-butilo

25 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo a la preparación del compuesto de la etapa 31.2 del ejemplo 31 utilizando la Boc-aminociclohexilglicina (9,4 g; 0,036 mol) en lugar de la N-(butoxicarbonil)-β-alanina y la parafluorobromoacetofenona (7,9 g; 0,036 mol) en lugar de la 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 53 %.

MH+ = 374,2.

35.2) (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metanamina

30 Este compuesto se prepara según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32 utilizando el (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metilcarbamato de *terc*-butilo (7,5 g; 0,02 mol) como compuesto de partida. Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 92 %.

MH+ = 274,2.

35.3) N-((S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil)ciclobutanamina

35 Una mezcla que contiene la (S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metanamina (preparada en la etapa 5.2; 519 mg; 0,0015 mol), trietilamina (0,4 ml; 0,003 mol) y butanona (140 mg; 0,002 mol) en 10 ml de metanol se agita durante treinta minutos a 23 °C. Se añade a continuación triacetoxiborohidruro de sodio (630 mg; 0,003 mol). Se agita la mezcla de reacción durante dieciséis horas y después se vierte en agua. Después de extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio y después se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice (eluyente: mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 12 %. Punto de fusión: 170-172 °C.

40 MH+ = 328,2.

Ejemplo 36: N-[1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptil]ciclohexanamina

45 36.1) 2-bromo-1-ciclohexilacetona

Se agitan ciclohexilacetona (5,4 ml, 0,039 mol) y bromo (2 ml, 0,039 mol) a 23 °C en 100 ml de metanol. Después de decoloración, se añaden suavemente 100 ml de agua. La mezcla obtenida se neutraliza con 5 g de bicarbonato de sodio. Se extrae con éter y después se lava la fase orgánica con 100 ml de agua. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se concentra la mezcla en el evaporador rotativo. Se obtiene un aceite con un rendimiento del 97 %.

RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO): 1,21-1,27 (m, 5H); 1,59-1,83 (m, 5H); 2,59-2,64 (m, 1H); 4,42 (s, 2H);

36.2) ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]octanoico

Una mezcla de ácido 2-amino-octanoico (25,25 g; 0,156 mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (37,8 g; 0,173 mol) en 425 ml de dioxano se agita a reflujo durante tres horas. Después de volver a 23 °C, se agita la mezcla todavía durante veinticuatro horas y después se filtra la parte insoluble. Se evapora el filtrado. Se obtiene un aceite con un rendimiento del 99 %. RMN H<sup>1</sup> (δ ppm, DMSO): 0,85 (t, 3H); 1,11-1,27 (m, 8H); 1,37 (s, 9H); 1,51-1,65 (m, 2H); 3,81-3,87 (m, 1H); 6,96-6,97 (m, 1H); 12,3 (s, 1H);

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500; 2860; 1721 (ν<sub>C=O</sub> (ácido)); 1680 (ν<sub>C=O</sub> (carbamato)); 1513 (ν<sub>C-NH</sub> (carbamato)).

36.3) 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptilcarbamato de *terc*-butilo

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31, utilizando el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]octanoico (8,1 g; 0,0314 mol) en lugar de la N-(butoxicarbonil)-β-alanina y la 2-bromo-1-ciclohexiletanona (6,4 g; 0,0314 mol) en lugar de la 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un aceite suficientemente limpio para ser utilizado en la siguiente reacción (rendimiento del 88 %).

36.4) 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32 utilizando como compuesto de partida el 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptilcarbamato de *terc*-butilo (preparado en la etapa 6.3; 10 g; 0,0275 mol). Se obtiene un sólido amarillo en forma de pasta (rendimiento del 37 %).

MH+ = 264,2.

36.5) N-[1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)heptil]ciclohexanamina

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 35.3 del ejemplo 35 utilizando como amina de partida la 1-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)-1-heptanamina (obtenida en la etapa 6.4; 2,5 g; 0,074 mol) y como cetona la ciclohexanona (1 ml; 0,0097 mol). Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo - heptano / 7-3 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05), se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 12 %. Punto de fusión: 172-174 °C.

25 MH+ = 346,3.

Ejemplo 37: N-{1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexil}-N-ciclohexilamina

37.1) ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-metilheptanoico

Una solución de diisopropilamina (13,2 ml; 0,094 mol) en 130 ml de tetrahidrofurano (THF) se enfría a -40 °C. Se añade gota a gota *n*-butillitio (37 ml de una solución 2,5 M en hexano; 0,094 mol). Se deja que suba la temperatura a 0 °C. A esta temperatura, se introduce en la mezcla Boc-glicina (5 g; 0,028 mol) en solución en 30 ml de THF. Se esperan diez minutos a esta temperatura y después se añade rápidamente 1-bromo-4-metilpentano (7,9 ml; 0,056 mol) en solución en 20 ml de THF. Se deja entonces que la temperatura vuelva a 23 °C y se agita la mezcla a esta temperatura durante una hora. Después de hidrólisis con 100 ml de agua y después de acidificación con 150 ml de una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio, se extrae la mezcla obtenida con 2 veces 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con 100 ml de agua y después con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado sobre sulfato de magnesio y evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo - heptano / 6-4) para dar un polvo de color blanco con un rendimiento del 50 %.

35 MH+ = 260,3.

37.2) 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexilcarbamato de *terc*-butilo

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31 utilizando el ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-metilheptanoico (3,5 g; 0,0135 mol) en lugar de la N-(butoxicarbonil)-β-alanina y el bromuro de 3-bromofenacilo (3,75 g; 0,0135 mol) en lugar de la 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 63 %. Punto de fusión: 134-136 °C.

45 MH+ = 436,2.

37.3) 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32 utilizando como compuesto de partida el 1-[4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-metilhexilcarbamato de *terc*-butilo (obtenido en la etapa 37.2; 3,5 g; 0,008 mol). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 97 %. Punto de fusión: 200-202 °C.

50

MH+ = 336,2.

37.4) *N*-{1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metilhexil}-*N*-ciclohexilamina

5 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 35.3 del ejemplo 35 utilizando como amina de partida 1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina (obtenida en la etapa 7.3; 0,8 g; 0,0019 mol) y como cetona la ciclohexanona (0,32 ml; 0,0023 mol). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 38 %. Punto de fusión: 236-238 °C.

MH+ = 418,2.

Ejemplo 38: *N*-{1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}ciclohexanamina

38.1) 1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *tert*-butilo

10 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 31.2 del ejemplo 31 utilizando el ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]octanoico (6,2 g; 0,024 mol) en lugar de la *N*-(*butoxicarbonil*)-β-alanina y la 2-bromo-4-fluoroacetofenona (5,2 g; 0,024 mol) en lugar de la 4-fenil-bromoacetofenona. Se obtiene un polvo blanco (rendimiento: 58 %) que es suficientemente limpio para ser utilizado tal cual a continuación.

38.2) 1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

15 Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 32.2 del ejemplo 32 utilizando como compuesto de partida el 1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *tert*-butilo (5,2 g; 0,014 mol). Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH / 89-10-1), se obtiene un polvo de color gris (rendimiento del 72 %). Punto de fusión: 148-150 °C.

MH+ = 276,2.

20 38.3) *N*-{1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}ciclohexanamina

Este compuesto se obtiene según un modo operatorio análogo al de la etapa 35.3 del ejemplo 35 utilizando como amina de partida la 1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina (0,5 g; 0,0014 mol) y como cetona la ciclohexanona (0,17 ml; 0,0014 mol). Se obtiene un polvo de color blanco con un rendimiento del 15 %. Punto de fusión: 190-192 °C.

25 MH+ = 358,2.

Ejemplo 39: (1*R*)-*N*-bencil-1-(1-bencil-4-*tert*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina

30 Se añade trietilamina (0,83 ml; 0,006 mol) a 23 °C a una solución que contiene la (1*R*)-1-(1-bencil-4-*tert*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina (0,7 g; 0,002 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y los productos de reacción adecuados) en 15 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla una hora a 23 °C y después se añade cloruro de bencilo (0,23 ml; 0,002 mol). Se mantiene la agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra con ayuda de un evaporador rotativo y se recoge el aceite obtenido con acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava con agua y después con una solución saturada de cloruro de sodio. Los disolventes se evaporan a vacío. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: AE-heptano / 7-3), se obtiene un sólido de color beige oscuro bajo la forma de pasta (rendimiento del 5 %). Base libre. Punto de fusión: 60-62 °C.

35 MH+ = 463,3.

Ejemplo 40: (R,S)-*N*-bencil-1-(1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina

40 Se diluye la (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptilamina (1 g; 0,003 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 20 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio (2,2 g; 0,016 mol) a 23 °C y después bromuro de bencilo (1,2 ml; 0,010 mol) de forma bastante lenta. Se agita la mezcla 72 horas a 23 °C antes de verterla sobre agua helada. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se concentran los disolventes con ayuda de un evaporador rotativo. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 10-90), se obtiene un polvo de color blanco (rendimiento del 31 %). Base libre. Punto de fusión: 94-96 °C.

45 MH+ = 438,3.

Ejemplo 41: *N*-bencil-*N*-[(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metil]-1-hexanamina

50 Se diluye la *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina (1 g; 0,0024 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 15 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio (1 g; 0,0073 mol) a 23 °C y después bromuro de



hexano (0,34 ml; 0,0024 mol) de forma bastante lenta. Se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 70 °C durante 3 horas antes de verterla sobre el agua helada. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se concentran los disolventes con ayuda de un evaporador rotativo. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3), se obtiene un sólido de color amarillo claro en la forma de una pasta (rendimiento del 13 %). Base libre. Punto de fusión: 120-122 °C.

MH+ = 424,3.

