



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 214**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/25** (2006.01) **C07C 233/60** (2006.01)  
**C07C 255/23** (2006.01) **C07C 235/16** (2006.01)  
**C07C 323/41** (2006.01) **C07C 243/14** (2006.01)  
**C07C 259/06** (2006.01) **C07C 233/33** (2006.01)  
**C07C 233/15** (2006.01) **C07C 237/04** (2006.01)  
**C07C 237/22** (2006.01) **A61K 31/15** (2006.01)  
**A61K 31/275** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03730080 .3**

96 Fecha de presentación : **20.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1511718**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54

Título: **Derivados de N-acilaminobenceno como inhibidores de la monoamina oxidasa B selectiva.**

30

Prioridad: **29.05.2002 EP 02011639**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.08.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.08.2009**

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72

Inventor/es: **Jolidon, Synese;**  
**Rodriguez Sarmiento, Rosa, Maria;**  
**Thomas, Andrew, William y**  
**Wyler, Rene**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

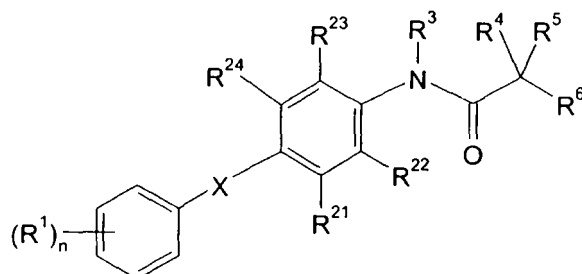
ES 2 324 214 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de N-acilaminobenceno como inhibidores de la monoamina oxidasa B selectiva.

Esta invención se refiere a derivados N-acilamino arilo, de fórmula general



I

en donde

$R^1$  es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^4$ ,  $R^5$  independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); ó  $R^4$  y  $R^5$  forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

$R^6$  es -CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), ó -NHC(O)R;

$R^7$  y  $R^8$  independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH<sub>2</sub> ó hidroxilo;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2 ó 3.

X es -CHRO, -OCHR-, -CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- ó -C≡C-;

y a las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula general I son inhibidores selectivos de las monoamina oxidasas B.

La monoamina oxidasa (MAO, EC 1.4.3.4) es una enzima que contiene una flavina, responsable de la desaminación oxidante de los neurotransmisores monoamino endógenos, tales como la dopamina, serotonina, adrenalina o noradrenalina y trazas de aminas, p. ej., feniletilamina, así como también un número de amino xenobióticos. La enzima existe en dos formas, MAO-A y MAO-B, codificadas por diferentes genes (A. W. Bach y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 4934-4938) y difieren en la distribución en los tejidos, estructura y especificidad del sustrato. La MAO-A tiene una mayor afinidad para la serotonina, octopamina, adrenalina y noradrenalina mientras que los sustratos naturales para la MAO-B son la feniletilamina y la tiramina. La dopamina se cree que se oxida por ambas isoformas. La MAO-B está ampliamente distribuida en varios órganos entre los que se incluyen el cerebro (A.M. Cessura y A. Pletscher, *Prog. Drug Research* **1992**, 38, 171-297). La actividad de la MAO-B del cerebro parece aumentar con la edad. Este aumento se ha atribuido a la gliosis asociada con el envejecimiento (C.J. Fowler y col., *J. Neural. Transm.* **1980**, 49, 1-20). Adicionalmente, la actividad de la MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (P. Dostert y col., *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 555-561) y se ha descubierto que está muy altamente expresada en los astrocitos alrededor de las placas seniles (Saura y col., *Neuroscience* **1994**, 70, 755-774). En este contexto, dado que la desaminación oxidante de las monoaminas primarias mediante la MAO produce NH<sub>3</sub>, aldehídos y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, agentes con toxicidad establecida o potencial, parece que es racional pensar

en el empleo de inhibidores MAO-B selectivos para el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Parkinson. La inhibición de la MAO-B causa una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y con ello la prolongación de la disponibilidad del neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas. Los procesos de degeneración asociados con la edad y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson pueden atribuirse también al esfuerzo oxidante debido a la actividad MAO aumentada y la consiguiente mayor formación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por la MAO-B. Por lo tanto, los inhibidores de la MAO-B pueden actuar tanto para reducir la formación de radicales de oxígeno como para elevar los niveles de monoaminas en el cerebro.

Dada la implicación de la MAO-B en los trastornos neurológicos mencionados más arriba, existe un considerable interés para obtener potentes y selectivos inhibidores que permitirían un control sobre esta actividad enzimática. La farmacología de algunos inhibidores conocidos de la MAO-B se describe por ejemplo por D. Bentué-Ferrer y col. in *CNS Drugs* **1996**, *6*, 217-236. Mientras que una principal limitación de la actividad irreversible y no selectiva inhibidora de la MAO, es la necesidad de observar precauciones en la dieta debido al riesgo de inducir una crisis hipertensiva cuando se ingesta la tiramina dietética, así como también las potenciales interacciones con otros medicamentos (D. M. Gardner y col., *J. Clin. Psychiatry* **1996**, *57*, 99-104), estos casos adversos son de menos interés con los inhibidores MAO reversibles y selectivos, en particular de la MAO-B. Así pues, existe la necesidad de inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad y sin los adversos efectos colaterales típicos de los inhibidores irreversibles de MAO con baja selectividad para la enzima.

Derivados de benciloxifenilo que son inhibidores de MAO-A y/o MAO-B se describen en Kalgutkar, A.S. *et al.*, *Medicinal Research Reviews* (1995), *15*(4), p. 325-388 y en Dostert, P. *et al.*, *International Congress Series, Excerpta Medica*, Amsterdam, NL (1982), 564 p. 197-208. Algunos compuestos aquí descritos contienen un anillo de oxazolidinona que se conecta al benciloxifenilo vía el átomo de nitrógeno en el anillo. Kalgutkar, A.S. *et al.*, *Medicinal Research Reviews* (1995), *15*(4), p. 325-388 proporciona un revisión sobre los inhibidores de MAO-B conocidos.

