

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
30 de junio de 2016 (30.06.2016)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2016/102727 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07C 233/33 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)  
C07D 233/64 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2015/070923

(22) Fecha de presentación internacional:

17 de diciembre de 2015 (17.12.2015)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 201431898  
22 de diciembre de 2014 (22.12.2014) ES

(71) Solicitantes: CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; C/ Serrano, 117, 28006 Madrid (ES). CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED) [—/ES]; C/ Valderrebollo, nº 5, 28031 Madrid (ES). UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID [ES/ES]; Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, 28049 Madrid (ES).

(72) Inventores: GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ, Marta; Instituto de Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). CERCOS PITA, Pilar; Instituto de Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). MARTÍN MARTÍNEZ, M<sup>a</sup> Mercedes; Instituto de Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). HERRANZ HERRANZ, M<sup>a</sup> Rosario; Instituto De Química Médica (iqm), C/ Juan de la

Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). GARCÍA LÓPEZ, M<sup>a</sup> Teresa; Instituto de Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid (ES). VALENZUELA MIRANDA, M<sup>a</sup> Carmen; Universidad Autónoma de Madrid, Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Einstein, 3, 28049 Madrid (ES). NARANJO ORIVIO, José Ramón; Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Ciudad Universitaria de Cantoblanco, C/ Darwin, 3, 28049 Madrid (ES). MELLSTROM, Britt; Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), C/ Valderrebollo, nº 5, 28031 Madrid (ES). DOPAZO SANTOS, José Manuel; Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), C/ Valderrebollo, nº 5, 28031 Madrid (ES). GONZÁLEZ PÉREZ, Paz; Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), C/ Valderrebollo, nº 5, 28031 Madrid (ES).

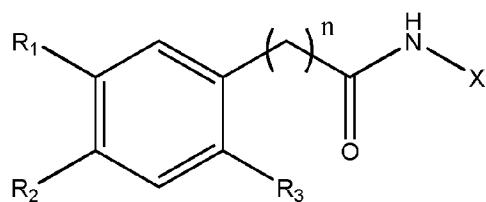
(74) Mandatario: PONS ARIÑO, Ángel; Glorieta de Rubén Darío, 4, 28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DREAM NEURONAL CALCIUM SENSOR-MODULATING COMPOUNDS, AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Título : COMPUESTOS MODULADORES DEL SENSOR NEURONAL DE CALCIO DREAM Y SUS USOS TERAPÉUTICOS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a group of compounds with a structural nucleus derived from phenylacetamide, having formula (I), which compounds can modulate the DREAM neuronal calcium sensor. Consequently, the invention also relates to the use of these compounds for the treatment or prevention of disorders or diseases in which DREAM levels are above or below physiologically normal levels.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un grupo de compuestos con un núcleo estructural derivado de fenilacetamida con la siguiente fórmula (I): que presentan capacidad de modulación del sensor neuronal de calcio DREAM, por lo que la presente invención también se refiere al uso de estos compuestos para el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades donde los niveles de DREAM están por encima o por debajo de los niveles considerados fisiológicamente normales.

WO 2016/102727 A1



- (84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*):  
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,  
SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,  
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,

PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

**Publicada:**

- *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

**COMPUESTOS MODULADORES DEL SENSOR NEURONAL DE CALCIO DREAM**  
**Y SUS USOS TERAPÉUTICOS**

**DESCRIPCIÓN**

5

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos con un núcleo estructural derivado de fenilacetamida que presentan capacidad de modulación del sensor neuronal de calcio DREAM, por lo que estos compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades donde se produce una desregulación de 10 los niveles de expresión de DREAM.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

La proteína DREAM (*Downstream Regulatory Element Antagonist Modulator*), también 15 conocida como calsenilina o proteína 3 de interacción con el canal de potasio (KCHIP-3), es una proteína multifuncional de unión a calcio que pertenece a la superfamilia de las proteínas con dominios mano-EF y comparte una alta homología de secuencia con otros miembros de la subfamilia de sensores de calcio neuronales (NCS). DREAM controla los niveles de expresión y/o la actividad de distintas proteínas relacionadas 20 con la homeostasis del calcio, la excitabilidad neuronal y la supervivencia neuronal (Carrion, A. M. et al. *Nature* 1999, 398, 80.). Así, DREAM está implicada en la regulación de la expresión génica, la apoptosis, la modulación de los canales de potasio Kv4 y de los canales de calcio de tipo L y T, y en la modulación de la actividad del receptor de NMDA y tirotropina (TSHR) (Rivas, M. et al. *Mol Endocrinol*. 2009, 23, 25 862). Por otra parte, recientemente se ha descrito que DREAM tiene un papel clave en el sistema dopaminérgico. Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han concluido que DREAM interviene en la regulación de los procesos de apoptosis, de acumulación del péptido  $\beta$  amiloide, en el procesamiento de N-cadherina a través de la interacción con la presenilina, en la regulación de los niveles de disquinesia inducida por 3,4-30 dihidroxifenil-L-alanina (L-DOPA) y en la supresión de la señal inflamatoria mediada por el factor de transcripción NF- $\kappa$ B.

Teniendo en cuenta los procesos en los que está implicada la proteína DREAM, sería de utilidad disponer de compuestos moduladores de esta proteína para tratar 35 enfermedades en las que DREAM presenta una alteración en sus niveles de

expresión, como por ejemplo en las enfermedades neurodegenerativas, dolor crónico y procesos de inflamación. En el documento WO2012/095548 se describen una serie de moduladores de la proteína DREAM para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington.

5

El documento WO2013/030358 describe una serie compuestos derivados de ácidos 4-naftalen-2-carboxílicos y su uso para el tratamiento de enfermedades como Alzheimer, síndrome de Down, Huntington, esquizofrenia o depresión.

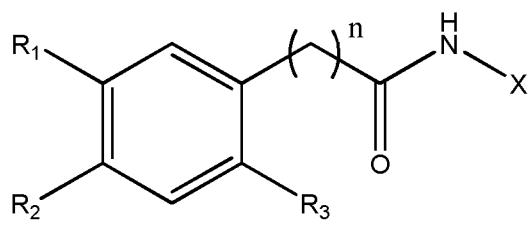
10 El documento WO2005/016870 describe una serie de compuestos derivados de ácido benzoico sustituido por un grupo amida, activadores del receptor HM74A, aunque este receptor está relacionado con el metabolismo de lípidos.

15 En el documento WO2012/059442 se describen un grupo de amidas del ácido acilaminoftálico que son inhibidores de neurotripsina y son útiles para el tratamiento de enfermedades como la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

20 Los inventores han encontrado una familia de compuestos que son capaces de modular la actividad de la proteína DREAM, por lo que son útiles para el tratamiento de enfermedades en las que se requiere controlar los niveles de dicha proteína para disminuir o eliminar los síntomas.

25 Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

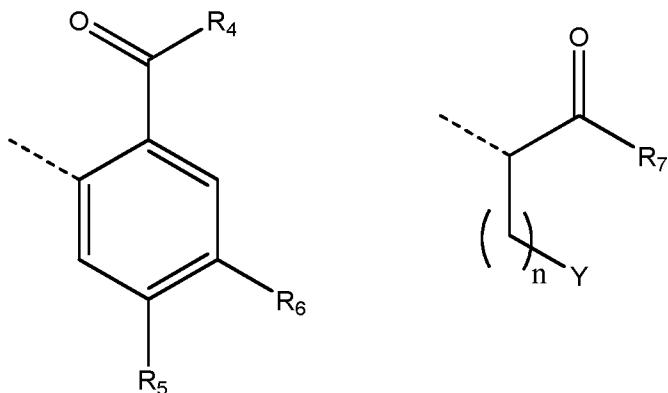
o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre H, halógeno o OR', siendo R' seleccionado de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

R<sub>2</sub> se selecciona de entre H, halógeno u OH,

5 R<sub>3</sub> se selecciona de entre H o halógeno,

n se selecciona de entre 1 ó 2,

X se selecciona de entre los siguientes grupos:



10 donde

R<sub>4</sub> se selecciona de entre OH, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-arilo, siendo m un valor seleccionado de entre 1 a 3, OR'' o NHR'', siendo R'' un seleccionado de entre arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>5</sub> se selecciona de entre H, halógeno, OR', arilo opcionalmente sustituido o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

15 R<sub>6</sub> se selecciona de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno,

R<sub>7</sub> es un grupo OR'' e

Y se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

20 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es alguno de los siguientes compuestos:

- ácido 4-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido) benzoico (5),

- ácido 3-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido)-2-naftoico (20).