Ejemplo 42: *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina

Se diluye la (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina (1 g; 0,003 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 20 ml de dimetilformamida. Se añade carbonato de potasio (1,23 g; 0,009 mol) a 23 °C y después se adiciona bromuro de bencilo (0,34 ml; 0,003 mol) de forma bastante lenta. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 48 horas y después se vierte en agua helada. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua. Después de secado sobre sulfato de magnesio, se concentran los disolventes con ayuda de un evaporador rotativo. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo -heptano / 8-2), se obtiene un sólido de color blanco en forma de pasta (rendimiento del 16 %). Base libre. Punto de fusión: 106-108 °C.

MH+ = 354,2.

Ejemplo 43: (R,S)-*N,N*-dihexil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina

Se diluye la (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina (1 g; 0,003 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 10 ml de metanol. Se añade trietilamina (0,9 ml; 0,006 mol) gota a gota y después se agita la mezcla durante 30 minutos a 23 °C. Se añade a continuación hexanal (0,45 ml; 0,0036 mol) y después se agita la mezcla durante una hora a 23 °C. Se añade finalmente triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g; 0,006 mol). Después de dos horas de agitación a 23 °C, se vuelve a añadir agua y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio antes de la evaporación de los disolventes. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 6-4), se obtiene un sólido de color marrón en la forma de pasta (rendimiento del 3 %). Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).

MH+ = 426,4.

Ejemplo 44: *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-2-pirimidinamina

Se diluye la (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina (2 g; 0,0066 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 10 ml de *n*-butanol. Se añaden gota a gota 2-bromopirimidina (1 g; 0,0066 mol) y después diisooetilamina (1,15 ml, 0,0066 mol). A continuación se calienta la mezcla a aproximadamente 80 °C durante 16 horas. Se evapora el *n*-butanol y después se recoge el residuo en agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y después con una solución saturada de cloruro de sodio antes de secarla sobre sulfato de magnesio y de concentrarla con ayuda de un evaporador rotativo. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3 y después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH/ 95-4,5-0,5 y después acetato de etilo), se obtiene un polvo de color blanco (el rendimiento es del 20 %). Base libre. Punto de fusión: 138-140 °C.

MH+ = 381,2.

Ejemplo 45: (1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

Se diluye la (1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina (0,6 g; 0,0018 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las precedentes y utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añaden gota a gota trietilamina (1,12 ml; 0,008 mol) y después 4-toluenosulfonato de metilo (0,75 g; 0,004 mol). Se agita la mezcla 48 horas a 23 °C y después se vierte en agua helada. Después de extracción con éter y después decantación, la fase orgánica se lava con agua y después con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra con ayuda de un evaporador rotativo. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3 después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-5), se obtiene un polvo de color blanco (rendimiento del 44 %). Base libre. Punto de fusión: 78-80 °C.

MH+ = 292,2.

Ejemplo 46: (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Se diluye la (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina (0,5 g; 0,00127 mol; preparada en condiciones experimentales análogas a las del ejemplo 38 utilizando los reactivos de partida y productos de reacción adecuados) en 25 ml de tetrahidrofurano. Se añade tosilato de metilo (0,24 g; 0,00127 mol) a la solución precedente

- a 23 °C y después *terc*-butilato de potasio (0,15 g; 0,00127 mol) de forma bastante lenta. Se mantiene la agitación a 23 °C durante dos horas y después se calienta la mezcla a aproximadamente 60 °C durante ocho horas. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se recoge con acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio al 10 %. Después de decantación, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora entonces el disolvente. Después de purificación sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano / 7-3), se obtiene un sólido de color beige claro en la forma de pasta (rendimiento del 4 %). Base libre. Punto de fusión: 110-112 °C.
- 5 MH+ = 407,3.
- 10 *Los compuestos de los ejemplos 47 a 318 se obtienen según procedimientos análogos a los descritos para los ejemplos 31 a 46 o anteriormente en la parte titulada « Preparación de los compuestos de la fórmula general (I) ».*
- Ejemplo 47: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-feniletíl)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 48: (1*R*)-*N*-bencil-2-fenil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
Base libre. Punto de fusión: 228-230 °C.
- 15 Ejemplo 49: *N*-bencil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 50: (1*R*)-1-(4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 104-106 °C.
- Ejemplo 51: (4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
20 hidrocioruro. Punto de fusión: 228-230 °C.
- Ejemplo 52: 1-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilamina  
Hidrocioruro. Punto de fusión: 200-204 °C.
- Ejemplo 53: *N*-[(1*S*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-hexanamina  
Hidrocioruro. Punto de fusión: 132-134 °C.
- 25 Ejemplo 54: (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 102-104 °C.
- Ejemplo 55: (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Hidrocioruro. Punto de fusión: 279-280 °C.
- Ejemplo 56: (1*S*)-3-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina  
30 Hidrocioruro. Punto de fusión: 150-152 °C.
- Ejemplo 57: 2-[4-(4-fenoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 58: (R,S)-*N*-[2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-butanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- 35 Ejemplo 59: (R,S)-4-(2-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pentil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 172-176 °C.
- Ejemplo 60: (R,S)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina  
Base libre. Punto de fusión: 201-203 °C.
- Ejemplo 61: *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-3,3-dimetil-butanamida  
40 Base libre. Punto de fusión: 186-188 °C.

- Ejemplo 62: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 63: (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilcarbamato de *tert*-butilo  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- 5 Ejemplo 64: (R,S)-*N*-hexil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 140-142 °C.
- Ejemplo 65: (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 146-148 °C.
- Ejemplo 66: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
10 Hidrocloruro. Punto de fusión: a partir de 115 °C.
- Ejemplo 67: (R,S)-*N*-(2,6-diclorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 68: (R,S)-*N*-(4-clorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- 15 Ejemplo 69: (R,S)-1-[4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 110-112 °C.
- Ejemplo 70: (R,S)-*N*-(2-clorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 71: (R,S)-*N*-(2-fluorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
20 Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 72: (R,S)-*N*-butil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 73: (R,S)-*N*-isopentil-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]amina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- 25 Ejemplo 74: (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-*N*-hexil-1-heptanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 75: (R,S)-*N*-pentil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 118-120 °C.
- Ejemplo 76: (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]ciclohexanamina  
30 Base libre. Punto de fusión: 68-70 °C.
- Ejemplo 77: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 192-194 °C.
- Ejemplo 78: (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 130-132 °C.
- 35 Ejemplo 79: (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]ciclopentanamina  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 80: (*S*)-ciclohexil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilamina

- Hidrocloruro. Punto de fusión: 208-210 °C.
- Ejemplo 81: (R,S)-*N*-{1-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}-ciclohexanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 155-157 °C.
- Ejemplo 82: *N*-[(*S*)-ciclohexil(4-ciclohexil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-ciclohexanamina
- 5 Hidrocloruro. Punto de fusión: 180-182 °C.
- Ejemplo 83: *N*-[(*S*)-ciclohexil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-ciclobutanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 210-212 °C.
- Ejemplo 84: (R,S)-*N*-{1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil}-ciclobutanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 144-146 °C.
- 10 Ejemplo 85: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il} metil]ciclobutanamina  
 Base libre. Punto de fusión: a partir de 95 °C.
- Ejemplo 86: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}metil]ciclobutanamina  
 Base libre. Espuma.
- Ejemplo 87: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il}metil]-ciclobutanamina
- 15 Base libre. Punto de fusión: 172-176 °C.
- Ejemplo 88: (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 100-102 °C.
- Ejemplo 89: (R,S)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 208-210 °C.
- 20 Ejemplo 90: (1*R*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: > 260 °C.
- Ejemplo 91: (R,S)-2-fenil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 180-182 °C.
- Ejemplo 92: (R,S)-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilamina
- 25 Hidrocloruro. Punto de fusión: 110-114 °C.
- Ejemplo 93: (1*S*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 118-120 °C.
- Ejemplo 94: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 146-148 °C.
- 30 Ejemplo 95: (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 120-122 °C.
- Ejemplo 96: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilcarbamato de *terc*-butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 208-210 °C.
- Ejemplo 97: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina
- 35 Hidrocloruro. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 98: *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil] benzamida  
 Base libre. Punto de fusión: 218-220 °C.

- Ejemplo 99: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de bencilo  
 Base libre. Punto de fusión: 105-108 °C.
- Ejemplo 100: (1*R*)-*N*-bencil-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 134-136 °C.
- 5 Ejemplo 101: *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)-etil]benzamida  
 Base libre. Punto de fusión: 108-110 °C.
- Ejemplo 102: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etilcarbamato de *terc*-butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 220-222 °C.
- Ejemplo 103: (4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo  
 10 Base libre. Punto de fusión: 170-172 °C.
- Ejemplo 104: (1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 140-142 °C.
- Ejemplo 105: (R,S)-*N*-bencil-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 98-100 °C.
- 15 Ejemplo 106: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: se vuelve pastoso hacia los 220 °C.
- Ejemplo 107: (1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 248-250 °C.
- Ejemplo 108: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-fenoxietil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 20 Base libre. Punto de fusión: 94-96 °C.
- Ejemplo 109: (1*R*)-1-(4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 230-232 °C.
- Ejemplo 110: *N*-bencil(1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 60-62 °C.
- 25 Ejemplo 111: (1*R*)-2-(1-benzotien-3-il)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 152-154 °C.
- Ejemplo 112: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-fenoxietil)-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)etanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 124-126 °C.
- Ejemplo 113: 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo  
 30 Base libre. Punto de fusión: 170-172 °C.
- Ejemplo 114: (R,S)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 208-210 °C.
- Ejemplo 115: 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 202-204 °C.
- 35 Ejemplo 116: *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-*N'*-fenilurea  
 Base libre. Compuesto descrito en la solicitud PCT WO 99/64401.
- Ejemplo 117: *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]bencenocarboximidamida

Base libre. Compuesto descrito en la solicitud PCT WO 99/64401.