Objeto de la presente invención por lo tanto es el proporcionar unos compuestos que deben tener los criterios mencionados más arriba. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I de la presente invención tienen el potencial para ser inhibidores altamente selectivos de la MAO-B. Sujetos de la presente invención son además, un proceso para la fabricación de compuestos de fórmula I así como también el empleo de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B, y respectivamente, su empleo para la producción de los correspondientes medicamentos.

Las siguientes definiciones de términos generales empleados en la presente solicitud de patente se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Debe notarse que cuando se emplean en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular “un” (o “una”) y “el” (o “la”) incluyen también las formas del plural, a no ser que el contexto indique otra cosa.

El término “alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” (“alquilo inferior”) empleado en la presente solicitud, significa radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia con 1 a 3 átomos de carbono, como p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, y similares. En consecuencia, el término “alquilo de 1 a 3 átomos de carbono” significa un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

“Halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, significa el radical alquilo inferior o radical alcoxilo inferior, respectivamente, como se define aquí, substituido en cualquier posición con uno o más átomos de halógeno como se definen aquí. Ejemplos de radicales halogenoalquilo incluyen pero no están limitados a, 1,2-difluorpropilo, 1,2-dicloro-propilo, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,2-tricloro-etilo, y 1,1,1-trifluorpropilo, y similares”. “Halógeno-alcoxilo” incluye el trifluormetiloxilo.

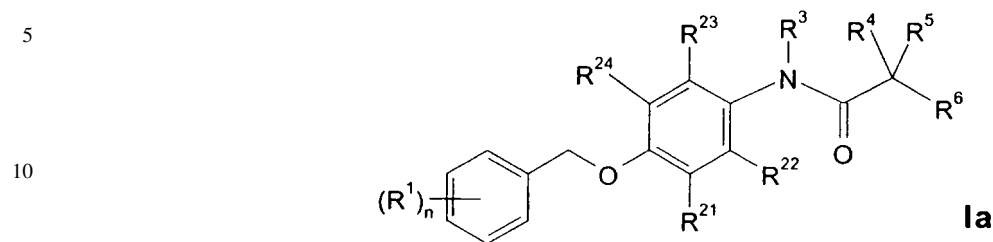
“Alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono” significa el radical -O-R, en donde R es un radical alquilo inferior como se ha definido aquí. Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen aunque no están limitados a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

El término “cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono” significa un grupo carbocíclico saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo es el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y estos grupos pueden opcionalmente ser substituidos por uno o dos substituyentes alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan las sales que son farmacéuticamente aceptables, generalmente fiables, no tóxicas, y ni biológica ni por otra parte indeseables, y que tienen la deseada actividad farmacológica del compuesto original. Estas sales son las derivadas de un ácido inorgánico u orgánico o de una base. Si es posible, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales farmacéuticas. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables están incluidas en la presente invención.

## ES 2 324 214 T3

Entre los compuestos de la presente invención se prefieren ciertos compuestos de fórmula I, por ejemplo los compuestos de fórmula Ia.



15 en donde

$R^1$  es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^4$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25  $R^5$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; ó

$R^4$  y  $R^5$  forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

30  $R^6$  es  $-CO-NR^7R^8$ ;  $-COOR^9$ ; ó  $-CN$ ;

$R^7$  y  $R^8$  independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;

$R^9$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

35  $n$  es 1, 2 ó 3.

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

40 Son además preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en donde X es  $CH_2O$ ,  $R^1$  es flúor o trifluorometilo y  $R^6$  es  $-COOCH_3$ , por ejemplo, los siguientes compuestos:

45 Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

50 Éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

55 Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

60 Éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Éster metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico,

65 Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico ó

Éster metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico.

## ES 2 324 214 T3

Además, son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde X es CH<sub>2</sub>O y R<sup>6</sup> es CONH<sub>2</sub>, por ejemplo, los siguientes compuestos:

- 5 Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-amida,  
 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida,  
 10 N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 15 N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-(4-benciloxi-fenil)-malonamida,  
 20 N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,  
 25 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,  
 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,  
 N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida ó  
 30 Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida.

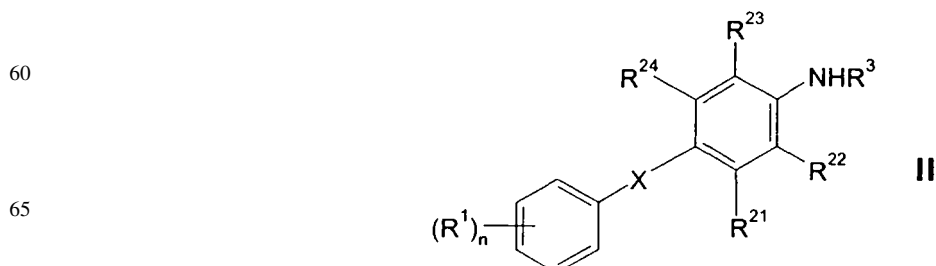
35 Son preferidos los compuestos de fórmula I en donde X es -OCH<sub>2</sub>- y R<sup>6</sup> es -NHCOCH<sub>3</sub> ó -NHCOH. Ejemplos de estos compuestos son los siguientes:

- 2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,  
 2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,  
 40 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida, ó  
 N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida.

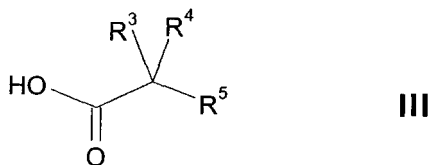
45 Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos en los que X es -CH=CH- y R<sup>6</sup> es -COOCH<sub>3</sub> ó -CONH<sub>2</sub>, por ejemplo, los siguientes:

- Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico,  
 50 N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,  
 N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida ó Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico.