25 El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-

pentilo, n-hexilo etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

5

El término “arilo” se refiere en la presente invención a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcoxicarbonilo.

10

El término “heteroarilo” se refiere a un aril que posee al menos un heteroátomo seleccionado de entre S, N u O. El radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en al menos uno de sus átomos de carbono o heteroátomos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, 15 alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcoxicarbonilo.

El término “alquinilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4 y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, por ejemplo, etino, propino, etc.

20 Los radicales alquinilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcoxicarbonilo.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro bromo o yodo.

25

En una realización preferida, R<sub>1</sub> es halógeno y más preferiblemente, cloro.

En otra realización preferida, R<sub>1</sub> es un grupo OR', siendo R' seleccionado de entre H o fenilo.

30

En otra realización preferida, R<sub>1</sub> es H.

En otra realización preferida, R<sub>2</sub> es halógeno y más preferiblemente cloro.

En otra realización preferida, R<sub>2</sub> es H.

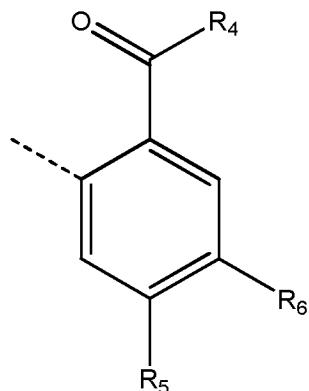
35

En otra realización preferida, R<sub>2</sub> es OH.

En otra realización preferida, R<sub>3</sub> es H.

- 5 En otra realización preferida, R<sub>3</sub> es halógeno y más preferiblemente flúor.

En otra realización preferida, X es el siguiente grupo:



10

En una realización preferida, R<sub>4</sub> es OH.

En otra realización preferida, R<sub>4</sub> es un grupo NHR”.

- 15 En otra realización preferida, R<sub>4</sub> es un grupo OR”.

En una realización más preferida, R” es metilo.

En otra realización preferida, R<sub>4</sub> es un fenilo.

20

En otra realización preferida, R<sub>5</sub> es halógeno, y más preferiblemente cloro o bromo.

En otra realización preferida, R<sub>5</sub> es un grupo OR” siendo R” alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y más preferiblemente, R” es metilo.

25

En otra realización preferida, R<sub>5</sub> es H.

En otra realización preferida, R<sub>5</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido y R<sub>6</sub> es H.

En una realización más preferida, R<sub>5</sub> es un fenilo sustituido por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización aun más preferida, R<sub>5</sub> se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.

5 En otra realización preferida, R<sub>5</sub> es un alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y más preferiblemente etinilo.

En otra realización preferida, R<sub>6</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido y R<sub>5</sub> es H. En una realización más preferida, R<sub>6</sub> es un fenilo sustituido por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización más aun preferida, R<sub>6</sub> se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo

10 o 4-terc-butil-fenilo.

En otra realización preferida, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno.

15 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]- 4-metoxibenzoico, (7)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico, (9)
- ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico, (10)
- 20 - 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo, (13)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico, (15)
- ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico, (16)
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida, (21)
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico, (22)
- 25 - ácido 3-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-2-naftoico, (23)
- ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico, (32)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (34)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico, (35)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)-benzoico, (36)
- 30 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico, (37)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (38)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico, (39)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (40)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico, (41)
- 35 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico, (42)

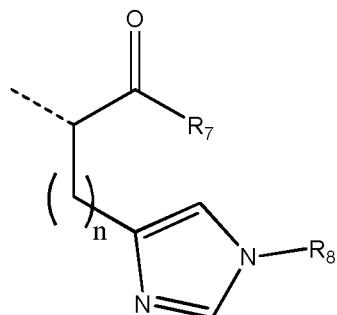
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoico, (43)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico, (44)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (45)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etinilbenzoico, (46)
- 5 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (48)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (49)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoato de metilo, (50)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (51)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (52)
- 10 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (53)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (54)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (55)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (56)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (57)
- 15 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (58)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (59)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (60)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico, (61)
- N-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (63) y
- 20 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico (64).

En una realización preferida, Y es un fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno y más preferiblemente fenilo sustituido por al menos un OH en cualquiera de sus posiciones.

25

En otra realización preferida, Y es un heteroarilo que se selecciona de entre indol o imidazol opcionalmente sustituidos por un OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno

En una realización más preferida, X es el siguiente grupo:



30

donde R<sub>8</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido,

En una realización aun más preferida, R<sub>7</sub> es un grupo OR'' siendo R'' metilo.

- 5 En otra realización aún más preferida, R<sub>8</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido por al menos un fenilo.

En otra realización más preferida, el compuesto (I) es el (2R)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (62).

10

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta fórmula general anteriormente descrita pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, 15 dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

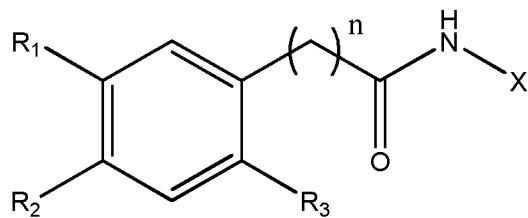
20

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como 25 solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien 30 conocidos por los técnicos en la materia.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente.

35

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n y X se definen según anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico, (5)
- 10 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]- 4-metoxibenzoico, (7)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico, (9)
- ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico, (10)
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo, (13)
- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico, (15)
- 15 - ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico, (16)
- ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-2-naftoico, (20)
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida, (21)
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico, (22)
- ácido 3-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-2-naftoico, (23)
- 20 - ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico, (32)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (34)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico, (35)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)-benzoico, (36)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico, (37)
- 25 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico, (38)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico, (39)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (40)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico, (41)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico, (42)

- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoico, (43)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico, (44)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico, (45)
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etinilbenzoico, (46)
- 5 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (48)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (49)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-tert-butilfenil)benzoato de metilo, (50)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (51)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (52)
- 10 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (53)
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (54)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo, (55)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (56)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (57)
- 15 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo, (58)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo, (59)
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo, (60)
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico, (61)
- (2R)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de
- 20 metilo, (62)
- N-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida (63) y
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico (64).

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según se  
25 ha descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento  
de una enfermedad o trastorno en el que la proteína DREAM presenta unos niveles de  
expresión alterados.

En la presente invención, la expresión “los niveles de expresión de la proteína  
30 DREAM están alterados” se refiere a que en el tejido o célula diana objeto de  
tratamiento la cantidad de proteína DREAM en dicho tejido o célula diana está por  
encima o por debajo de los niveles que se consideran fisiológicamente normales; la  
expresión de la proteína DREAM puede medirse por técnicas ampliamente conocidas  
por el experto en el estado de la técnica, y por tanto puede referirse la medida tanto de  
35 los niveles de proteína como de ARN mensajero. Este nivel anormal de DREAM

repercute en las vías de señalización en las que esta proteína está implicada, conduciendo a diferentes disfunciones que se traducen en síntomas asociados a distintas patologías. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son capaces de modular la función de DREAM de manera que los niveles anormales de  
5 DREAM no afecten a las vías de señalización.

En una realización preferida, la enfermedad o trastorno en el que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados, se selecciona de entre enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos de percepción  
10 sensorial, trastornos de la respuesta inflamatoria y enfermedades autoinflamatorias.

En una realización más preferida, la enfermedad o trastorno en los que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados se selecciona de entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, enfermedad de  
15 Huntington, diskinesia, depresión, trastornos asociados a síndrome de Down, dolor crónico, dolor neuropático, alodinia, aterosclerosis, diabetes tipo-2, artritis reumatoide, gota o inflamación pulmonar aguda.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, sales o  
20 solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente  
25 superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superior al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o isómeros.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen  
30 compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o un nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$ , están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas española y estadounidenses.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un isómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en los que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito anteriormente.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, así como la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

En una realización preferida, la enfermedad o trastorno en la que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados, se selecciona de entre enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos de percepción sensorial, trastornos de la respuesta inflamatoria y enfermedades autoinflamatorias.