Ejemplo 118: (1*R*)-*N*-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Base libre. Compuesto descrito en la solicitud PCT WO 99/64401.

Ejemplo 119: (R,S)-*N*<sup>1</sup>-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1,5-pentanodiamina

5 Base libre. Compuesto descrito en la solicitud PCT WO 99/64401.

Ejemplo 120: (R,S)-5-(bencilamino)-5-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Compuesto descrito en la solicitud PCT WO 99/64401.

Ejemplo 121: *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etil]-4-metoxibencenocarboximidamida

Base libre. Compuesto descrito en la solicitud PCT WO 99/64401.

10 Ejemplo 122: (R,S)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilamina

Hidrocloruro. Punto de fusión: 210-212 °C.

Ejemplo 123: *N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)ciclohexanamina

Base libre. Punto de fusión: 114-116 °C.

Ejemplo 124: (1*R*)-3-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)butilcarbamato de *terc*-butilo

15 Base libre. Punto de fusión: 88-90 °C.

Ejemplo 125: (1*R*)-*N*-bencil-3-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina

Base libre. Punto de fusión: 134-135 °C.

Ejemplo 126: (R,S)-fenil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 134-136 °C.

20 Ejemplo 127: 1-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 130-132 °C.

Ejemplo 128: (R,S)-fenil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metilamina

Hidrocloruro. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).

Ejemplo 129: (1*R*)-3-fenil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)propilcarbamato de *terc*-butilo

25 Base libre. Punto de fusión: 72-74 °C.

Ejemplo 130: (1*R*)-2-ciclohexil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

Base libre. Punto de fusión: 184-185 °C.

Ejemplo 131: (1*R*)-3-fenil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina

Hidrocloruro. Punto de fusión: 174-176 °C.

30 Ejemplo 132: (1*R*)-2-ciclohexil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

Hidrocloruro. Punto de fusión: 196-198 °C.

Ejemplo 133: (R,S)-*N*-bencil(fenil)(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

Base libre. Punto de fusión: 144-146 °C.

Ejemplo 134: (1*R*)-*N*-bencil-2-ciclohexil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina

35 Base libre. Punto de fusión: 52-54 °C.

Ejemplo 135: (1*R*)-*N*-bencil-3-fenil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina

Base libre. Punto de fusión: 142-144 °C.

- Ejemplo 136: (R,S)-*N*-[5,5,5-trifluoro-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]pentil]ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 220 °C.
- Ejemplo 137: 4-(2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 100-102 °C.
- 5 Ejemplo 138: *N*-[(*S*)-ciclohexil[4-(4-metilsulfonilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil]ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 152-154 °C.
- Ejemplo 139: *N*-bencil-2-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-propanamina  
Base libre. Punto de fusión: 136-138 °C.
- Ejemplo 140: 4-(1-bencil-2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
10 Base libre. Punto de fusión: 167-169 °C.
- Ejemplo 141: (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 240-242 °C.
- Ejemplo 142: (R,S) 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 131-134 °C.
- 15 Ejemplo 143: (1-bencil-4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 170-174 °C.
- Ejemplo 144: *N,N*-dibencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Base libre. Punto de fusión: 70-74 °C.
- Ejemplo 145: (R,S)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
20 Base libre. Punto de fusión: 160-162 °C.
- Ejemplo 146: 4-(2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 208-210 °C.
- Ejemplo 147: (1*S*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-2-(1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 142-143 °C.
- 25 Ejemplo 148: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de *tert*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 96-100 °C.
- Ejemplo 149: 4-(2-[[*tert*-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 72-74 °C.
- Ejemplo 150: 4-(2-[(1*R*)-1-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-2-ciclohexiletil]-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
30 Base libre. Punto de fusión: 112-114 °C.
- Ejemplo 151: (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-(1-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 206-210 °C.
- Ejemplo 152: 4-(2-{2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 140-142 °C.
- 35 Ejemplo 153: metil[(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 70-72 °C.
- Ejemplo 154: (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina

- Hidrocloruro. Punto de fusión: 178-180 °C.  
Ejemplo 155: (4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 218-220 °C.  
Ejemplo 156: (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo
- 5 Base libre. Punto de fusión: 170-172 °C.  
Ejemplo 157: (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 144-146 °C.  
Ejemplo 158: *N*-metil-(5-metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 218-220 °C.
- 10 Ejemplo 159: (R,S)-*N,N*-dibencil-1-(1-bencil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 130-132 °C.  
Ejemplo 160: (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 210-212 °C.  
Ejemplo 161: 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etanamina
- 15 Hidrocloruro. Punto de fusión: 228-230 °C.  
Ejemplo 162: (4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 198-200 °C.  
Ejemplo 163: *N*-bencil(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Base libre. Punto de fusión: 160-162 °C.
- 20 Ejemplo 164: *N*-bencil-2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
Base libre. Punto de fusión: 174-176 °C.  
Ejemplo 165: 4-(2-{{bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino}metil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 130-132 °C.  
Ejemplo 166: (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]4-il-1*H*-imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina
- 25 Hidrocloruro. Punto de fusión: 215-218 °C.  
Ejemplo 167: 4-(2-{{(1*R*)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilpropil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 154-156 °C.  
Ejemplo 168: *N*-bencil(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: > 250 °C.
- 30 Ejemplo 169: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-(1,1'-bifenil)-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-2-ciclohexiletanamina  
Base libre. Punto de fusión: 233-238 °C.  
Ejemplo 170: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-3-fenil-1-propanamina  
Base libre. Punto de fusión: 210-213 °C.  
Ejemplo 171: 4-(2-{{3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- 35 Base libre. Punto de fusión: 145-146 °C.  
Ejemplo 172: 4-[2-(2-{{(*terc*-butilamino)carbotoil}amino)etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 98-99 °C.



- Ejemplo 173: 6-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 174: (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 126 °C.
- 5 Ejemplo 175: (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 197-200 °C.  
Ejemplo 176: *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-1-hexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 152-154 °C.  
Ejemplo 177: 4-[2-(2-[[*terc*-butilamino)carbonil]amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
10 Base libre. Punto de fusión: 195-196 °C.  
Ejemplo 178: *N*-bencil-3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
Base libre. Punto de fusión: 254-256 °C.  
Ejemplo 179: 3-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: > 260 °C.
- 15 Ejemplo 180: 6-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)hexilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 244-246 °C.  
Ejemplo 181: (R,S)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)pentilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 178-180 °C.  
Ejemplo 182: (R,S)-1-[4-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
20 Base libre. Punto de fusión: 77-80 °C.  
Ejemplo 183: (R,S)-1-[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 64-65 °C.  
Ejemplo 184: (R,S)-1-[4-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 157-160 °C.
- 25 Ejemplo 185: (R,S)-1-[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 238-240 °C.  
Ejemplo 186: (R,S)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-pentanamina  
Base libre. Punto de fusión: 200-202 °C.  
Ejemplo 187: (R,S)-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
30 Base libre. Punto de fusión: 125-127 °C.  
Ejemplo 188: (R,S)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 182-184 °C.  
Ejemplo 189: (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilcarbamato de *terc*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 141-143 °C.
- 35 Ejemplo 190: (R,S)-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 231-232 °C.  
Ejemplo 191: (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

- Hidrocloruro. Punto de fusión: 230-231 °C.
- Ejemplo 192: (R,S)-4-(2-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]heptil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 142-144 °C.
- Ejemplo 193: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina
- 5 Acetato. Punto de fusión: 115-116 °C.
- Ejemplo 194: 4-(2-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 138-140 °C.
- Ejemplo 195: (R,S)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 100-102 °C.
- 10 Ejemplo 196: (1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: > 250 °C.
- Ejemplo 197: (1*S*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)propilcarbamato de *tert*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 136-138 °C.
- Ejemplo 198: (1*S*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina
- 15 Base libre. Punto de fusión: 220-222 °C.
- Ejemplo 199: (1*S*)-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 224-226 °C.
- Ejemplo 200: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-metilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 185-188 °C.
- 20 Ejemplo 201: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: 155-157 °C.
- Ejemplo 202: (R,S)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-hexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 192-194 °C.
- Ejemplo 203: 4-[2-(2-{[(*neopentilo*xi)carbonil]amino}etil)-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo
- 25 Base libre. Punto de fusión: 162-164 °C.
- Ejemplo 204: (1*S*)-*N*-bencil-1-(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-propanamina  
Base libre. Punto de fusión: 182-184 °C.
- Ejemplo 205: (R,S)-4-[2-(1-aminoheptil)-1*H*-imidazol-4-il]benzocitrilo  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 218-220 °C.
- 30 Ejemplo 206: (R,S)-1-[4-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
Base libre. Punto de fusión: a partir de 126 °C.
- Ejemplo 207: (1*R*)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)butilcarbamato de *tert*-butilo  
Base libre. Punto de fusión: 156-158 °C.
- Ejemplo 208: 4-(2-{(1*R*)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- 35 Base libre. Punto de fusión: 145,6 °C.
- Ejemplo 209: (1*R*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 155,4 °C.