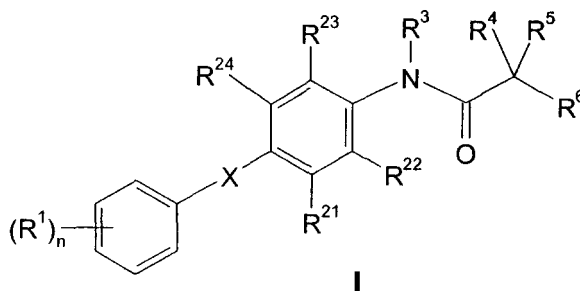
55 Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



10 para obtener un compuesto de fórmula



25 y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

30 De acuerdo con la presente invención, se muestra en el esquema 1 una posibilidad de preparar compuestos de fórmula general I: Los compuestos intermedios señalizados con la letra A son accesibles a través de la sustitución nucleófila de compuestos nitro aromáticos que contienen grupos lábiles p-sustituídos con alcoholes bencílicos o tioles. Los grupos lábiles P-sustituídos pueden ser por ejemplo halógenos (F, Cl, Br, I), tosilatos, mesilatos o triflatos. Estas reacciones de sustitución pueden ser efectuadas tal cual o en disolventes inertes como por ejemplo tolueno o xileno. Las temperaturas de reacción preferidas son entre 50°C y 150°C. Alternativamente, los compuestos A pueden prepararse mediante la síntesis de éteres de Williamson, partiendo de p-nitrofenoles y haluros bencílicos, tosilatos, mesilatos o triflatos. Las bases empleadas pueden ser por ejemplo, alcoholatos o carbonatos (carbonato de sodio, potasio o cesio). Los disolventes preferidos son alcoholes inferiores, acetonitrilo o cetonas inferiores a temperaturas entre 20°C y la temperatura de reflujo. Otro método es la copulación de Mitsunobu de alcoholes bencílicos con p-nitrofenoles. La reacción se efectúa como habitualmente en disolventes inertes por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, empleando dialquil-azo-dicarboxilatos en presencia de fosfinas (por ejemplo tributil- o trifenil-fosfina).

45 Los compuestos intermedios A se reducen a los amino compuestos B empleando la hidrogenación catalítica (por ejemplo, platino sobre carbón en alcoholes inferiores, acetato de etilo o tetrahidrofurano). Una alternativa es la reducción del grupo nitro mediante metales como hierro, estaño o zinc en medios ácidos como ácido clorhídrico diluido o ácido acético. Los metales pueden reemplazarse también por sales metálicas (por ejemplo, cloruro de estaño (II)).

50 Los compuestos intermedios B pueden acilarse por métodos ya conocidos para dar los compuestos deseados C. Estas reacciones pueden efectuarse con cloruros de ácido y bases (por ejemplo, trialkilaminas, carbonato de sodio o potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio), eventualmente en presencia de un catalizador de acilación (p. ej., 1 a 10 moles % de N,N-dimetil-4-aminopiridina) en disolventes como diclorometano, acetato de etilo o acetonitrilo, de preferencia a temperatura ambiente. Una alternativa es la ya conocida copulación de un ácido con la amina B empleando reactivos de copulación como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDC) ó el 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) en disolventes como diclorometano, éter dietílico o THF, de preferencia de 0 a 40°C. Los compuestos intermedios B pueden también ser primordialmente monoalquilados mediante métodos ya conocidos (ver por ejemplo, Johnstone y col., *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2233 ó Krishnamurthy y col., *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3315) para dar compuestos D. A continuación, éstos se acilan como se ha descrito previamente para conducir a los compuestos deseados I-B.

60 Los compuestos con uniones éter o tioéter invertidas pueden obtenerse mediante reacciones similares, como se ha descrito en el esquema 1a. Los compuestos intermedios A' se transforman además a continuación en los productos finales mediante las secuencias de reacción ya mencionadas en el esquema 1.

65 Pueden efectuarse manipulaciones adicionales del grupo funcional mediante métodos estándar sobre los compuestos acilados para obtener todos los compuestos de fórmula I (por ejemplo: funcionalizando la posición malónica por desprotonización y reacción con electrófilos).