5

En una realización más preferida, la enfermedad o trastorno en la que los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados se selecciona de entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, enfermedad de Huntington, diskinesia, depresión, trastornos asociados a síndrome de Down, dolor crónico, dolor neuropático, alodinia, aterosclerosis, diabetes tipo-2, artritis reumatoide, gota o inflamación pulmonar aguda.

10 Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o pueden proporcionarse como una composición aparte para la administración al mismo tiempo o en un tiempo diferente.

15 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## 25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Figura 1.** A: Muestra el ejemplo representativo de las corrientes generadas tras la activación de canales Kv4.3 ó Kv4.3+DREAM en ausencia (línea negra) y en presencia (línea gris) del compuesto (35) a 100 nM. B: muestra el diagrama de barras en el que se compara el efecto inhibidor de la corriente Kv4.3 y Kv4.3+DREAM producido por (35), (42) y (62) a 100 nM .

**Figura 2.** Muestra el análisis del efecto neuroprotector mostrado por los compuestos 9, 16, 22, 23 y 62 (100 nM) frente a la ruptura de la membrana celular mediada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,66 mM) y posterior liberación de LDH (lactato deshidrogenasa) en células

STHdh<sup>Q111/Q111</sup> infectadas con lentivirus expresando la proteína humana completa DREAM. RP: Repaniglida.

**Figura 3.** Análisis del efecto neuroprotector de los compuestos 9, 16, 22, 23 y 62 (100

5 nM) frente a la activación de caspasa-3 mediada por estaurosporina en células STHdh<sup>Q111/Q111</sup> infectadas con lentivirus que expresa la proteína humana completa DREAM. La actividad caspasa-3 fue medida después de 1h de pre-incubación de los compuestos (100nM) y posterior exposición durante 5h de estaurosporina a 1μM. RP: Repaniglida.

10

## EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

15

### Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la invención. Procedimiento general.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención, pueden ser sintetizados en dos pasos siguiendo los métodos generales A-D. En los métodos A-C, el primer paso consiste en la formación de los cloruros de ácido necesarios; y el segundo, en la generación de la amida, mediante reacción de los distintos cloruros de ácidos y la amina de interés. El método D consiste en la utilización de agentes de acoplamiento peptídico. Estos métodos se describen con detalle a continuación:

25 Método A

A una disolución del correspondiente ácido carboxílico (1 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0°C, se adicionan 2,4 mmol de cloruro de oxalilo y una gota de DMF como catalizador. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. El cloruro de ácido formado se disuelve en THF anhidro (3 mL) y se añade la 30 amina correspondiente (1,1 mmol). A continuación se adicionan, gota a gota, 3 equivalentes de Et<sub>3</sub>N anhidra (3 mmol) a 0°C y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a vacío y el crudo de reacción se suspende en agua, se acidifica con HCl 1N hasta pH=3 ó 4, se extrae con AcOEt y se lava con disolución saturada de NaCl (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a vacío. Como se indica en cada caso, el residuo resultante se purifica por cromatografía de media presión o por cristalización.

#### Método B

- 5 El procedimiento para sintetizar el cloruro de ácido es el descrito en el método A. La formación de la amida se lleva a cabo mediante calefacción en microondas a 100°C durante 5 min utilizando THF como disolvente.

#### Método C

- 10 Una disolución del correspondiente ácido carboxílico (0,75 mmol) en cloruro de tionilo (1,5 mL) se calienta a reflujo durante 6 h. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo se evapora a sequedad. A continuación, el residuo se disuelve en THF anhídrico (2 mL), y sobre la disolución se adicionan la amina correspondiente (0,5 mmol) y óxido de propileno (7,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente  
15 durante toda la noche. Finalmente, se elimina el exceso de disolvente a vacío y el sólido formado se lava con agua. El producto sintetizado se purifica por sucesivos lavados con el disolvente apropiado o mediante cromatografía de media presión.

#### Método D

- 20 A una disolución de la correspondiente amina (0,7 mmol) en DMF (2 mL), se añaden 2,2 mmol de DIPEA o NMM. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añade un agente de acoplamiento (1,1 mmol, HATU, COMU, PyAOP-HOAt, EDC, DIC, HOBr) y el correspondiente ácido (1,1 mmol). Tras 12 h de agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo  
25 de reacción se suspende en agua, se acidifica con HCl 1N hasta pH=3 ó 4, se extrae con AcOEt (3 x 15 mL) y se lava con una disolución saturada de NaCl (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía de media presión.

- 30 Funcionalización del anillo arilo. Procedimiento general.

La tecnología de acoplamiento cruzado permite funcionalizar un anillo arilo a través de reacciones catalizadas por un metal de transición. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un acoplamiento de Suzuki utilizando bromuro de arilo y un copartícipe de acoplamiento de ácido borónico. Alternativamente, se pueden llevar a cabo

acoplamientos entre un acetileno terminal y un haluro de arilo mediante la reacción de Sonogashira.

a. Acoplamiento Suzuki

- 5 En un tubo de microondas, se añade un haluro de arilo (0,4 mmol), el correspondiente derivado de ácido borónico (0,6 mmol),  $K_2CO_3$  (2,6 mmol),  $[Pd(PPh_3)_4]$  (2% en peso) y 7 mL de una mezcla THF/H<sub>2</sub>O (4/1). La mezcla de reacción se purga con argón y se calienta irradiando a 125°C durante 15 min en un reactor de microondas. A continuación, se añaden 0,6 mmol más del correspondiente ácido borónico y se vuelve  
10 a repetir el procedimiento descrito. El disolvente se elimina a sequedad, se añade agua y se extrae con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con H<sub>2</sub>O (3x 10 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentran a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de media presión.

b. Reacción de Sonogashira

- 15 En un tubo sellado de 25 mL de capacidad, se añade el correspondiente derivado bromado (0,22 mmol), CuI (0,06 mmol),  $[Pd(PPh_3)_4]$  (20% en peso), Et<sub>3</sub>N (1,74 mmol), trimetilsililalquino (0,67 mmol) y 1,5 mL de una mezcla THF/DMF (10/3). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C durante 12 h. Se evapora el disolvente a sequedad y el residuo se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavan con H<sub>2</sub>O (3  
20 x 10 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentran a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía de media presión (hexano/AcOEt).

Saponificación del grupo éster. Procedimiento general

- A una disolución del correspondiente éster (0,09 mmol) en 1.2 mL de THF y 0.6 mL de  
25 MeOH, se adicionan gota a gota una disolución de NaOH 2N (0,2 mL). Tras 12 h de agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade agua y se acidifica con HCl 1N a pH 3 o 4. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua y disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se elimina el disolvente a sequedad y se liofiliza. El producto  
30 se obtiene puro sin necesidad de purificaciones adicionales.

Descripción detallada de los nuevos compuestos preparados:

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]- 4-metoxibenzoico. (7)

Sólido blanco amorf. Rdto. 60%. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.78 (3H, s), 3.71 (2H, s), 6.69 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 11.33 (1H, s), 13.26 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 43.0, 55.4, 104.4, 108.3, 108.6, 129.6, 130.2, 130.5, 130.9, 131.8, 132.9, 135.7, 142.7, 163.5, 168.9, 169.2. **LC-MS (m/z)**: 354.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico. (**9**)

Sólido blanco cristalino. Rdto. 16%. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.80 (2H, s), 6.93 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.9 Hz), 7.02 (3H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.36 (3H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.63 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 11.21 (1H, s), 13.87 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 44.5, 115.3, 118.9, 119.4, 120.4, 123.0, 123.7, 125.3, 130.4, 130.6, 133.2, 136.8, 138.8, 142.1, 157.1, 169.0, 170.2. **LC-MS**: 382.5 ([M+H]<sup>+</sup>).