- Ejemplo 210: (R,S)-4-[2-(1-aminoheptil)-1*H*-imidazol-4-il]-2,6-di(*terc*-butil)-fenol  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 204-206 °C.
- Ejemplo 211: (1*R*)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 182-184 °C.
- 5 Ejemplo 212: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
 Base libre. Punto de fusión: se vuelve pastoso a partir de 130 °C.
- Ejemplo 213: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 78,6 °C.
- Ejemplo 214: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-butanamina  
 10 Base libre. Punto de fusión: 218-220 °C.
- Ejemplo 215: (R,S)-*N*-(3-clorobencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
 Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 216: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 141-142 °C.
- 15 Ejemplo 217: (R,S)-4-{2-[1-(bencilamino)heptil]-1*H*-imidazol-4-il}benzotrilo  
 Base libre. Punto de fusión: 188-189 °C.
- Ejemplo 218: (R,S)-4-[2-(1-aminoheptil)-1*H*-imidazol-4-il]-*N,N*-dietilanilina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 192 °C.
- Ejemplo 219: (1*R*)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 20 Hidrocloruro. Punto de fusión: 178-181 °C.
- Ejemplo 220: (R,S)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 148-150 °C.
- Ejemplo 221: (R,S)-1-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 138-140 °C.
- 25 Ejemplo 222: *N*-[(1*S*)-1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)propil]-1-butanamina  
 Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 223: (1*R*)-*N*-bencil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)etanamina  
 Base libre. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 224: (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]-*N*-propilamina  
 30 Base libre. Punto de fusión: 94-98 °C.
- Ejemplo 225: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: a partir de 120 °C.
- Ejemplo 226: (R,S)-4-{2-[1-(bencilamino)heptil]-1*H*-imidazol-4-il}benzotrilo  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: a partir de 185 °C.
- 35 Ejemplo 227: (R,S)-*N*-(4-metoxibencil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 126-128 °C.
- Ejemplo 228: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina

- Hidrocloruro. Punto de fusión: a partir de 110 °C.
- Ejemplo 229: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: a partir de 90 °C.
- Ejemplo 230: (R,S)-*N*-bencil-*N*-(1-{4-[4-(dietilamino)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]heptil})amina
- 5 Hidrocloruro. Punto de fusión: 170 °C.
- Ejemplo 231: (R,S)-1-[4-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 148-150 °C.
- Ejemplo 232: (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metilhexilcarbamato de *terc*-butilo
- Base libre. Punto de fusión: 134-136 °C.
- 10 Ejemplo 233: (R,S)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 200-202 °C.
- Ejemplo 234: (R,S)-*N*-isobutil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina
- Acetato. Punto de fusión: 70-72 °C.
- Ejemplo 235: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metil-1-hexanamina
- 15 Base libre. Punto de fusión: 92-94 °C.
- Ejemplo 236: (R,S)-*N*-bencil-1-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-heptanamina
- Base libre. Aceite.
- Ejemplo 237: 4-[2-(2-[(benciloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 134-136 °C.
- 20 Ejemplo 238: 4-(2-{1-[(butoxicarbonil)amino]-1-metiletil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 170-172 °C.
- Ejemplo 239: 4-(2-{2-[(isobutoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 134-135 °C.
- Ejemplo 240: (R,S)-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]ciclobutanamina
- 25 Base libre. Punto de fusión: 148-150 °C.
- Ejemplo 241: 4-(2-{(1*S*)-1-[(butoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 118-122 °C.
- Ejemplo 242: 4-(2-{(1*R*)-1-[(butoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 114-116 °C.
- 30 Ejemplo 243: *N*-[(*S*)-ciclohexil(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-ciclohexanamina
- Base libre. Punto de fusión: 240-242 °C.
- Ejemplo 244: 4-(2-{2-[(metoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 177,2 °C.
- Ejemplo 245: 4-(2-{2-[(propoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- 35 Base libre. Punto de fusión: 141,2 °C.
- Ejemplo 246: 4-(2-{2-[(etoxicarbonil)amino]etil}-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo
- Base libre. Punto de fusión: 132,5 °C.

- Ejemplo 247: 4-[2-(1-[[benciloxi]carbonil]amino)-1-metiletil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 148-152 °C.
- Ejemplo 248: (R,S)-*N*-isopropil-*N*-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)heptil]amina  
Base libre. Punto de fusión: 114-116 °C.
- 5 Ejemplo 249: *N*-[2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etil]-ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 207-210 °C.
- Ejemplo 250: (R,S)-*N*-[1-[4-(3,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]heptil]-ciclohexanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 194 °C.
- Ejemplo 251: 2-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
10 Base libre. Punto de fusión: 87 °C.
- Ejemplo 252: (R,S)-*N*-[1-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)heptil]-ciclohexanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 168-170 °C.
- Ejemplo 253: (R,S)-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 220-222 °C.
- 15 Ejemplo 254: *N*-[[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil]ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 202-204 °C.
- Ejemplo 255: 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de hexilo  
Base libre. Punto de fusión: 116,5-116,8 °C.
- Ejemplo 256: (R,S)-*N*-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etil]ciclobutanamina  
20 Hidrocloruro. Punto de fusión: 180-190 °C.
- Ejemplo 257: (R,S)-*N*-[1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-metilpentil]-ciclohexanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 230-232 °C.
- Ejemplo 258: (S)-ciclohexil[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 222-223 °C.
- 25 Ejemplo 259: (S)-ciclohexil[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 225-227 °C.
- Ejemplo 260: (R,S)-ciclopropil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 230-232 °C.
- Ejemplo 261: *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}-2-propanamina  
30 Base libre. Punto de fusión: 210-212 °C.
- Ejemplo 262: *N*-{(S)-ciclohexil[4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina  
Base libre. Punto de fusión: 200-202 °C.
- Ejemplo 263: (R,S) *N*-(ciclohexilmetil)-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-1-heptanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 142-144 °C.
- 35 Ejemplo 264: *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: > 250 °C.
- Ejemplo 265: (S)-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina

- Hidrocloruro. Punto de fusión: 180-182 °C.
- Ejemplo 266: (R,S)-*N*-{ciclopropil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclohexanamina  
Hidrocloruro. No se ha podido medir el punto de fusión (pasta).
- Ejemplo 267: (S)-ciclohexil-*N*-(ciclopropilmetil)(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)metanamina
- 5 Hidrocloruro. Punto de fusión: 151-152 °C.
- Ejemplo 268: 2-[4-(4-ciclohexilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Punto de fusión: 138,4 °C.
- Ejemplo 269: 4-[2-(2-[(ciclohexiloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 150 °C.
- 10 Ejemplo 270: *N*-((S)-ciclohexil[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil)-ciclobutanamina  
Base libre. Punto de fusión: 136-140 °C.
- Ejemplo 271: 4-[2-(2-[(ciclopentiloxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 140,5 °C.
- Ejemplo 272: (R,S)-*N*-{1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-5-metilhexil}ciclohexanamina
- 15 Hidrocloruro. Punto de fusión: 216,7 °C.
- Ejemplo 273: (S)-ciclohexil-*N*-(ciclopropilmetil)[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-metanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 221,4 °C.
- Ejemplo 274: (R,S)-*N*-{ciclopentil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il] metil}ciclobutanamina  
Base libre. Punto de fusión: 146-148 °C.
- 20 Ejemplo 275: *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-ciclohexilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}ciclobutanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 190-192 °C.
- Ejemplo 276: *N*-{(1*R*)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-metilpropil}-ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 224-226 °C.
- Ejemplo 277: *N*-((S)-ciclohexil[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil)ciclobutanamina
- 25 Acetato. Punto de fusión: a partir de 130 °C.
- Ejemplo 278: 2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
Base libre. Goma.
- Ejemplo 279: *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il] metil}ciclohexanamina  
Hidrocloruro. Punto de fusión: 190-194 °C.
- 30 Ejemplo 280: 2-(4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il)etilcarbamato de ciclohexilmetilo  
Base libre. Punto de fusión: 132-134 °C.
- Ejemplo 281: 4-bromo-4'-(2-[2-(butoxicarbonil)amino]etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1,1'-bifenilo  
Base libre. Punto de fusión: 166 °C.
- Ejemplo 282: *N*-((S)-ciclohexil[4-metiltiofenil]-1*H*-imidazol-2-il)metil}ciclohexanamina
- 35 Base libre. Punto de fusión: 96-98 °C.
- Ejemplo 283: *N*-{(S)-ciclohexil[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metil}-ciclohexanamina  
Base libre. Punto de fusión: 260-262 °C.

- Ejemplo 284: *N*-[(*S*)-{4-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]}(ciclohexil)metil]ciclohexanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 180-182 °C.
- Ejemplo 285: 2-[4-[1,1'-bifenil]-4-il-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo  
 Base libre. Punto de fusión: 144-145 °C.
- 5 Ejemplo 286: 2-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo  
 Base libre. Punto de fusión: 149-150 °C.
- Ejemplo 287: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-(3,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il}]metil]ciclohexanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 182,3 °C.
- Ejemplo 288: 4-[2-(2-[(2-metoxietoxi)carbonil]amino)etil]-1*H*-imidazol-4-il]-1,1'-bifenilo  
 10 Base libre. Punto de fusión: 123,3 °C.
- Ejemplo 289: (*S*)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)metanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 134,3 °C.
- Ejemplo 290: 4-(2-[(*S*)-ciclohexil[(ciclohexilmetil)amino]metil]-1*H*-imidazol-4-il)-*N,N*-dietilanilina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 204-206 °C.
- 15 Ejemplo 291: 2,6-*di*terc-butil-4-(2-[(*S*)-ciclohexil[(ciclohexilmetil)amino]metil]-1*H*-imidazol-4-il)fenol  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 254,6 °C.
- Ejemplo 292: 4-[2-[(*S*)-ciclohexil(ciclohexilamino)metil]-1*H*-imidazol-4-il]-*N,N*-dietilanilina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 204-210 °C.
- Ejemplo 293: (*S*)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
 20 Base libre. Punto de fusión: 184,8 °C.
- Ejemplo 294: 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 106-108 °C.
- Ejemplo 295: (*S*)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 190-192 °C.
- 25 Ejemplo 296: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}]metil]ciclohexanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 214,1 °C.
- Ejemplo 297: *N*-[(*S*)-{4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]}(ciclohexil)metil]ciclohexanamina  
 Hidrocloruro. Punto de fusión: 230,4 °C.
- Ejemplo 298: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}]metil]ciclohexanamina  
 30 Base libre.
- Ejemplo 299: 2-[4-(4-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 99-100 °C.
- Ejemplo 300: 2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo  
 Base libre. Punto de fusión: 104-105 °C.
- 35 Ejemplo 301: *N*-[(*S*)-ciclohexil{4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il}]metil]cicloheptanamina  
 Base libre. Punto de fusión: 140-142 °C.
- Ejemplo 302: 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo

- Base libre. Punto de fusión: 104-106 °C.
- Ejemplo 303: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo
- Base libre. Punto de fusión: 130-132 °C.
- Ejemplo 304: *N*-((*S*)-ciclohexil[4-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]metil)ciclohexanamina
- 5 Base libre. Punto de fusión: 186-188 °C.
- Ejemplo 305: (*S*)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-{4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}metanamina
- Base libre. Punto de fusión: 143,9 °C.
- Ejemplo 306: (*S*)-1-[4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)metanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 206,3 °C.
- 10 Ejemplo 307: (*S*)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-{4-[3-(trifluorometil)-fenil]-1*H*-imidazol-2-il}metanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 198-200 °C.
- Ejemplo 308: (1*R*)-2-ciclohexil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 148-149 °C.
- Ejemplo 309: *N*-{(1*R*)-2-ciclohexil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etil}ciclohexanamina
- 15 Base libre. Punto de fusión: 217-218 °C.
- Ejemplo 310: 4-{2-[(*S*)-amino(ciclohexil)metil]-1*H*-imidazol-4-il}-*N,N*-dietilanilina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 216-217 °C.
- Ejemplo 311: (*S*)-1-ciclohexil-1-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 238-241 °C.
- 20 Ejemplo 312: (*S*)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 180-186 °C.
- Ejemplo 313: 2-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo
- Base libre. Punto de fusión: 125 °C.
- Ejemplo 314: *N*-{(*S*)-ciclohexil[4-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il] metil}ciclohexanamina
- 25 Hidrocloruro. Punto de fusión: 213,9 °C.
- Ejemplo 315: *N*-{(1*R*)-2-ciclohexil-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]etil}ciclohexanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: se descompone a partir de 250 °C.
- Ejemplo 316: 4-{2-[(*S*)-amino(ciclohexil)metil]-1*H*-imidazol-4-il}-2,6-*diferc*-butilfenol
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 222-228 °C.
- 30 Ejemplo 317: 2-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 165-166 °C.
- Ejemplo 318: (*R*)-1-ciclohexil-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]metanamina
- Hidrocloruro. Punto de fusión: 188,2 °C.
- Ejemplo 319: 2,6-*diferc*-butil-4-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]fenol
- 35 El compuesto del ejemplo 319 se puede obtener según un protocolo análogo al descrito para el compuesto del ejemplo 38, etapa E de la solicitud de patente PCT WO 99/09829, excepto el hecho de que el bromopiruvato de etilo reemplaza al 3-cloroacetoacetato en la etapa 38.C y que el hidruro de diisobutilaluminio reemplaza al hidruro de litioaluminio en la etapa 38.E.



Alternativamente, este compuesto se puede obtener también según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. (1996), 39, 237-245. Sólido blanco. Punto de fusión: 123-124 °C.

Ejemplo 320: Hidrocloruro de *meta*-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-2-il]-N-metilmetanamina

5 320.1) *Mezcla de meta-2-cloro-1-[1-(cloroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]etanona y de para-2-cloro-1-[1-(cloroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]etanona*

10 Se disuelve 1-(cloroacetil)-2,3-dihidro-1H-indol (3,9 g; 20 mmol) en disulfuro de carbono (40 ml). Se añade AlCl<sub>3</sub> (6,15 g; 46 mmol) lentamente y después se adiciona gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,835 ml; 22 mmol) a la mezcla que a continuación se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento del medio de reacción, se decanta el CS<sub>2</sub> del agua helada que contiene HCl concentrado añadido. Después de extracción con diclorometano, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio antes de ser filtrada y concentrada a vacío. El producto esperado (una mezcla 50/50 de los isómeros *meta* y *para*) se obtiene por purificación por cristalización en ácido acético glacial. Sólido de color blanco (1,6 g; rendimiento del 30 %).

MH+ = 271.

320.2) *hidrocloruro de meta-2-cloro-1-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)etanona*

15 Se disuelve el intermedio 320.1 (mezcla de isómeros; 1,6 g; 6,0 mmol) en caliente en una mezcla de ácido acético (10 ml) y de HCl al 20 % (2 ml). El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas. Después de evaporación y posterior purificación por cristalización del hidrocloruro, en ácido acético glacial para separar la mezcla de isómeros, el isómero *meta* cristaliza en forma de sólido marrón (el isómero *para* se queda en las aguas madres) con un rendimiento del 47 %. Punto de fusión: descomposición a partir de 158 °C.

20 MH+ = 196.

La estructura *meta* del compuesto ha sido establecida por RMN/NOESY.

320.3) *hidrocloruro de meta*-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,3-tiazol-2-il]-N-metilmetanamina

25 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el compuesto 30.2 del ejemplo 30, siendo utilizado el intermedio 320.2 como producto de partida en lugar del intermedio 30.1, reemplazando el tetrahydrofurano al tolueno en presencia de un equivalente de trietilamina para liberar la base de la sal. Se obtiene un sólido de color marrón con un rendimiento del 9 %. Punto de fusión: descomposición a partir de 235 °C.

MH+ = 246.

Ejemplo 321: hidrocloruro de 2,5,7,8-tetrametil-2-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-6-cromanol

321.1) *6-hidroxi-N-metoxi-N,2,5,7,8-pentametil-2-cromanocarboxamida*

30 A una solución de 5,0 g (20,0 mmol) del ácido (R,S) 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2-cromanocarboxílico (Trolox<sup>®</sup>) en 175 ml de DMF, se añaden sucesivamente 2,2 g (22,0 mmol) de hidrocloruro de O,N-dimetilhidroxilamina, trietilamina (6,2 ml), 3,0 g (22,0 mmol) de hidroxibenzotriazol y 4,2 g (22,0 mmol) de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante una noche a 25 °C, se diluye el conjunto con agua helada y se mantiene la agitación 30 minutos suplementarios. El producto se extrae con ayuda de 3 veces 100 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %, con agua, con una solución de ácido cítrico acuoso al 10 % y finalmente con una solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento del 63 %. Punto de fusión: 139-140 °C.

40 MH+ = 294.

321.2) *1-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona*

45 A una solución de 2,93 g (10,0 mmol) del intermedio 321.1 en 100 ml de THF, se añade gota a gota a la temperatura de -30 °C una solución de metililitio (1,6 M; 31,25 ml; 50,0 mmol) y se deja la mezcla en agitación 1 hora a -10 °C. El medio de reacción se hidroliza con NH<sub>4</sub>Cl en solución acuosa saturada. El producto se extrae con ayuda de 3 veces 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava finalmente con cloruro de sodio en solución acuosa saturada antes de secar a continuación sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 80,7 %. Punto de fusión: 97-98 °C.

MH+ = 248.

50 321.3) *2-bromo-1-(6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)etanona*

Se disuelve el intermedio 321.2 (0,777 g; 3,13 mmol) en etanol (25 ml) bajo corriente de argón. La solución se enfría hacia 0 °C y se añade bromo (0,18 ml; 4,20 mmol) en una sola porción (véase J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24), después se agita la mezcla una media hora dejando que la temperatura vuelva a temperatura ambiente. El exceso de bromo se elimina mediante burbujeo de argón después se deja la mezcla en agitación durante 2 horas y media.

5 Se evapora el etanol y el producto obtenido se purifica por cristalización en tolueno. Después de filtración y lavado con isopentano, se obtiene un sólido marrón con un rendimiento del 36 %. Punto de fusión: descomposición a partir de 125 °C.

MH+ = 326.

#### 321.4) *hidrocloruro de 2,5,7,8-tetrametil-2-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-6-cromanol*

10 El protocolo experimental utilizado es análogo al descrito para el compuesto 30.2 del ejemplo 30, siendo utilizado el intermedio 321.3 como producto de partida en lugar del intermedio 30.1, y reemplazando el benceno al tolueno como disolvente. El producto obtenido se purifica por cristalización en un mínimo de diclorometano para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 48 %. Punto de fusión: 153-155 °C.

Ejemplo 322: *hidrocloruro de N-{[4-(9H-carbazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-N-metilamina*

#### 15 322.1) *9-acetil-9H-carbazol*

Este compuesto se obtiene según Tetrahedron (1980), 36, 3017-3019. El carbazol (10 g; 60 mmol) se pone en suspensión en 150 ml de anhídrido acético. Se añade ácido perclórico al 70 % (0,5 ml). Después de una media hora de agitación a temperatura ambiente, se vierte la mezcla sobre agua helada y se filtra el precipitado formado.

20 Después de secado a vacío, redisolución en diclorometano y tratamiento con carbón de huesos, se filtra la suspensión sobre celita, se evaporan los disolventes y se recristaliza el producto en heptano. Se obtienen así 12 g de cristales pardos (rendimiento del 90 %). Punto de fusión: 70-71 °C (bibliografía: 72-74 °C).

#### 322.2) *1-(9-acetil-9H-carbazol-2-il)-2-cloroetanona*

Este compuesto se obtiene según un protocolo análogo al de la etapa 320.1 del ejemplo 320, utilizando 5 g (24 mmol) del intermedio 322.1. Se obtienen 5,4 g del compuesto esperado (rendimiento del 79 %). Sólido blanco. Punto de fusión: 175-176 °C.

25

#### 322.3) *1-(9H-carbazol-2-il)-2-cloroetanona*

El intermedio 322.2 (2,85 g; 1 mmol) se pone en suspensión en una mezcla de ácido acético (50 ml) y de HCl concentrado (5 ml). El medio de reacción se mantiene 2 horas a reflujo antes de dejar que vuelva a temperatura ambiente. Se filtra el nuevo precipitado formado. Después de secado a vacío, se obtienen 1,9 g de un sólido verdoso (rendimiento del 78 %). Punto de fusión: 203-204 °C.