Esquema 1

5

10

15

20

25

30

35

40

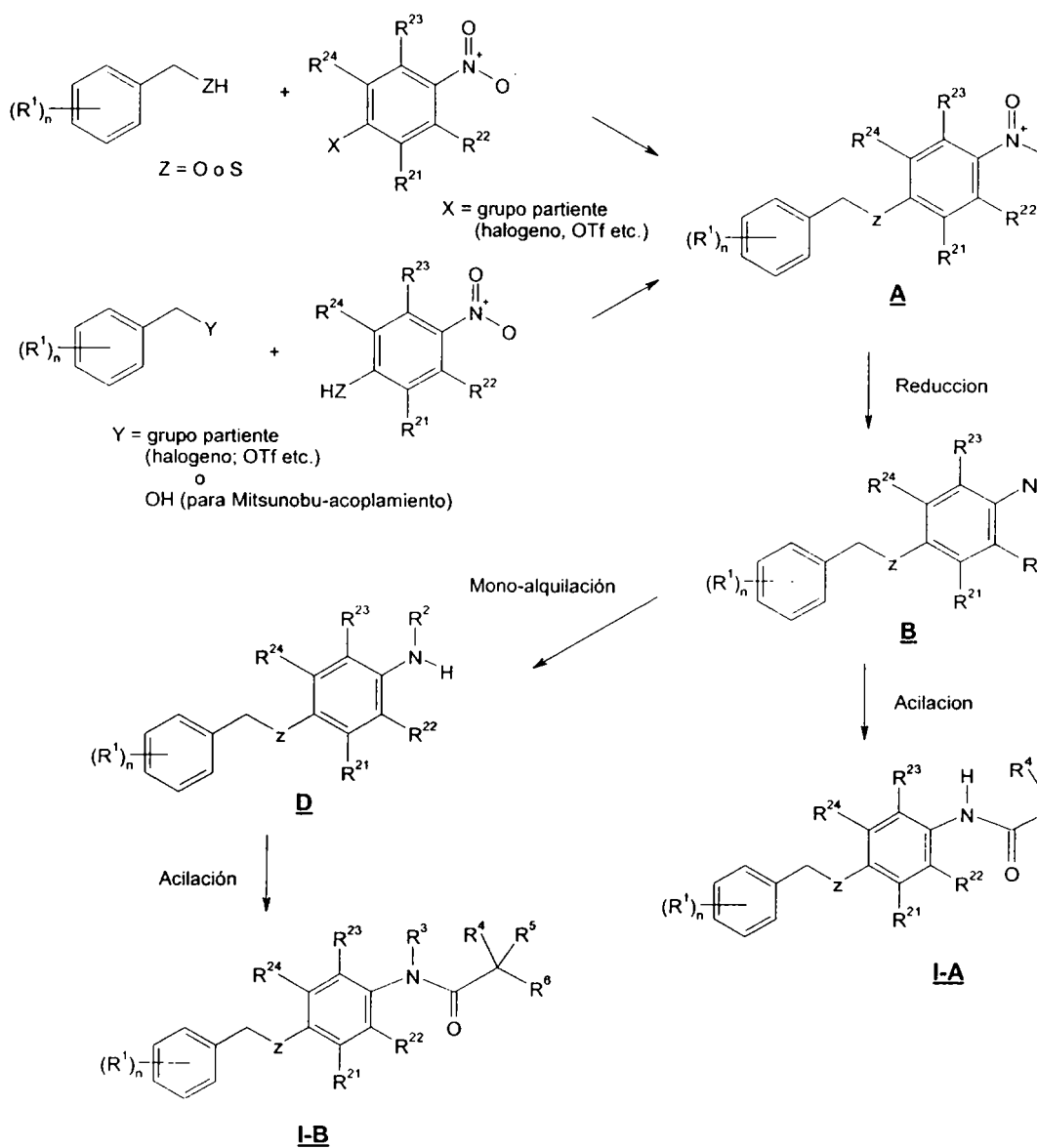
45

50

55

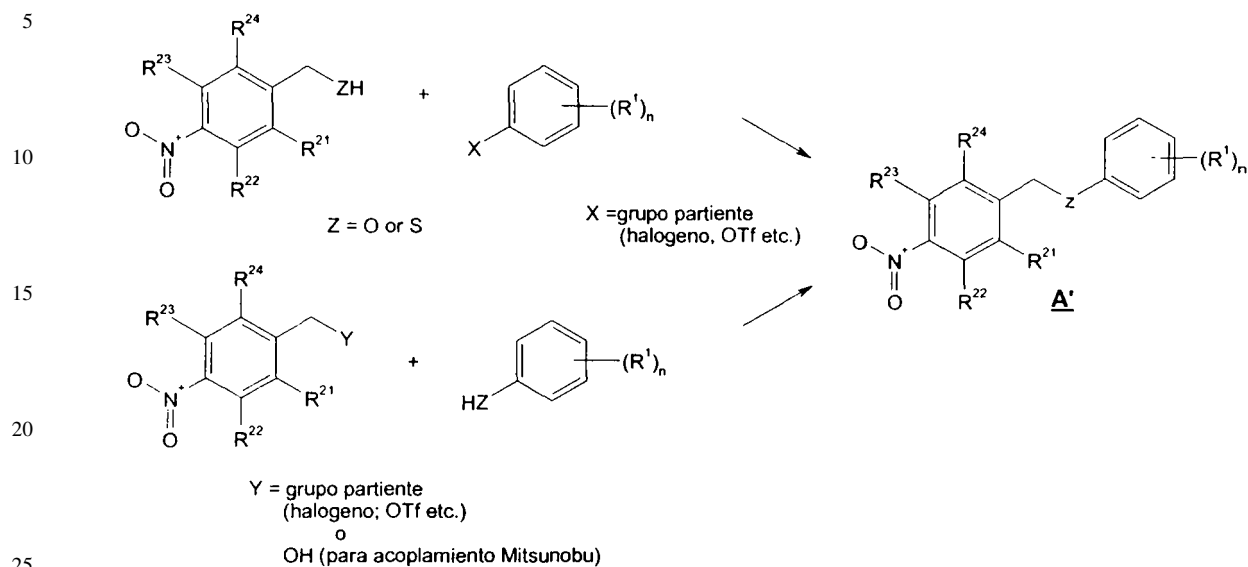
60

65



# ES 2 324 214 T3

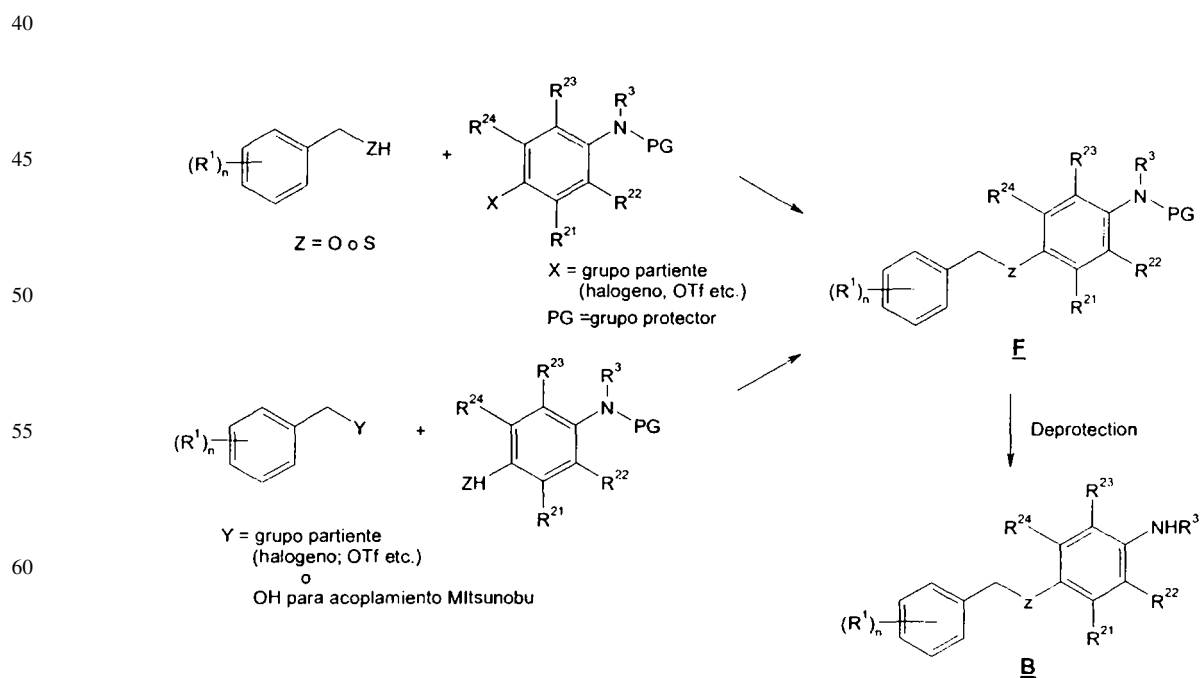
Esquema 1a



30 Alternativamente, de acuerdo con la presente invención, los compuestos B pueden prepararse también por alquilación de p-hidroxianilinas N-protegidas, con haluros bencílicos o mediante la copulación de Mitsunobu de p-hidroxianilinas N-protegidas, con alcoholes bencílicos (esquema 2) mediante los métodos descritos previamente. Los grupos protectores PG pueden ser, por ejemplo, N-Boc (N-terc.-butoxicarbonilo) ó N-acetilo. La desprotección de F conduce a los compuestos intermedios B.