15

Ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico. (**10**)

Sólido blanco cristalino. Rdto. 24%. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.86 (2H, s), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.25 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.59 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 11.16 (1H, s), 13.85 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 43.1, 114.7 (d, *J* = 25.1 Hz), 115.1, 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz), 119.2, 122.7, 126.2, 132.7, 133.8 (d, *J* = 11.3 Hz), 138.4, 138.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 141.5, 162.0 (d, *J* = 247.0 Hz), 168.6, 168.9. **LC-MS**: 342.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

4-Cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo. (**13**)

25 Sólido blanco amorf. Rdto. 55%. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.79 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.25 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 10.7 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 43.1, 55.2, 117.1, 121.1, 124.0, 130.4, 130.7, 131.2, 131.6, 132.4, 133.0, 136.5, 139.0, 141.1, 167.4, 169.7. **LC-MS (m/z)**: 324.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

*N*-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida. (**63**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 35%. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.41 (2H, s), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.27 (1H, td, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.37 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz), 7.42 (2H, td, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.51

(1H, dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.0$  Hz), 7.59 (2H, m), 10.24 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 41.8, 124.5, 125.3, 124.0, 128.8, 129.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.9, 131.3, 131.8, 131.9, 132.4, 133.3, 136.4, 136.9, 137.6, 168.7, 195.6. LC-MS ( $m/z$ ): 384.2 ([M+H] $^+$ ).

5

Ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico. (15)

Sólido blanco amorfo. Rdto. 52%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.56 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.1$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, s), 11.36 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 45.2, 116.4, 117.4, 119.4, 121.1, 123.1, 125.6, 133.5, 139.0, 142.7, 145.1, 146.0, 169.4, 171.5. LC-MS ( $m/z$ ): 322.1 ([M+H] $^+$ ).

Ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico. (16)

15 Sólido blanco amorfo. Rdto. 22%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.74 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 7.24 (1H, td,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 11.19 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 29.9, 38.7, 115.7, 119.8, 123.2, 129.3, 129.6, 131.0, 131.4, 133.5, 139.1, 142.3, 142.6, 169.1, 171.3. LC-20 MS ( $m/z$ ): 372.1 ([M+H] $^+$ ).

4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida. (21)

Sólido blanco amorfo. Rdto. 23%  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.76 (3H, d,  $J = 4.5$  Hz), 3.80 (2H, s), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 11.51 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 26.9, 43.2, 120.3, 120.4, 123.6, 130.3, 130.7, 131.1, 131.5, 132.4, 136.7, 136.7, 140.5, 168.2, 169.5. LC-MS ( $m/z$ ): 371.1 ([M+H] $^+$ ).

30 Ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico. (22)

Sólido blanco amorfo. Rdto. 61%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.79 (2H, s), 6.92 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.5, 0.9$  Hz), 7.01 (2H, m), 7.05 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz), 7.10 (1H, tt,  $J = 7.7, 1.1$  Hz), 7.15 (1H, dt,  $J = 8.2, 0.9$  Hz), 7.36 (3H, m), 7.45 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.1$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.1$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.65 (1H, s), 8.92 (1H, s), 11.11 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 44.3,

116.6, 117.3, 117.4, 118.5, 120.0, 123.4, 124.9, 125.6, 127.1, 128.2, 129.1, 129.3, 130.0, 130.2, 133.1, 135.5, 136.0, 137.0, 156.7, 169.3, 169.4. **LC-MS (m/z):** 398.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

5    Ácido 3-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-2-naftoico. (**23**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 71%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.79 (2H, s), 2.97 (2H, s), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.3; 2.0 Hz), 7.47 (1H, td, *J* = 8.1, 6.9 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 8.3 Hz), 7.59 (1H, m), 7.86 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.67 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.15 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 29.6, 38.2, 116.7, 117.7, 125.5, 127.1, 128.2, 128.6, 129.0, 129.2, 130.4, 130.5, 130.8, 133.1, 135.5, 135.9, 142.3, 169.5, 170.1. **LC-MS (m/z):** 388.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenill)acetilamino]benzoico. (**32**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 69%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.85 (2H, s), 7.36 (2H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.74 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.15 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 42.8, 116.2, 122.2, 125.8, 127.5, 129.8, 130.3, 130.6, 131.0, 131.9, 132.9, 135.6, 141.6, 168.8, 169.2. **LC-MS (m/z):** 403.0 ([M+H]<sup>+</sup>).

20    Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenill)acetilamino]-4-etinilbenzoico. (**46**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 35%. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.84 (2H, s), 4.44 (1H, s), 7.22 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.57 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 11.24 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 42.8, 82.6, 83.5, 122.7, 125.8, 126.7, 129.7, 130.2, 130.6, 130.9, 131.4, 131.8, 135.8, 140.5, 168.7, 169.0. **LC-MS (m/z):** 348.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo. (**48**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 80%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.82 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.67 (3H, m), 7.92 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 10.64 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 42.4, 52.4, 119.2, 122.2, 126.4, 127.7, 128.2, 129.1, 129.6, 130.0, 130.5, 130.9, 131.6, 131.8, 135.2, 136.3, 138.2, 138.5, 167.3, 168.7. **LC-MS (m/z):** 414.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. (**49**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 84%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.21 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.20 (1H, m), 7.28 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.64 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 20.1, 42.4, 52.4, 118.6, 121.4, 126.1, 127.7, 129.4, 129.6, 130.0, 130.4, 130.5, 130.6, 130.9, 131.6, 134.2, 134.8, 140.2, 136.3, 137.8, 139.7, 167.2, 168.7. **LC-MS (m/z)**: 428.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

10 2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoato de metilo. (**50**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 63%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 3.81 (2H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.61 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 31.1, 34.4, 42.5, 52.5, 119.5, 122.4, 126.0, 126.2, 128.1, 129.7, 130.1, 130.6, 131.0, 131.6, 131.7, 135.6, 135.7, 136.4, 138.0, 150.3, 167.4, 168.8. **LC-MS (m/z)**: 470.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. (**51**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 67%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, J = 7.3 Hz), 1.96 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.82 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.62 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.8, 21.7, 33.1, 34.1, 42.4, 52.4, 119.2, 122.2, 126.2, 127.9, 129.0, 129.6, 130.0, 130.5, 130.9, 131.5, 131.6, 135.2, 135.8, 136.3, 138.0, 142.0, 167.3, 168.6. **LC-MS (m/z)**: 470.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 2-[2-(3,4-Diclorofenill)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo. (**52**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 71%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.83 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.44 (1H, m), 7.51 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 11.73 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 43.1, 53.0, 117.5, 119.9, 122.4, 127.5, 129.3, 129.8, 130.3, 130.8, 131.2, 131.5, 131.9, 132.4, 136.8, 139.3, 140.5, 146.0, 167.9, 169.6. **LC-MS (m/z)**: 414.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. (**53**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 47%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.23 (3H, s), 3.82

(5H, s), 7.19 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.20 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.35

(1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.95 (1H, d,

5 J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.70 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:

20.1, 42.5, 52.4, 116.6, 121.8, 126.2, 126.2, 128.1, 129.2, 129.6, 130.1, 130.5, 130.6,

130.9, 131.7, 134.6, 136.2, 139.1, 140.0, 146.7, 167.3, 168.9. **LC-MS (m/z)**: 428.3

([M+H]<sup>+</sup>).

10 2-[2-(3,4-Diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. (**54**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 72%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3

Hz), 1.31 (2H, sx, J = 7.3 Hz), 1.57 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.83

(3H, s), 3.85 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.49 (1H,

dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J =

15 2.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.73 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.8, 21.8, 33.0, 34.5, 42.5, 52.4, 116.4, 118.9, 121.4, 126.8, 129.1,

129.6, 130.1, 130.5, 130.9, 131.2, 131.7, 136.0, 136.2, 139.9, 143.1, 145.3, 167.3,

168.9. **LC-MS (m/z)**: 470.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

20 2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo. (**55**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 62%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.76 (2H, t, J = 7.5

Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.38 (1H, t, J =

7.6 Hz), 7.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66

(2H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.27 (1H, d,

25 J = 8.7 Hz), 10.54 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 29.7, 37.9, 52.6, 118.7,

122.0, 126.4, 127.7, 128.2, 128.7, 129.0, 129.2, 130.4, 130.5, 130.9, 131.9, 135.0,

138.6, 142.2, 167.4, 170.4. **LC-MS (m/z)**: 428.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. (**56**)

30 Sólido blanco amorf. Rdto. 99%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.22 (3H, s), 2.77

(2H, t, J = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.83 (2H, s), 7.20 (1H, m), 7.28 (4H, m),

7.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.79

(1H, d, J = 2.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.55 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-

d<sub>6</sub>) δ: 20.1, 29.6, 37.9, 52.5, 118.0, 121.2, 126.1, 127.7, 128.6, 129.0, 129.5, 130.4,

130.5, 130.5, 130.6, 130.8, 134.3, 134.8, 136.0, 138.0, 139.7, 142.2, 167.4, 170.3. **LC-MS (m/z):** 442.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. **(57)**