30

#### 322.4) *hidrocloruro de N-{[4-(9H-carbazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]metil}-N-metilamina*

Este compuesto se obtiene según un protocolo análogo al de la etapa 30.2 a partir de 487 mg (2 mmol) del intermedio 322.3 y de 408 mg (2 mmol) de 2-amino-2-tioxoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se obtienen 300 mg del producto esperado (rendimiento del 43 %). Sólido blanco. Punto de fusión: > 250 °C.

35 Ejemplo 323: *hidrocloruro de 3,5-diterc-butil-4'-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}-1,1'-bifenil-4-ol*

#### 323.1) *ácido 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxílico*

Se disuelven 5,0 g (1,41 mmol) de 3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (Chem. Lett. (1998), 9, 931-932) en etanol (25 ml). Se enfría la solución a 0 °C y después se añade gota a gota una solución de sosa 1 N. Después de agitación durante una noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se lleva a reflujo para terminar la reacción. Después de evaporación de los disolventes y dilución del residuo con agua, se acidifica la mezcla obtenida con una solución de HCl 1 N y se procede a una extracción con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada antes de secar a continuación sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter diisopropílico para obtener un sólido blanco-amarillento con un rendimiento del 47 %. Punto de fusión: >240 °C.

40

#### 45 323.2) *3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,1'-bifenil-4-carboxamida*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 321.1, reemplazando el ácido 323.1 al Trolox® como producto de partida. Se obtiene un sólido amarillento con un rendimiento del 93 %. Punto de fusión: 175,6-177 °C.

#### 323.3) *1-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)etanona*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 321.2, reemplazando el intermedio 323.2 al intermedio 321.1. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 74 %. Punto de fusión: 144-144,7 °C.

323.4) *2-bromo-1-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)etanona*

5 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 321.3, reemplazando el intermedio 323.3 al intermedio 321.2. Se obtiene un aceite amarillo-naranja suficientemente puro para poder ser utilizado en la etapa que sigue (rendimiento del 100 %).

323.5) *[4-(3',5'-diterc-butil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4 il)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo*

10 Este compuesto se prepara según el protocolo experimental descrito en el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el intermedio 323.4 en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 46 %.

MH+ = 509,43.

323.6) *hidrocloruro de 3,5-diterc-butil-4'-[2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il]-1,1'-bifenil-4-ol*

15 Se disuelven 0,230 g (0,452 mmol) del intermedio 323.5 en acetato de etilo (20 ml). Se hace burbujear HCl gas a través de la solución obtenida previamente enfriada a 0 °C. A continuación se deja que vuelva a temperatura ambiente la mezcla agitada. El sólido formado se filtra y se lava con acetato de etilo y después con éter antes de secarlo a vacío. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 85 %. Punto de fusión: 220-221 °C.

*Los compuestos de los ejemplos 324 a 330 se obtienen según procedimientos análogos a los descritos para los ejemplos 31 a 46 o anteriormente en la parte titulada « Preparación de los compuestos de la fórmula general (I) ».*

Ejemplo 324: (1R)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletanamina

20 Hidrocloruro. Punto de fusión: 173-180 °C.

Ejemplo 325: 2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo

Hidrocloruro. Punto de fusión: se descompone a partir de 168 °C.

Ejemplo 326: 2-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo

Base libre. Punto de fusión: 128,5 °C.

25 Ejemplo 327: *N-[(1R)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil]ciclohexanamina*

Hidrocloruro. Punto de fusión: 210-213 °C.

Ejemplo 328: (1R)-*N*-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletanamina

Hidrocloruro. Punto de fusión: a partir de 140 °C.

Ejemplo 329: 2-[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilmetilo

30 Hidrocloruro. Punto de fusión: 111,5 °C.

Ejemplo 330: 2-[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de butilo

Base libre. Punto de fusión: 180,9 °C.

Ejemplo 331: hidrocloruro de 2,6-dimetoxi-4-[2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il]fenol

331.1) *acetato de 4-acetil-2,6-dimetoxifenilo*

35 Se disuelven 3,0 g (15,3 mmol) de 3,5-dimetoxi-4-hidroxiacetofenona en diclorometano (30 ml) y se añaden 2,53 g (18,3 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añade entonces gota a gota trietilamina (2,6 ml). El medio de reacción se enfría a 0 °C y se añade cloruro de acetilo (1,31 ml; 18,3 mmol). Se deja la mezcla en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente antes de verterla sobre agua helada. Después de extracción con diclorometano, la fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en éter para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 99 %. Punto de fusión: 145 °C.

331.2) *acetato de 4-(bromoacetil)-2,6-dimetoxifenilo*

Se disuelve el intermedio 331.1 (0,850 g; 3,57 mmol) en acetato de etilo y después se añaden 1,35 g (6,07 mmol) de CuBr<sub>2</sub> previamente secado. Se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 horas y media antes de dejarla que vuelva a

temperatura ambiente. Se añade carbón vegetal y se agita la mezcla durante 10 minutos. Después de filtración y evaporación a sequedad, el sólido obtenido se recoge con éter diisopropílico. Después de filtración, se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 75 %. Punto de fusión: 124,2-126,3 °C.

331.3) *acetato de 4-(2-[[terc-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-dimetoxifenilo*

- 5 El intermedio 331.3 se prepara según un protocolo experimental descrito en el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el intermedio 331.2 en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 55 %. Punto de fusión: 135,2-137,4 °C.

331.4) *[4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo*

- 10 Se disuelven 0,530 g (1,25 mmol) del intermedio 331.3 en metanol (20 ml). La solución se enfría con ayuda de un baño de hielo y después se añade gota a gota una solución de NaOH 1 N. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente con agitación. Después de evaporación a sequedad y dilución del residuo en agua, se neutraliza la solución con ayuda de ácido cítrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 96 %.

- 15 MH+ = 381,20.

331.5) *hidrocloruro de 2,6-dimetoxi-4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 323.6, reemplazando el intermedio 331.4 al intermedio 323.5. Se obtiene un sólido beige claro con un rendimiento del 97 %. Punto de fusión: 229,8-232,0 °C.

Ejemplo 332: hidrocloruro de 2,6-diisopropil-4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol

- 20 332.1) *acetato de 2,6-diisopropilfenilo*

- 25 Se añaden 3,45 g (16,4 mmol) de anhídrido trifluoroacético a 0,83 ml (14,6 mmol) de ácido acético a 0 °C dejando que la mezcla vuelva a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfría entonces la mezcla a 0 °C y se añaden gota a gota 1,95 g (11,0 mmol) de 2,6-diisopropilfenol. El medio de reacción se mantiene en agitación durante 12 horas antes de ser vertido sobre agua helada. Después de extracción con diclorometano, la fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 86 %. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

332.2) *acetato de 1-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)etanona*

- 30 Se disuelven 1,94 g (14,53 mmol) de AlCl<sub>3</sub> en nitrobenceno (5 ml). En paralelo, se disuelven 2,0 g (9,08 mmol) del intermedio 332.1 en nitrobenceno (1 ml). Se añade la solución del intermedio 332.1 gota a gota a la solución de AlCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente. Se mantiene la mezcla a 50 °C durante 48 horas antes de dejar que vuelva a temperatura ambiente. Se vierte entonces el medio de reacción sobre agua helada. Se añaden una solución 1 N de HCl (5 ml) y a continuación una solución concentrada de HCl (2 ml). Se deja mezcla agitada a temperatura ambiente y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio en solución acuosa saturada antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto esperado se obtiene después de cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: 13 % de acetato de etilo en heptano). Después de evaporación, las fracciones puras dan un sólido blanco grisáceo con un rendimiento del 25 %. Punto de fusión: 88-93 °C.

332.3) *acetato de 4-acetil-2,6-diisopropilfenilo*

- 40 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 331.1, reemplazando el intermedio 332.2 a la 3,5-dimetoxi-4-hidroxiacetofenona. Se obtiene un sólido de color arena con un rendimiento del 95 %. Punto de fusión: 102-103 °C.

332.4) *acetato de 4-(bromoacetil)-2,6-diisopropilfenilo*

- 45 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 331.2, reemplazando el intermedio 332.3 al intermedio 331.1. Se obtiene un aceite amarillo que cristaliza lentamente con un rendimiento del 88 %. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

332.5) *acetato de 4-(2-[[terc-butoxicarbonil(metil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)-2,6-diisopropilfenilo*

El intermedio 332.5 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el intermedio 332.4 en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 76 %.

- 50 MH+ = 447,20.

332.6) *acetato de terc-butil [4-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 331.4, reemplazando el intermedio 332.5 al intermedio 331.3. Se obtiene un aceite ocre con un rendimiento del 91 %. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

5 MH+ = 405,20.

332.7) *hidrocloruro de 2,6-diisopropil-4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 323.6, reemplazando el intermedio 332.6 al intermedio 323.5. Se obtiene un sólido beige-rosado con un rendimiento del 69 %. Punto de fusión: se decolora a 162 °C y funde a 173-177 °C.

10 Ejemplo 333: hidrocloruro de 4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol

333.1) *2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 331.2, reemplazando la 4-hidroxi-acetofenona al intermedio 331.1. Se obtiene un sólido marrón-rosado con un rendimiento del 60 %. Punto de fusión: 118 °C.

15 333.2) *[4-(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil(metil)carbamato de terc-butilo*

El intermedio 333.2 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el intermedio 333.1 en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona y reemplazando el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo-incoloro que cristaliza muy lentamente en frío con un rendimiento del 35 %.

20 MH+ = 321,30.

333.3) *hidrocloruro de 4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 323.6, reemplazando el intermedio 333.2 al intermedio 323.5. Se obtiene un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 100 %. Punto de fusión: 258-260 °C.