35 Obviamente, los compuestos con uniones éter y tioéter invertidas, pueden prepararse mediante secuencias de reacción similares, invirtiendo los modelos de sustituyentes sobre los grupos aromáticos.

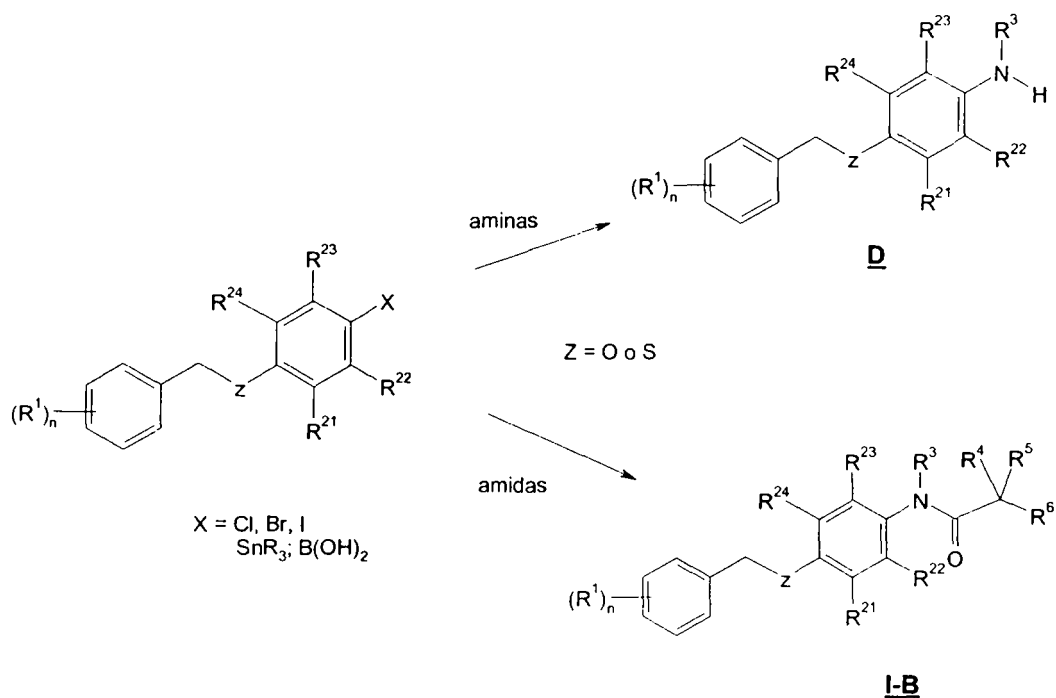
Esquema 2



## ES 2 324 214 T3

Otro método para preparar compuestos del tipo D ó I-B comprende reacciones de copulación cruzada de arilestanatos (Lam y col., *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3091), arilboronatos (Lam y col., *Synlett* 2000, 5, 674); Chan y col., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933) ó haluros de arilo (Buchwald y col., *J. Amer. Chem. Soc.* 1996, 118, 7215) con las correspondientes aminas o amidas (esquema 3).