5 Sólido blanco amorf. Rdto. 81%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, J = 7.3 Hz), 1.56 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.53 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.8, 21.8, 29.6, 33.2, 34.4, 37.9, 52.5, 118.6, 121.9, 126.2, 129.7, 128.6, 128.9, 129.0, 130.4, 130.5, 130.8 ,131.7, 134.9, 135.9, 138.3, 141.9, 142.2, 167.4, 170.2. **LC-MS (m/z):** 484.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo. **(58)**

15 Sólido blanco amorf. Rdto. 70%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.78 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.45 (1H, tt, J = 7.4, 1.3 Hz), 7.50 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (2H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.63 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 29.6, 38.0, 52.5, 116.4, 119.1, 121.5, 126.9, 128.6, 128.7, 128.9, 129.2, 20 130.4, 130.5, 130.5, 130.8, 131.3, 138.8, 140.1, 142.1, 145.4, 167.4, 170.5. **LC-MS (m/z):** 428.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo. **(59)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 67%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.24 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.62 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 20.1, 29.5, 37.9, 52.4, 116.1, 121.6, 123.9, 126.1, 128.1, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.5, 130.6, 130.8, 30 134.6, 139.4, 140.0, 142.1, 146.7, 167.4, 170.4. **LC-MS (m/z):** 442.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

2-[3-(3,4-Diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo. **(60)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 78%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, J = 7.3 Hz), 1.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.86 (3H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz),

7.33 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz),  
 7.58 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.57 (1H, d,  
 $J = 1.9$  Hz), 10.64 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.8, 21.8, 29.6, 33.0,  
 34.5, 37.9, 52.4, 115.9, 118.7, 121.1, 126.7, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.8,  
 5 131.2, 136.1, 140.1, 142.1, 143.1, 145.3, 167.4, 170.4.  $\text{LC-MS (m/z)}$ : 484.3 ([M+H] $^+$ ).

**Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico. (42)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 91%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.86 (2H, s), 7.38  
 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.67 (3H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$   
 10 Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 11.14 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100  
 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 42.9, 117.4, 120.7, 126.3, 127.6, 128.7, 129.1, 129.7, 130.2, 130.6,  
 130.9, 131.8, 132.0, 134.5, 136.0, 138.6, 139.8, 168.7, 169.2.  $\text{LC-MS (m/z)}$ : 400.1  
 ([M+H] $^+$ ).

15 Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico. (37)

Sólido blanco amorf. Rdto. 92%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.22 (2H, s), 3.86  
 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.6,$   
 2.2 Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.53  
 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 11.12 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 20.1, 42.9, 116.7,  
 20 120.0, 126.1, 127.6, 129.4, 129.7, 130.2, 130.5, 130.6, 131.0, 131.2, 131.8, 134.5,  
 134.7, 135.6, 136.0, 139.3, 139.8, 168.7, 169.2.  $\text{LC-MS (m/z)}$ : 414.2 ([M+H] $^+$ ).

**Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)-benzoico. (36)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 96%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 3.88  
 25 (2H, s), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz),  
 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 8.18  
 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 11.17 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$ : 31.0, 34.3, 42.9, 118.2, 121.3, 126.5, 126.7, 129.2, 130.3, 130.9, 131.3, 131.6,  
 132.4, 132.5, 135.0, 136.5, 136.7, 140.2, 150.0, 169.4, 169.9.  $\text{LC-MS (m/z)}$ : 456.1  
 30 ([M+H] $^+$ ).

**Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico. (34)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 92%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$   
 Hz), 1.31 (2H, sx,  $J = 7.3$  Hz), 1.56 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 2.60 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.85  
 35 (2H, s), 7.27 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz),

7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 11.10 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.8, 21.8, 33.1, 34.4, 42.9, 117.3, 120.7, 126.2, 128.5, 129.0, 129.7, 130.2, 130.6, 131.0, 131.8, 131.8, 134.5, 136.0, 139.5, 141.8, 168.7, 169.3. **LC-MS (m/z):**  
 5 456.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico. **(39)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 91%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.87 (2H, s), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.44 (1H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz), 7.50 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.68 (2H, dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.83 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 11.21 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 42.9, 115.4, 117.9, 121.1, 126.9, 128.6, 129.1, 129.7, 130.3, 130.5, 130.9, 131.8, 131.9, 135.9, 138.9, 141.1, 145.4, 169.0, 169.2. **LC-MS (m/z):** 400.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

15

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico. **(40)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 85%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.13 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 7.20 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.36 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 11.20 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 20.1, 42.9, 115.1, 120.5, 123.5, 126.1, 128.0, 129.1, 129.7, 130.3, 130.5, 130.9, 131.0, 131.9, 134.6, 135.9, 140.2, 140.4, 146.8, 168.9, 169.2. **LC-MS (m/z):** 414.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico. **(35)**

25 Sólido blanco amorf. Rdto. 94%.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.31 (2H, sx,  $J = 7.3$  Hz), 1.57 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.87 (2H, s), 7.31 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.82 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 11.21 (1H, s).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.8, 21.8, 33.0, 34.5, 42.9, 115.0, 117.6, 120.8, 126.7, 129.1, 129.7, 130.3, 130.6, 130.9, 131.8, 131.9, 135.9, 136.2, 141.2, 143.0, 145.4, 168.9, 169.3. **LC-MS (m/z):** 456.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico. **(61)**

Sólido blanco amorf. Rdto. 99%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.76 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.35 (1H, tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz), 7.45 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.64 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.52 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.20 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 30.2, 38.4, 117.9, 121.4, 127.0, 128.2, 129.3, 129.4, 129.6, 129.7, 131.0, 131.2, 131.5, 132.7, 134.9, 139.4, 140.5, 142.8, 170.0, 170.9. **LC-MS**: 414.1 ([M+H]<sup>+</sup>). **LC-MS (m/z)**: 414.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico. (**44**)

10 Sólido blanco amorf. Rdto. 66%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.23 (3H, s), 2.78 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.21 (1H, m), 7.29 (4H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 11.16 (1H, s), 13.68 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 20.1, 29.5, 38.1, 116.7, 120.0, 126.1, 127.5, 128.6, 128.9, 129.4, 130.4, 130.4, 130.5, 130.8, 131.1, 134.4, 134.7, 135.3, 139.4, 139.8, 142.1, 169.3, 170.2. **LC-MS (m/z)**: 428.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoico. (**43**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 91%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.31 (3H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (3H, m), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.10 (1H, s), 13.70 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 29.6, 31.2, 34.4, 38.3, 117.2, 120.7, 125.8, 126.0, 128.5, 128.9, 130.4, 130.5, 130.8, 131.9, 134.2, 135.9, 139.6, 142.1, 150.0, 169.3, 170.2. **LC-MS (m/z)**: 470.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico. (**38**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 91%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, *J* = 7.3 Hz), 1.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.69 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.77 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.95 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (3H, m), 7.53 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.53 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 11.10 (1H, s), 13.76 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.8, 21.8, 29.5, 33.1, 34.4, 38.2, 117.2, 120.7, 126.2, 128.5, 128.6, 128.9, 129.0, 130.4, 130.5, 130.8, 131.8, 134.2, 136.1, 139.6, 141.8, 142.2, 169.4, 170.2. **LC-MS (m/z)**: 470.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico. (**41**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 89%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.79 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz), 7.44 (1H, m), 7.50 (4H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.67 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.81 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 11.20 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 29.4, 38.2, 115.3, 117.9, 120.9, 126.9, 128.6, 128.7, 128.9, 129.2, 130.4, 130.5, 130.8, 131.8, 139.0, 141.2, 142.1, 145.4, 169.3, 170.4. **LC-MS (m/z)**: 414.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico. (**45**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 94%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.24 (3H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 7.21 (1H, m), 7.29 (2H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.32 (2H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.47 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 11.17 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 20.1, 29.4, 38.2, 114.9, 120.4, 123.3, 126.1, 128.0, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.7, 131.0, 134.6, 140.2, 140.0, 140.5, 142.1, 169.3, 170.3. **LC-MS (m/z)**: 428.2 ([M+H]<sup>+</sup>).

Ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico. (**64**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 89%. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.32 (2H, sx, *J* = 7.3 Hz), 1.57 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.63 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.79 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.80 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 11.19 (1H, s), 13.59 (1H, s). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.8, 21.8, 29.4, 33.0, 34.5, 38.2, 114.9, 117.6, 120.6, 126.7, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 130.5, 130.8, 131.8, 136.3, 141.2, 142.1, 143.0, 145.4, 169.3, 170.4. **LC-MS (m/z)**: 470.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

(2*R*)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo. (**62**)

Sólido blanco amorf. Rdto. 71%. **<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ: 2.91 (1H, dd, *J* = 14.7, 4.5 Hz), 3.00 (1H, dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz), 3.51 (3H, s), 4.04 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 4.06 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 4.66 (1H, ddd, *J* = 7.8, 5.8, 4.5 Hz), 6.50 (1H, s), 6.99 (6H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.28 (10H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.8 Hz). **<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ: 28.0, 41.0, 51.4, 52.0, 75.0,

119.0, 119.1, 119.3, 127.3, 128.0, 129.0, 129.7, 130.0, 130.5, 131.0, 134.5, 136.5, 141.0, 169.0, 171.0. LC-MS (*m/z*): 599.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2. Ensayos del efecto de los compuestos de la invención sobre la**

**5    modulación del canal Kv4.3 por DREAM.**

Los compuestos nuevos sintetizados según esta invención han sido evaluados *in vitro* en ensayos de fijación de voltaje en células CHO transfectadas de manera transitoria con cDNA que codifica Kv4.3 sólo o Kv4.3 en presencia de DREAM (Kv4.3+DREAM) 10 utilizando la técnica de patch-clamp. Algunos de los compuestos inhiben la modulación de los canales Kv4.3 por DREAM. Para alguno de los compuestos evaluados, este efecto es selectivo y se observa sólo en presencia del modulador del canal DREAM. Así, como se observa en la Figura 1B, los compuestos (35) y (42) inhiben la corriente de Kv4.3 sólo en presencia de DREAM, medida como % de disminución de la cantidad 15 de carga que atraviesa la membrana y estimada a partir de la integral de la corriente. Sin embargo, (62) no muestra selectividad, uniéndose al canal en ausencia de DREAM, ya que inhibe de forma similar la corriente generada por los canales Kv4.3 que la de los canales Kv4.3 en presencia de DREAM. La Figura 1A muestra un ejemplo representativo de los efectos de (35) (100 nM) sobre canales Kv4.3 ó 20 Kv4.3+DREAM. El panel B de la Figura 1 muestra un diagrama de barras en el que se compara el efecto inhibidor de la corriente Kv4.3 y Kv4.3+DREAM producido por (35), (42) y (62) a 100nM.

**Ejemplo 3: Efecto neuroprotector de los compuestos de la invención en células**

**25    Q111DR**

En una línea celular inmortalizada de estriado de ratón STHdh<sup>Q111/Q111</sup> infectada con lentivirus que expresa la proteína humana completa DREAM (Q111DR) se estudió el efecto neuroprotector de los compuestos frente a necrosis mediada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y la 30 apoptosis mediada por staurosporina.

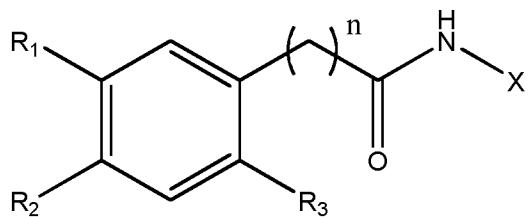
En la Figura 2 se muestra un ejemplo representativo de la capacidad de los compuestos para inhibir la liberación de la enzima lactato deshidrogenasa, lo que es un reflejo de su efecto inhibidor de la muerte celular producida por estrés oxidativo en

respuesta a la exposición a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Es evidente la menor liberación de LDH y por lo tanto el efecto neuroprotector del compuesto (62).

En la Figura 3 se muestra un ejemplo representativo del efecto de los compuestos 5 sobre la activación de caspasa-3 asociada a la muerte celular inducida por el tratamiento con estaurosponina. Es evidente la menor activación de la caspasa-3 y por lo tanto la inhibición de la apoptosis y el efecto neuroprotector del compuesto (62) en comparación con repaglinida (RP), un neuroprotector previamente descrito.

## **REIVINDICACIONES**

- ### 1. Compuesto de fórmula (I):



5

(I)

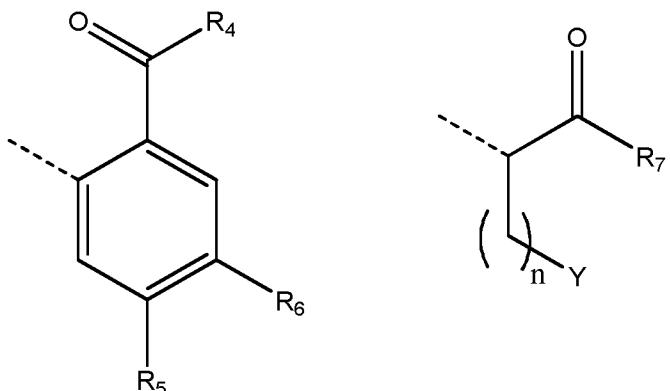
o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde  $R_1$  se selecciona de entre H, halógeno ó OR', siendo R' seleccionado de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

10 R<sub>2</sub> se selecciona de entre H, halógeno o OH,

$R_3$  se selecciona de entre H o halógeno,

n se selecciona de entre 1 ó 2,

X se selecciona de entre los siguientes grupos:



15

donde

$R_4$  se selecciona de entre OH, arilo,  $-(CH_2)_m$ -arilo, siendo m un valor seleccionado de entre 1 a 3; OR'' o NHR'', siendo R'' seleccionado de entre arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 C<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> se selecciona de entre H, halógeno, OR', arilo opcionalmente sustituido o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

$R_6$  se selecciona de entre H o arilo opcionalmente sustituido,

o  $R_5$  y  $R_6$  forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno,

R<sub>7</sub> es un grupo OR” e

Y se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es alguno de los siguientes

5 compuestos:

- ácido 4-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido) benzoico,
- ácido 3-(2-(3,4-diclorofenil)acetamido)-2-naftoico.

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> es halógeno.

10

3. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>1</sub> es cloro.

4. Compuesto según la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> es un grupo OR', siendo R' seleccionado de entre H o fenilo.

15

5. Compuesto según la reivindicación 1 donde R<sub>1</sub> es H.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R<sub>2</sub> es halógeno.

20

7. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>2</sub> es cloro.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R<sub>2</sub> es H.

25

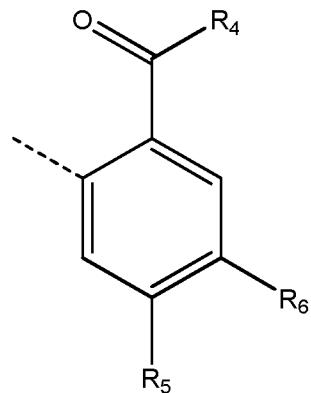
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R<sub>2</sub> es OH.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R<sub>3</sub> es H.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde R<sub>3</sub> es halógeno.

30

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde X es el siguiente grupo:



13. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>4</sub> es OH.

5 14. Compuesto según la reivindicación 12 donde R<sub>4</sub> es un grupo NHR”.

15. Compuesto según cualquiera la reivindicación 12 donde R<sub>4</sub> es un grupo OR”.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15 donde R” es metilo.

10

17. Compuesto según la reivindicación 12 donde R<sub>4</sub> es un fenilo.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R<sub>5</sub> es halógeno.

15

19. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>5</sub> se selecciona de entre cloro o bromo.

20

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R<sub>5</sub> es un grupo OR”.

21. Compuesto según la reivindicación anterior donde R” es metilo.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R<sub>5</sub> es H.

25

23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R<sub>5</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido y R<sub>6</sub> es H.

24. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>5</sub> es un fenilo sustituido por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

25. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>5</sub> se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.

26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde R<sub>5</sub> es etinilo.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26 donde R<sub>6</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido y R<sub>5</sub> es H.

28. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>6</sub> es un fenilo sustituido por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

29. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>6</sub> se selecciona de entre 2-metil-fenilo, 4-n-butil-fenilo o 4-terc-butil-fenilo.

30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> forman junto al fenilo al que están unidos un grupo naftaleno.