Ejemplo 334: 2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol

25 *[se trata del intermedio 6.d.) de la solicitud de patente EP 432 740]*

334.1) *pivalato de [4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metilo*

El intermedio 334.1 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando la 2-(terc-butilcarboniloxi)tioacetamida en lugar de la 2-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]metil]amino-etanotioamida y reemplazando el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 100 %. Punto de fusión: 114,6-116,0 °C.

30

334.2) *2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 331.4, reemplazando el intermedio 334.1 al intermedio 331.3. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 88 %. Punto de fusión: 126,4-127,4 °C.

Ejemplo 335: hidrocloruro de N-{[4-(4-anilino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil}-N-metilamina

35 335.1) *1-(4-anilino)fenil)etanona*

Se disuelve la 4-amino-acetofenona (4,87 g; 36,0 mmol) en dimetilformamida (75 ml). Se añaden 15 g (0,108 mol) de carbonato de potasio (previamente secado a 170 °C en atmósfera de argón), 7,236 g (36,0 mmol) de yodobenceno, 0,4 g de cobre en polvo y una cantidad catalítica de yoduro de cobre. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 12 horas. Después de haber dejado que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente, se filtra éste sobre celita y se vierte sobre agua helada. Después de extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto obtenido se purifica por cristalización en heptano para obtener un sólido amarillo con un rendimiento del 53,4 %. Punto de fusión: 105 °C.

40

335.2) *N-(4-acetilfenil)-N-fenilacetamida*

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 322.1, reemplazando el intermedio 335.1 al 9-acetil-9H-carbazol y siendo sin embargo calentado el medio de reacción durante 15 minutos a 70 °C. Después de cristalización en heptano, se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 54,2 %. Punto de fusión: 118-120 °C (valor en la bibliografía: 122-123 °C).

45

335.3) *N*-[4-(bromoacetil)fenil]-*N*-fenilacetamida

Se disuelve el intermedio 335.2 (0,633 g; 2,5 mmol) en metanol (20 ml) y se añade 1 g (2,0 mmol) de resina de bromación PVPHP (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3), 507-514). Después de agitación en atmósfera de argón durante 4 horas, se filtra, y se lavan las resinas con metanol. Después de evaporación de los disolventes del filtrado y cristalización en metanol, se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 59 %. Punto de fusión: 152-153 °C.

335.4) (4-{4-[acetil(fenil)amino]fenil}-1,3-tiazol-2-il)metil(metil)carbamato de *tert*-butilo

El intermedio 335.4 se prepara según un protocolo idéntico al descrito para el ejemplo 1, etapa 1.3, utilizando el intermedio 335.3 en lugar de la bromo-1-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)etanona y reemplazando el tolueno al benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite con un rendimiento del 73 %.

MH+ = 438,30.

335.5) *hidrocloruro de N*-(4-{2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-*N*-fenilacetamida

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 322.3, reemplazando el intermedio 335.4 al intermedio 322.2. Se obtiene un sólido blanco-crema con un rendimiento del 53 %. Punto de fusión: > 250 °C.

15 335.6) *hidrocloruro de N*-[4-(4-anilino)fenil]-1,3-tiazol-2-il]metil]-*N*-metilamina

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 322.3, reemplazando el intermedio 335.5 al intermedio 322.2 y siendo calentado el medio de reacción a reflujo durante 12 horas en lugar de 2 horas. Se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 68 %. Punto de fusión: > 250 °C.

Ejemplo 336: *hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4*-{2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol

20 336.1) *4*-[2-(bromometil)-1,3-tiazol-4-il]-2,6-diterc-butilfenol

Se disuelven 1,5 g (4,70 mmol) del intermedio 334.2, el (2,6-diterc-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol, en diclorometano (30 ml). Después de añadir CBr<sub>4</sub> (2,02 g; 6,10 mmol), se enfría el medio de reacción a 0 °C. Se añade PPh<sub>3</sub> (1,48 g; 5,63 mmol) en fracciones y después se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Se vierte entonces el medio de reacción sobre agua helada antes de ser extraído con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua salada antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto esperado se obtiene después de cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: 30 % de acetato de etilo en heptano), para obtener un aceite marrón con un rendimiento del 92 %. Este producto es suficientemente puro para poder ser utilizado directamente en la etapa siguiente.

MH+ = 382,20.

30 336.2) *hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4*-{2-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol

Se disuelven 0,8 ml (1,57 mmol) de dimetilamina y 0,4 ml (2,62 mmol) de trietilamina en dimetilformamida (15 ml). Se añaden 0,400 g (1,05 mmol) del intermedio 336.1 disueltos en dimetilformamida (5 ml) y después se deja la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se vierte el medio de reacción sobre agua helada y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua salada antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a vacío. El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: 50 % de acetato de etilo en heptano), para llevar a un aceite naranja con un rendimiento del 92 %. Se obtiene entonces el *hidrocloruro* solubilizando la base en éter y añadiendo 1,2 ml de una solución 1 *N* de HCl en éter. Después de filtración y lavado del sólido formado con éter y después con isopentano, se obtiene un sólido beige-rosado con un rendimiento del 15,2 %. Punto de fusión: 166,8-169,0 °C.

40 *Los compuestos de los ejemplos 337 a 345 se obtienen según procedimientos análogos a los descritos para los ejemplos 31 a 46 o anteriormente en la parte titulada « Preparación de los compuestos de la fórmula general (I) ».*

Ejemplo 337: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo

*Hidrocloruro*. Punto de fusión: 214-215 °C.

Ejemplo 338: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de isobutilo

45 Base libre. Punto de fusión: 158,7 °C.

Ejemplo 339: 2-[4-(4-*tert*-butilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de isobutilo

Base libre. Punto de fusión: 110,6 °C.

Ejemplo 340: 2-[4-(4-*tert*-butilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclobutilmetilo

Base libre. Punto de fusión: 103 °C.

Ejemplo 341: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilo

Base libre. Punto de fusión: 180 °C.

Ejemplo 342: 2-[4-(4-*terc*-butilfenil)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de ciclohexilo

5 Base libre. Punto de fusión: 127-130 °C.

Ejemplo 343: 3-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]propan-1-amina

Hidrocloruro. Punto de fusión: 245-246 °C.

Ejemplo 344: 2-[4-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de 4,4,4-trifluorobutilo

Base libre. Punto de fusión: 176,5 °C.

10 Ejemplo 345: 2-[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1H-imidazol-2-il]etilcarbamato de 4,4,4-trifluorobutilo

Base libre. Punto de fusión: 157,3 °C.

Ejemplo 346: Hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4-{4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}fenol

346.1) 4-[4-(*bromometil*)-1,3-tiazol-2-il]-2,6-diterc-butilfenol

15 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 336.1, reemplazando el compuesto del ejemplo 319 al intermedio 334.2, reemplazando el 1,2-dicloroetano a la dimetilformamida y siendo mantenido a reflujo el medio de reacción durante 12 horas. Se obtiene un aceite rojizo con un rendimiento del 77 %. Este producto se utiliza tal cual directamente en la etapa siguiente.

346.2) 2,6-diterc-butil-4-{4-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il}fenol

20 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 336.2, reemplazando el intermedio 346.1 al intermedio 336.1, reemplazando una solución 2 N de metilamina en tetrahidrofurano a la dimetilamina y reemplazando el acetonitrilo a la dimetilformamida. Se obtiene el hidrocloruro solubilizando la base en éter y añadiéndole una solución 1 N de HCl en éter. El sólido formado se filtra y se purifica por recristalización en acetona para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 18 %. Punto de fusión: 184,0-185,0 °C.

Ejemplo 347: hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4-[2-(piperidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il] fenol

25 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 336.2, reemplazando la piperidina a la dimetilamina. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 56 %. Punto de fusión: > 195 °C.

Ejemplo 348: hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-tiazol-4-il}fenol

30 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 336.2, reemplazando la N-metilpiperazina a la dimetilamina. Se obtiene un sólido marrón claro con un rendimiento del 62 %. Punto de fusión: 234,6-235,2 °C.

Ejemplo 349: hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il] fenol

349.1) 4-{[4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 336.2, reemplazando la N-Boc-piperazina a la dimetilamina. Se obtiene un sólido de color anaranjado pálido con un rendimiento del 64 %. Punto de fusión: 108-109 °C.

349.2) hidrocloruro de 2,6-diterc-butil-4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol

El protocolo experimental utilizado es idéntico al descrito para el intermedio 323.6, reemplazando el intermedio 349.1 al intermedio 323.5. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 86 %. Punto de fusión: 255,4-257,7 °C.

#### Estudio farmacológico de los productos de la invención

40 Estudio de los efectos sobre el enlace de un ligando específico de la MAO-B, el [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327

La actividad inhibidora de los productos de la invención se determina por la medida de sus efectos sobre el enlace de un ligando específico de la MAO-B, el [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327.

a) Preparación mitocondrial de córtex de ratas

La preparación mitocondrial de córtex de rata se realiza según el método descrito en Cesura A M, Galva M D, Imhof R y Da Prada M, J. Neurochem. 48 (1987), 170-176. Se decapitan las ratas y se extirpan sus córtex, se homogeneizan en 9 volúmenes de un tampón de sacarosa 0,32 M tamponado a pH 7,4 con HEPES 5 mM, y después se centrifugan a 800 g durante 20 minutos. Se recuperan los sobrenadantes y los sedimentos se lavan 2 veces con el tampón de sacarosa 0,32 M como precedentemente. Los sobrenadantes recogidos se centrifugan a 10000 g durante 20 minutos. Los sedimentos obtenidos se ponen en suspensión en un tampón Tris (Tris 50 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, EGTA 0,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 7,4) y se centrifugan a 10000 g durante 20 minutos. Se repite esta etapa 2 veces, y el sedimento final, que corresponde a la fracción mitocondrial, se conserva a -80 °C en el tampón Tris. El contenido proteico de la preparación se determina por el método de Lowry.