Esquema 3

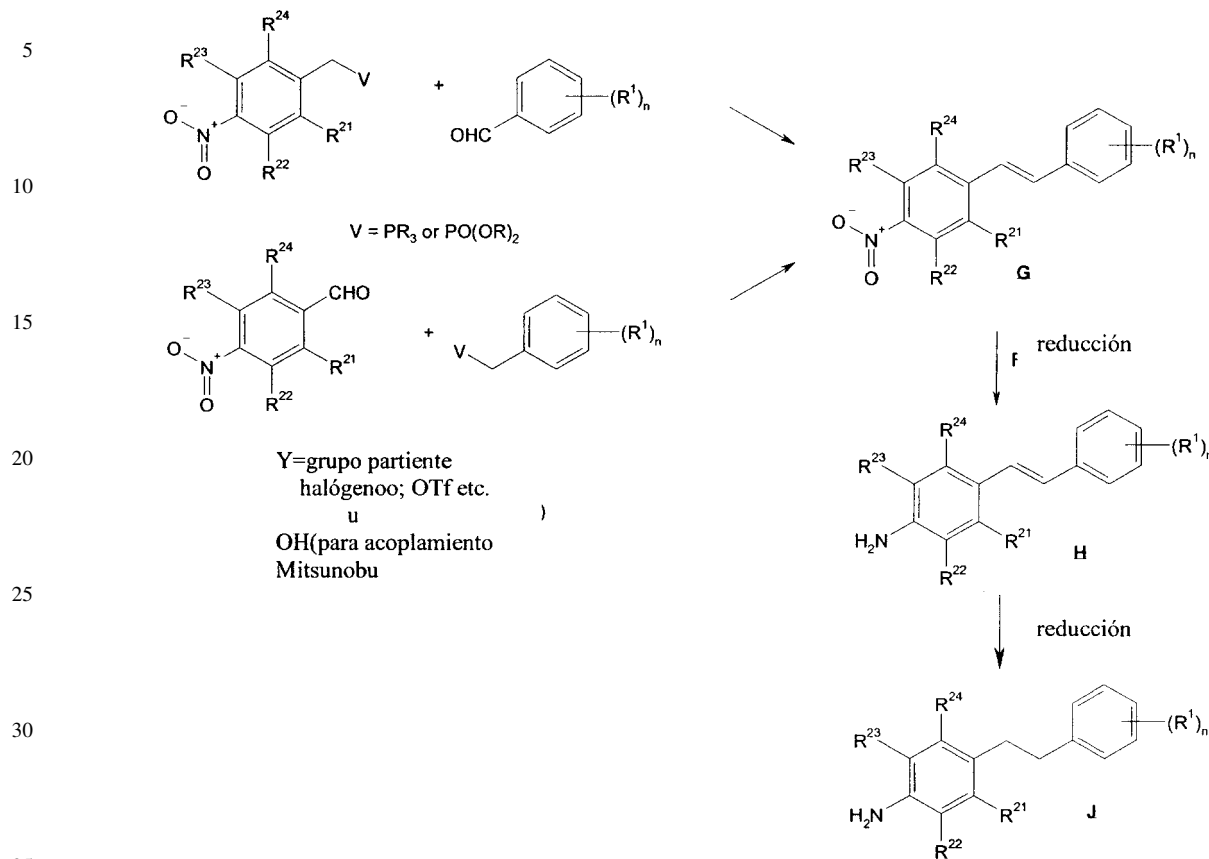


De nuevo, pueden prepararse compuestos con uniones éter y tioéter mediante secuencias de reacción similares, invirtiendo modelos de sustituyentes sobre los grupos aromáticos.

Una posibilidad para preparar compuestos I en los que X es  $-CH_2-CH_2-$  ó  $-CH=CH-$  se muestra en el esquema 4. Las reacciones Wittig o Wittig-Horner entre fosforiluros y aldehidos aromáticos en condiciones estándar conducen a los derivados de estireno G. Estos compuestos intermedios pueden reducirse a compuestos intermedios H ó J. Habitualmente la reducción de G mediante condiciones tipo Bechamp conduce a compuestos H, los cuales pueden a continuación reducirse a compuestos J mediante hidrogenación catalítica. Empleando condiciones de hidrogenación más severas, los compuestos G pueden reducirse en un paso para dar el compuesto J. Los compuestos H ó J se procesan a continuación por los métodos descritos en el esquema 1 para suministrar los productos finales I. Otro método para preparar compuestos del tipo G implica la nitración de derivados del estireno.

# ES 2 324 214 T3

Esquema 4



Los compuestos de fórmula I son, como ya se ha mencionado más arriba, inhibidores de la monoamino oxidasa B, y pueden ser empleados para el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales los inhibidores de la MAO-B pueden ser beneficiosos. Estas incluyen los trastornos neurológicos graves y crónicos, trastornos de la cognición y déficits de memoria. Los trastornos neurológicos tratables son por ejemplo los procesos degenerativos traumáticos o crónicos del sistema nervioso, como p. ej., la enfermedad de Alzheimer, otros tipos de demencia, deterioro cognitivo mínimo o enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen enfermedades psiquiátricas como p. ej., la depresión, ansiedad, ataque de pánico, fobia social, esquizofrenia, trastornos de la comida y metabólicos tales como la obesidad así como también la prevención y tratamiento de los síndromes de abstinencia inducidos por el abuso del alcohol, nicotina y otras drogas adictivas. Otras indicaciones tratables pueden ser el síndrome de deficiencia de recompensa (G. M. Sullivan, solicitud de patente internacional n° WO 01/34172 A2), neuropatía periférica causada por la quimioterapia del cáncer (G. Bobotas, solicitud de patente internacional n° WO 97/33572 A1), ó el tratamiento de la esclerosis múltiple (R.Y. Harris, solicitud de patente internacional n°. WO 96/40095 A1) y otras enfermedades neuroinflamatorias.

Los compuestos de fórmula I son especialmente útiles para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

La actividad farmacológica de los compuestos se ensayó empleando el siguiente método:

Los ADNc que codifican las MAO-A y MAO-B fueron transfectados transitoriamente en células EBNA empleando el procedimiento descrito por E.-J. Schlaeger y K. Christensen (Transient Gene Expression in Mammalian Cells Grown in Serum-free Suspension Culture; Cytotechnology ("Expresión génica transitoria en el crecimiento de células de mamíferos en cultivo de suspensión exento de suero"), 15: 1-13, 1998). Después de la transfección, las células se homogeneizaron por medio de un homogeneizador Politron en 20 mM de tampón Tris HCl, pH 8,0, conteniendo 0,5 mM de EGTA y 0,5 mM de fluoruro de pentilmetansulfonilo. Se obtuvieron membranas celulares por centrifugación a 45.000 x g y después de dos pasos de lavado, con 20 mM de tampon de Tris HCl, pH 8,0 conteniendo 0,5 mM de EGTA, las membranas fueron eventualmente resuspendidas en el tampón más arriba mencionado y se guardaron alícuotas a -80°C hasta su empleo.

La actividad enzimática de las MAO-A y MAO-B se ensayó en placas de 96 pocillos empleando un ensayo espectrofotométrico adaptado del método descrito por M. Zhou and N. Panchuk-Voloshina ("A One-Step Fluorometric

## ES 2 324 214 T3

Method for the Continuous Measurement of Monoamine Oxidase Activity, Analytical Biochemistry”) (Un método fluorométrico de un paso para la medición continua de la actividad de la monoamino oxidasa, Bioquímica Analítica, 253: 169-174, 1997). En resumen, los alícuotas de membrana se incubaron en tampón 0,1 M de fosfato de potasio, pH 7,4 durante 30 minutos a 37°C con o sin varias concentraciones de los compuestos. Después de este período, dió principio la reacción enzimática mediante la adición del sustrato triamina de MAO juntamente con 1 U/ml de peroxidasa de rábano salvaje (Roche Biochemicals) y 80  $\mu$ M de N-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina (Amplex Red, Molecular Probes) (“Rojo Amplex. Sondas moleculares”). Las muestras fueron además incubadas durante 30 minutos a 37°C en un volumen final de 200  $\mu$ l y a continuación, se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 570 nm empleando un lector SpectraMax de placas (Molecular Devices) (“Aparatos moleculares”). La absorbancia de fondo (no específica) se determinó en presencia de 10  $\mu$ M de clorgilina para la MAO-A ó 10  $\mu$ M de L-deprenil para la MAO-B.