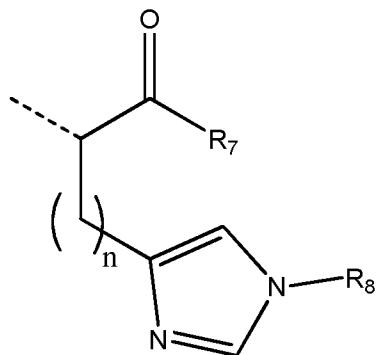
20

31. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 12 que se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]- 4-metoxibenzoico,
- ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico,
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo,
- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico,
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida,
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico,
- ácido 3-[3-(3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino)]-2-naftoico,
- ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)-benzoico,

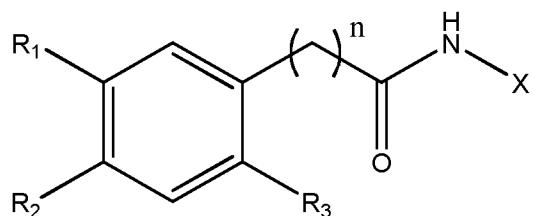
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
- 5 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
- 10 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etinilbenzoico,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- 15 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 20 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico,
- 25 - *N*-(2-benzoifenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida y
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico.

32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde X es el siguiente grupo:



donde R<sub>8</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido,

- 5        33. Compuesto según la reivindicación anterior donde R<sub>7</sub> es un grupo OR'' siendo R'' metilo.
- 10      34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 32 ó 33 donde R<sub>8</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido por al menos un fenilo.
- 15      35. Compuesto según la reivindicación 32 que es el (2R)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo.
36. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según  
15      cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35.
37. Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 20      o cualquiera de sus sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n y X se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, para la fabricación de un medicamento.

38. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación anterior que se selecciona de la siguiente lista:

- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-metoxibenzoico,
- 5 - ácido 4-cloro-2-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 4-cloro-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetilamino]benzoico,
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoato de metilo,
- ácido 4-cloro-2-[2-(3,4-dihidroxifenil)acetilamino]benzoico,
- ácido 4-cloro-2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]benzoico,
- 10 - ácido 3-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-2-naftoico,
- 4-cloro-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-N-metilbenzamida,
- ácido 3-[2-(3-fenoxifenil)acetilamino]-2-naftoico,
- ácido 3-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-2-naftoico,
- ácido 4-bromo-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]benzoico,
- 15 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)-benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoico,
- 20 - ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoico,
- 25 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoico,
- ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-etinilbenzoico,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 30 - 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-*tert*-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- 35 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoato de metilo,

- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-fenilbenzoato de metilo,
- 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(2'-metilfenil)benzoato de metilo,
- 5 - 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoato de metilo,
- ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-5-fenilbenzoico,
- (2R)-2-[2-(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo,
- N-(2-benzoilfenil)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida y
- 10 - ácido 2-[3-(3,4-diclorofenil)propanoilamino]-4-(4'-n-butilfenil)benzoico.

39. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 37  
ó 38 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una  
enfermedad o trastorno en el que la proteína DREAM presenta niveles de  
15 expresión alterados.

40. Uso según la reivindicación anterior donde la enfermedad o trastorno en la que  
los niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados, se selecciona de  
entre enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos de  
20 percepción sensorial, trastornos de la respuesta inflamatoria y enfermedades  
autoinflamatorias.

41. Uso según la reivindicación anterior donde la enfermedad o trastorno en la que los  
niveles de expresión de la proteína DREAM están alterados se selecciona de  
25 entre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, enfermedad  
de Huntington, diskinesia, depresión, trastornos asociados a síndrome de Down,  
dolor crónico, dolor neuropático, alodinia, aterosclerosis, diabetes tipo-2, artritis  
reumatoide,gota, o inflamación pulmonar aguda.