10 b) *Enlace del [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327*

En un tubo Eppendorf, se incuban 100 µl de la preparación mitocondrial (2 mg de proteína/ml) durante 1 hora a 37 °C en presencia de 100 µl de [<sup>3</sup>H] Ro 19-6327 (33 nM, concentración final) y 100 µl de tampón Tris conteniendo o no los inhibidores. La reacción se para por la adición de 1 ml de tampón Tris frío en cada tubo, y después las muestras se centrifugan durante 2 minutos a 12000 g. Se aspiran los sobrenadantes y los sedimentos se lavan con 1 ml de tampón Tris. Se solubilizan a continuación los sedimentos en 200 µl de dodecilsulfato de sodio (al 20 % peso/volumen) durante 2 horas a 70 °C. Se determina la radiactividad por recuento de las muestras por centelleo líquido.

c) *Resultados*

20 Los compuestos de los ejemplos 1, 3, 6, 22, 24, 26 a 29, 323 y 332 descritos anteriormente presentan una CI<sub>50</sub> inferior a 10 µM.

Estudio de los efectos sobre la peroxidación lipídica del córtex cerebral de rata

La actividad inhibitoria de los productos de la invención se determina mediante la medida de sus efectos sobre el grado de peroxidación lipídica, determinada por la concentración de malondialdehído (MDA). El MDA producido por la peroxidación de los ácidos grasos insaturados es un buen índice de la peroxidación lipídica (H Esterbauer and KH Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407-421). Se sacrifican ratas macho Sprague Dawley de 200 a 250 g (Charles River) por decapitación. Se recoge el córtex cerebral, y luego se homogeneiza en la rejilla de Thomas en tampón Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. El homogeneizado se centrifuga dos veces a 50000 g durante 10 minutos a 4 °C. El sedimento se conserva a -80 °C. El día del experimento, el sedimento se vuelve a poner en suspensión con una concentración de 1 g/15 ml y se centrifuga a 515 g durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se utiliza inmediatamente para la determinación de la peroxidación lipídica. El homogeneizado de córtex cerebral de rata (500 µl) se incuba a 37 °C durante 15 minutos en presencia de los compuestos a ensayar o del disolvente (10 µl). La reacción de peroxidación lipídica se inicia con la adición de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> 1 mM, de EDTA 1 mM y de ácido ascórbico 4 mM. Después de 30 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detiene con la adición de 50 µl de una disolución de di-terc-butil-tolueno hidroxilado (BHT, 0,2 %). El MDA se cuantifica mediante un ensayo colorimétrico, haciendo reaccionar un reactivo cromógeno (R), el N-metil-2-fenilindol (650 µl), con 200 µl del homogeneizado durante 1 hora a 45 °C. La condensación de una molécula de MDA con dos moléculas de reactivo R produce un cromóforo estable cuya longitud de onda de absorbancia máxima es igual a 586 nm. (Caldwell et coll. European J. Pharmacol. (1995) 285, 203-206). Los compuestos de los ejemplos 1 a 3, 6 a 17, 20 a 30, 320, 321, 323, 331 y 332 descritos anteriormente presentan una CI<sub>50</sub> inferior a 10 µM.

40 Ensayo del enlace sobre los canales de sodio de los córtex cerebrales de rata

El ensayo consiste en medir la interacción de los compuestos frente al enlace de la batracotoxina tritiada sobre los canales de sodio dependientes del voltaje según el protocolo descrito por Brown (J. Neurosci. (1986), 6, 2064-2070).

*Preparación del material homogeneizado de los córtex cerebrales de rata*

45 Los córtex cerebrales de ratas Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, France) se extirpan, se pesan y se homogeneizan con ayuda de un triturador de Potter provisto de un pistón de teflón (10 idas/vueltas) en 10 volúmenes de tampón de aislamiento cuya composición es la siguiente (sacarosa 0,32 M; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 5 mM; pH 7,4). El material homogeneizado se somete a una primera centrifugación a 1000 g durante 10 minutos. Se recoge el sobrenadante y se centrifuga a 20000 g durante 15 minutos. Se recoge el sedimento en el tampón de aislamiento y se centrifuga a 20000 g durante 15 minutos. El sedimento obtenido se recoge en suspensión en tampón de incubación (HEPES 50 mM; KCl 5,4 mM; MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM; glucosa 5,5 mM; cloruro de colina 130 mM pH 7,4) después se divide en partes alícuotas y se conserva a -80 °C hasta el día de la valoración. La concentración final en proteínas está comprendida entre 4 y 8 mg/ml. La valoración de proteínas se hace por un kit comercializado por BioRad (France).

*Medida del enlace de la batracotoxina tritiada*

55 La reacción de enlace se hace incubando durante 1 h 30 min a 25 °C 100 µl de material homogeneizado de córtex de rata que contiene 75 µg de proteínas con 100 µl de [<sup>3</sup>H] batracotoxina-A 20-alfa benzoato (37,5 Ci/mmol, NEN) a



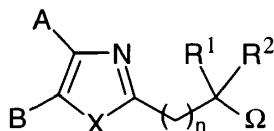
5 nM (concentración final), 200  $\mu$ l de tetrodotoxina a 1  $\mu$ M (concentración final) y veneno de escorpión a 40  $\mu$ g/ml (concentración final) y 100  $\mu$ l de tampón de incubación solo o en presencia de los productos a analizar a diferentes concentraciones. El enlace no específico se determina en presencia de 300  $\mu$ M de veratridina y el valor de este enlace no específico se resta de todos los otros valores. Las muestras se filtran a continuación con ayuda de un Brandel (Gaithersburg, Mariland, USA) utilizando placas Unifilter GF/C preincubadas con 0,1 % de polietilenimina (20  $\mu$ l/pocillo) y lavadas 2 veces con 2 ml de tampón de filtración (HEPES 5 mM;  $\text{CaCl}_2$  1,8 mM;  $\text{MgSO}_4$  0,8 mM; cloruro de colina 130 mM; BSA 0,01 %; pH 7,4). Después de haber añadido 20  $\mu$ l de Microscint 0<sup>®</sup>, se mide la radiactividad con ayuda de un contador de centelleo líquido (Topcount, Packard). La medida se realiza por duplicado. Los resultados se expresan en % del enlace específico de la batracotoxina tritiada con respecto al testigo.

#### 10 *Resultados*

Los compuestos de los ejemplos 1, 6, 7, 11, 13, 15, 17, 20, 24, 31 a 38, 42, 43, 46 a 48, 53, 56, 57, 59 a 61, 64 a 80, 82 a 88, 92 a 95, 97, 105, 106, 108, 110, 113, 117, 118, 121 a 123, 125, 128, 130 a 139, 142 a 145, 149, 151, 152, 154, 162 a 166, 168 a 178, 181, 183 a 186, 188, 190 a 196, 198 a 206, 208 a 210, 212 a 218, 220 a 231, 233 a 250, 252 a 259, 261 a 281, 283 a 288, 293 a 313, 324 y 338 a 340 descritos anteriormente presentan todos una  $\text{CI}_{50}$  inferior o igual a 1  $\mu$ M. Además, los compuestos de los ejemplos 3, 9, 10, 26, 28 a 30 y 321 descritos anteriormente presentan una  $\text{CI}_{50}$  inferior o igual a 3,5  $\mu$ M.

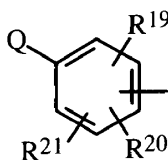
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I)<sub>1</sub>

(I)<sub>1</sub>

en la que X representa S;

- 5
- A representa el radical



en el que Q representa OH, dos de los radicales R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan un radical alquilo y el tercero representa H,

- 10
- B representa H;
  - n representa 0 o 1;
  - R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan los dos H;
  - Ω representa:
    - un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> en el que uno de R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> representa H o un radical hidroxialquilo, alquínilo o cianoalquilo y el otro representa H o un radical alquilo,
- 15
- bien el radical OH;

o una sal de este compuesto,

para su utilización en el tratamiento de una patología elegida entre las siguientes patologías: trastornos del sistema nervioso central o periférico, esquizofrenia, depresiones, psicosis, trastornos de la memoria y del estado de ánimo, trastornos del comportamiento, bulimia y anorexia, enfermedades auto-inmunes y virales y la adicción a sustancias tóxicas.

2. Compuesto de la fórmula (I)<sub>1</sub> para su utilización según la reivindicación 1, elegido entre los compuestos siguientes:

- 25
- 4-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-N-metil-2-tiazolmetanamina;
  - 2,6-di(*terc*-butil)-4-(2-[[metil(2-propinil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-il)fenol;
  - 2-[[{4-[3,5-di(*terc*-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil}(metil)amino]acetonitrilo;
  - 5-[[{4-[3,5-di(*terc*-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil}(metil)amino]pentanonitrilo;
  - 6-[[{4-[3,5-di(*terc*-butil)-4-hidroxifenil]-1,3-tiazol-2-il]metil}(metil)amino]hexanonitrilo;
  - 2,6-di(*terc*-butil)-4-(2-[[2-hidroxietyl](metil)amino]metil)-1,3-tiazol-4-il)fenol;
  - 4-[[{4-(3,5-diterc-butil-4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]metil}(metil)amino]-butanonitrilo;
- 30
- hidrocloreuro de 2,6-diisopropil-4-[2-[(metilamino)metil]-1,3-tiazol-4-il]fenol;
  - hidrocloreuro de 2,6-di*terc*-butil-4-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]fenol,

o una sal de este compuesto,

**3.-** Compuesto según la reivindicación 1 o 2 o su sal, para su utilización en el tratamiento de uno de los trastornos o de una de las enfermedades siguientes: enfermedad de Parkinson, demencias seniles, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esquizofrenia, depresiones, psicosis.

5