Los valores  $IC_{50}$  se determinaron a partir de las curvas de inhibición obtenidas empleando nueve concentraciones de inhibidor por duplicado, suministrando datos a una ecuación logística de cuatro parámetros empleando un programa de ordenador.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores específicos de la MAO-B. Los valores de  $IC_{50}$  de los compuestos preferidos de fórmula I medidos en el ensayo descrito más arriba, están en el margen de 1000 nM o menos, típicamente 100 nM o menos, e idealmente 50 nM o menos.

En la tabla que sigue se describen algunos valores de  $IC_{50}$  (nM) de compuestos preferidos.

<b>Ejemplo No.</b>	<b><math>IC_{50}</math> (nM)</b>	<b>Ejemplo No.</b>	<b><math>IC_{50}</math> (nM)</b>
1	11	39	5
2	7.9	40	15
3	10.9	41	13
6	13	44	9
8	9.6	47	14
9	7.2	48	19
10	11.2	49	10
11	7.5	50	6
14	9	56	10
25	11	57	18
27	11	66 <sup>1)</sup>	16
28	8	70	11
29	8	72	7
34	18	75	13
38	16	76	16

<sup>1)</sup> fuera del alcance del presente invento

## ES 2 324 214 T3

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p. ej., en forma de supositorios, o parenteralmente p. ej., en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con soportes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Como tales soportes pueden emplearse por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Soportes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa no se requieren habitualmente soportes sin embargo, en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo, el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Coadyuvantes como p. ej., los alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares pueden emplearse para soluciones de inyecciones acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como regla general no es necesario. Soportes adecuados para supositorios son por ejemplo los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención en cuanto es un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, el cual comprende la aportación de uno o más compuestos de fórmula I, y si se desea una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica, conjuntamente con uno o más soportes terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto a los requerimientos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral es entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día, siendo la preferida para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un adulto humano con un peso de 70 kg está por lo tanto entre 0,6-1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se facilitan como ilustración de la invención. No deben ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

### Ejemplo 1

40 *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)fenil] malonámico*

#### a) 1-(3-fluorbenciloxi)-4-nitro-benceno

Una mezcla de 5,04 g (40 mmoles) de 3-fluorbencil alcohol y 1,29 g (4 mmoles) de tris-(dioxo-3,6-heptil)amina, se trata con 2,47 g (44 mmoles) de hidróxido de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añaden lentamente 5,55 g (44 mmoles) de 4-fluornitrobenzoceno a través de un embudo de goteo. La mezcla se mantiene durante 45 minutos a 80°C, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con aproximadamente 75 ml de agua. La extracción con acetato de etilo y lavado con ácido clorhídrico acuoso 2M da una fase orgánica de color amarillento, que se seca y se evapora. El residuo se recristaliza con metanol para dar 6,07 g (61%) del compuesto del título. Cristales de color amarillo, p.f. 104-105°C.

#### b) 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

3 g (12,1 mmoles) de 1-(3-fluorbenciloxi)-4-nitro-benceno se disuelven en 125 ml de metanol. Se añaden 150 mg de Pt 5% sobre carbón vegetal, y la hidrogenación tiene lugar a presión normal durante aproximadamente 17 horas. El catalizador se filtra y la solución se evapora para dar 2,51 g (95%) del material crudo de color parduzco. EM: m/e = 218,4 (M<sup>+</sup> + H).

#### c) *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)fenil]-malonámico*

Una solución de 242 mg (1,77 mmoles) del éster metílico del ácido clorocarbonilacético en 2 ml de dicloroetano se añade gota a gota a una solución enfriada con hielo de 350 mg (1,61 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina en 7 ml de piridina. La mezcla se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica. La cromatografía (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1:1) da 99 mg (19%) del compuesto del título. Sólido de color amarillento. EM: m/e = 418,1 (M<sup>+</sup> + H).

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 2

#### *Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-amida*

5 Una solución de 126 mg (1 mmol) del ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropan-carboxílico y de 212 mg (1 mmol) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (preparado como en el ejemplo 1b) en 10 ml de diclorometano se enfría a 0°C y se trata con 206 mg (1,1 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDCI). La mezcla se agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, se evapora y se acidifica con ácido cítrico diluido. La extracción con acetato de etilo y recristalización con metanol da 178 mg (56%) del compuesto del título. Sólido de color amarillento; EM: m/e = 329,3 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 3

#### *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]malonamida*

15 99 mg (0,31 mmoles) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico (ejemplo 1), se disuelven en una mezcla de 0,5 ml de tetrahidrofurano y 1,0 ml de hidróxido de amonio acuoso (25%). El recipiente de reacción se tapa y se mantiene a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfría, se evapora a sequedad y se diluye con agua. La filtración proporciona 48 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 303,2 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 4

#### *2-ciano-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida*

25 El compuesto del título se preparó por analogía al ejemplo 2, a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (preparada como en el ejemplo 1b) y ácido cianoacético. Rendimiento después de la recristalización con metanol: 50%. Cristales incoloros con p.f. = 164-166°C.

### Ejemplo 5

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonámico*

35 El compuesto del título se preparó por analogía al ejemplo 2, a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (preparada como en el ejemplo 1b) y éster monometílico del ácido 2-metil-malónico (Nader y col., *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1196). Rendimiento después de la cromatografía flash con diclorometano/metanol 98:2: 40%. Sólido incoloro. P.f. = 119°C.

### Ejemplo 6

#### *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida*

45 El compuesto del título se preparó por analogía al ejemplo 3, a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonámico e hidróxido de amonio. Sólido incoloro. P.f. = 206°C.