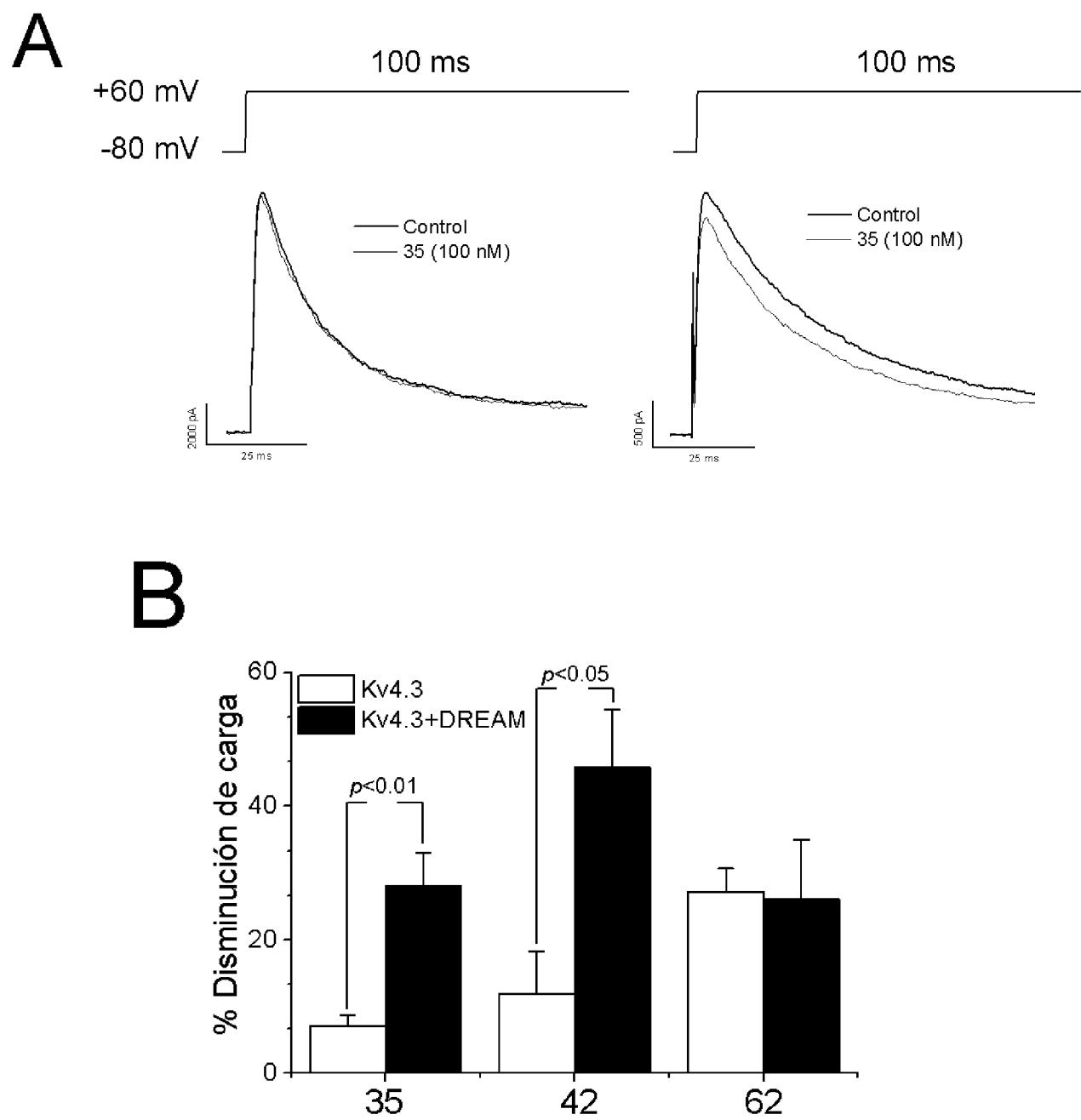


FIG. 1

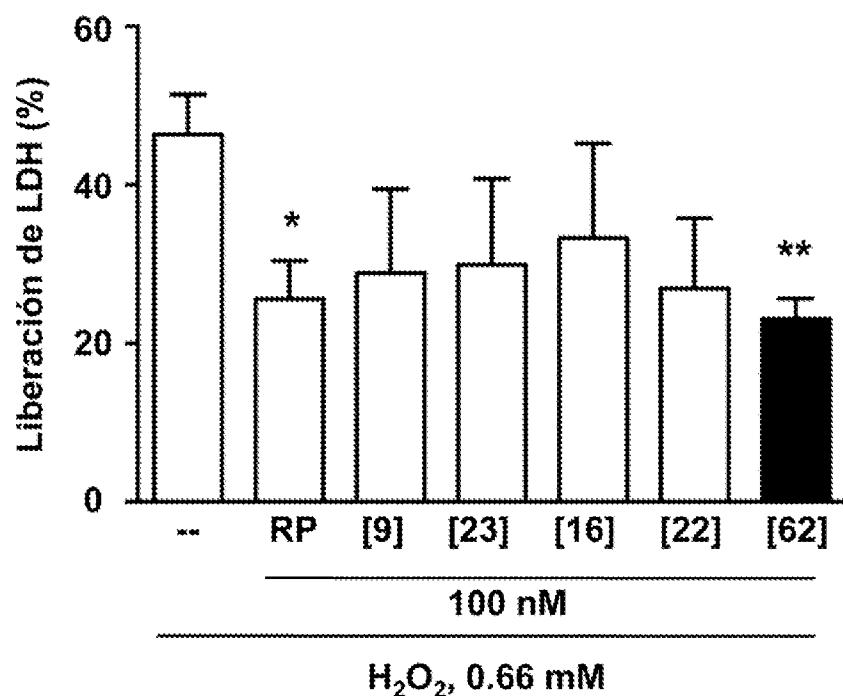


FIG. 2

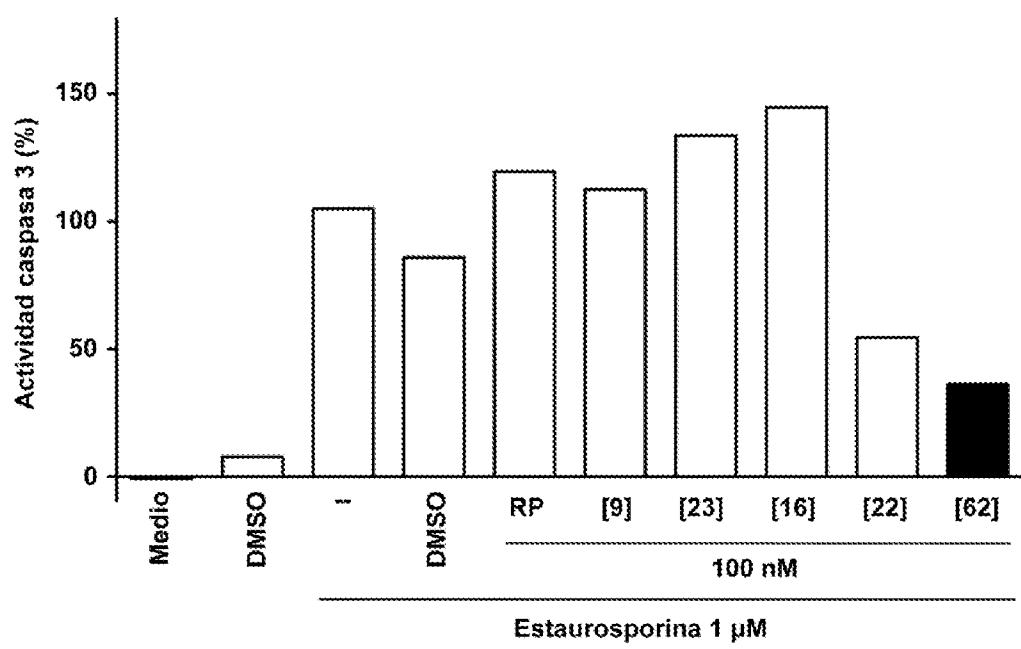


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2015/070923

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

### See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY, NPL, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/016870 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 24/02/2005, claims 1,15, fórmula (I), examples 22,26,31,46	1,36,37
X	EP 1876169 A1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI PHARMENTERPRISES MOSCOW) 09/01/2008, pages 12,13,14	1,36,37
A	WO 2012/119978 A1 (GLAXO SMITHKLINE LLC) 13/09/2012, table 9	1
A	WO 2012/095548 A2 (CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED), CSIC, CRG, FUNDACION CIEN) 19/07/2012, claims	38-41

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29/01/2016

Date of mailing of the international search report

**(09/02/2016)**

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer  
M. Fernández Fernández

Telephone No. 91 3495489

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2015/070923

## Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2005016879 A2	24.02.2005	US2008103148 A1 US2005090505 A1 US2005059676 A1 US7317013 B2 KR20060037450 A JP2007502829 A CA2534569 A1 AU2004264441 A1 EP1670474 A2 EP1670474 A4	01.05.2008 28.04.2005 17.03.2005 08.01.2008 03.05.2006 15.02.2007 24.02.2005 21.06.2006 06.08.2008
EP1876169 A1	09.01.2008	HK1118798 A1 UA88688 C2 US2013109880 A1 US8546612 B2 EA200702072 A1 EA013644 B1 US2009111874 A1 US8309766 B2 MX2007011852 A WO2006101422 A1 RU2309144 C2 RU2005108492 A KR20080008345 A KR101383580B B1 JP2008534495 A JP5384096B B2 CN101180267 A CN101180267B B CA2602545 A1 CA2602545 C	24.12.2015 10.11.2009 02.05.2013 01.10.2013 28.02.2008 30.06.2010 30.04.2009 13.11.2012 21.02.2008 28.09.2006 10.10.2006 10.10.2006 23.01.2008 09.04.2014 28.08.2008 08.01.2014 14.05.2008 17.06.2015 28.09.2006 19.08.2014
WO2012119978 A1	13.09.2012	US2015238480 A1 JP2014507452 A CN103517896 A KR20130130071 A US2013345212 A1 US9061998 B2 CA2830706 A1 EP2683690 A1	27.08.2015 27.03.2014 15.01.2014 29.11.2013 26.12.2013 23.06.2015 13.09.2012 15.01.2014
WO2012095548 A2	19.07.2012	NONE	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2015/070923

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C07C233/33* (2006.01)

*C07D233/64* (2006.01)

*A61K31/192* (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2015/070923

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

### Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, CAS, REGISTRY, NPL, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2005/016870 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 24/02/2005, reivindicaciones 1,15, fórmula (I), ejemplos 22,26,31,46	1,36,37
X	EP 1876169 A1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI PHARMENTERPRISES MOSCOW) 09/01/2008, páginas 12,13,14	1,36,37
A	WO 2012/119978 A1 (GLAXO SMITHKLINE LLC) 13/09/2012, tabla 9	1
A	WO 2012/095548 A2 (CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (CIBERNED), CSIC, CRG, FUNDACION CIEN) 19/07/2012, reivindicaciones	38-41

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

29/01/2016

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.

**09 de febrero de 2016 (09/02/2016)**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
**OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS**  
 Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
 Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado  
**M. Fernández Fernández**

Nº de teléfono 91 3495489

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2015/070923

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2005016879 A2	24.02.2005	US2008103148 A1 US2005090505 A1 US2005059676 A1 US7317013 B2 KR20060037450 A JP2007502829 A CA2534569 A1 AU2004264441 A1 EP1670474 A2 EP1670474 A4	01.05.2008 28.04.2005 17.03.2005 08.01.2008 03.05.2006 15.02.2007 24.02.2005 21.06.2006 06.08.2008
EP1876169 A1	09.01.2008	HK1118798 A1 UA88688 C2 US2013109880 A1 US8546612 B2 EA200702072 A1 EA013644 B1 US2009111874 A1 US8309766 B2 MX2007011852 A WO2006101422 A1 RU2309144 C2 RU2005108492 A KR20080008345 A KR101383580B B1 JP2008534495 A JP5384096B B2 CN101180267 A CN101180267B B CA2602545 A1 CA2602545 C	24.12.2015 10.11.2009 02.05.2013 01.10.2013 28.02.2008 30.06.2010 30.04.2009 13.11.2012 21.02.2008 28.09.2006 10.10.2006 10.10.2006 23.01.2008 09.04.2014 28.08.2008 08.01.2014 14.05.2008 17.06.2015 28.09.2006 19.08.2014
WO2012119978 A1	13.09.2012	US2015238480 A1 JP2014507452 A CN103517896 A KR20130130071 A US2013345212 A1 US9061998 B2 CA2830706 A1 EP2683690 A1	27.08.2015 27.03.2014 15.01.2014 29.11.2013 26.12.2013 23.06.2015 13.09.2012 15.01.2014
WO2012095548 A2	19.07.2012	NINGUNO	

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2015/070923

## CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

*C07C233/33* (2006.01)

*C07D233/64* (2006.01)

*A61K31/192* (2006.01)