### Ejemplo 7

#### *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonamida*

##### 55 a) *éster etílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonámico*

60 El compuesto del título se preparó por analogía con el ejemplo 2, a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster monoetílico del ácido 2,2-dimetil-malónico (Holmes y col., *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2353). Rendimiento después de la cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo 7:3: 79%. Aceite incoloro. EM: m/e = 359 (M<sup>+</sup>).

##### b) *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonamida*

65 El compuesto del título se prepara por analogía al ejemplo 3 a partir del éster etílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonámico e hidróxido de amonio. Sólido incoloro. EM: m/e = 331,4 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 8

#### *Éster metílico del ácido N-[3-Fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

##### 5 a) *3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenzono*

Una mezcla de 10,0 g (64 mmoles) de 2-fluor-4-nitrofenol, 13,24 g (70 mmoles) de bromuro de 3-fluorbenzilo y 17,6 g (127 mmoles) de carbonato de potasio en 200 ml de metil-etilcetona se calientan durante la noche a 80°. Se añade agua y el producto se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora. La recristalización con éter dietílico/hexano proporciona 12,68 g (75%) de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 265,1 (M<sup>+</sup>).

##### b) *3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina*

15 12,68 g (47,8 mmoles) de 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenzono en 150 ml de acetato de etilo se tratan con 1,27 g de platino al 5% sobre carbón vegetal y se hidrogenan durante 6 horas a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y la solución se evapora para dar 11,03 g (98%) de un aceite de color pardo oscuro. EM: m/e = 235,1 (M<sup>+</sup>).

##### 20 c) *Éster metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 65%. Sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 336,2 (M<sup>+</sup>+H).

### 25 Ejemplo 9

#### *N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida*

30 El compuesto del título se prepara por analogía al ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 321,2 (M<sup>+</sup>+H).

### 35 Ejemplo 10

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

##### a) *4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenzono*

40 El compuesto del título se prepara por analogía con el 1-(3-fluorbenziloxi)-4-nitro-benzono, a partir del 4-fluor nitrobenzono y el 4-fluor benzil alcohol. Rendimiento: 86% de un sólido de color amarillo pálido. P.f. = 124-126°.

##### b) *4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina*

45 Preparado por analogía con la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina, por hidrogenación del 4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenzono. Rendimiento: 100% de un sólido de color rojo claro. EM: m/e = 218,2 (M<sup>+</sup>+H).

##### c) *Éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

50 El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 75%. Sólido incoloro. EM: m/e = 318,2 (M<sup>+</sup>+H).

### 55 Ejemplo 11

#### *N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida*

60 El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento: 80%. Sólido incoloro. EM: m/e = 303,2 (M<sup>+</sup>+H).

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 12

*N-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonámico éster metílico del ácido*

5 a) *4-(4-trifluorometil-benciloxi)-nitrobenzeno*

Preparado por analogía con el 1-(3-fluorbenciloxi)-4-nitro-benceno, a partir del 4-fluor nitrobenzeno y el 4-trifluorometil bencil alcohol. Rendimiento después de la cristalización con metanol: 82% de un sólido de color parduzco. P.f.= 80,5-81,5°C.

10

b) *4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilamina*

Preparado por analogía con la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina, por hidrogenación del 4-(4-trifluorometil-benciloxi)-nitrobenzeno. Rendimiento: 98% de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 268,3 (M<sup>+</sup>+H).

15

c) *Éster metílico del ácido N-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonámico*

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 71%. Sólido incoloro. EM: m/e = 368,1 (M<sup>+</sup>+H).

20

### Ejemplo 13

25 *N-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonamida*

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 65%. Sólido incoloro. EM: m/e = 353,1 (M<sup>+</sup>+H).

30

### Ejemplo 14

35 *Éster metílico del ácido N-[2-Fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

a) *2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenzeno*

Preparado por analogía con el 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenzeno, a partir del 3-fluor-4-nitrofenol y el bromuro de 3-fluorbencilo. Rendimiento después de recristalización con éter dietílico/hexano: 100% de un sólido de color blanco. EM: m/e = 265,0 (M<sup>+</sup>).

40

b) *2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina*

Se preparó el compuesto del título por analogía con la 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina por hidrogenación del 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenzeno. Rendimiento: 98% de un aceite de color pardo oscuro. EM: m/e = 235,0 (M<sup>+</sup>).

45

c) *Éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

Se preparó el compuesto del título por analogía con el compuesto 1 a partir de la 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 47%. Sólido de color parduzco. EM: m/e = 336,1 (M<sup>+</sup>+H).

50

55 Ejemplo 15

*N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida*

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 87%. Sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 321,3 (M<sup>+</sup>+H).

60

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 16

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonámico*

##### 5 a) *1-nitro-4-(3-fluor-fenoximetil)-benceno*

Se trata una solución de 2,0 g (13 mmoles) de 4-nitrobencil alcohol y 3,60 g (13,7 mmoles) de trifetilfosfina in 30 ml de tetrahidrofurano con 1,54 g (13,7 mmoles) de 3-fluorfenol. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden lentamente 2,39 g (13,7 mmoles) de dietil-aza-dicarboxilato. Se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora el tetrahidrofurano, se tritura el residuo oleoso con dietiléter, se filtra y se concentra. La cromatografía (silica gel, acetato de etilo/hexano 1:9) proporciona 2,52 g (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 247,1 (M<sup>+</sup>+H).

##### 15 b) *4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina*

1,0 g (4 mmoles) de 1-nitro-4-(3-fluor-fenoximetil)-benceno en 40 ml de metanol se trata con 0,25 g de platino al 5% sobre carbón vegetal y se hidrogena durante 1 hora a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se filtra y la solución se evapora obteniéndose 0,98 g del compuesto del título crudo en forma de un aceite de color amarillo. EM: m/e = 218,3 (M<sup>+</sup>+H).

##### 20 c) *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonámico*

211 mg (1 mmoles) de la 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina cruda se disuelven en 5 ml de diclorometano. Se añaden 110 mg (1,1 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y a continuación se añaden gota a gota 132 mg (1 mmoles) de cloruro de metil malonilo. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos más en el baño de hielo y a continuación 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua, se acidifica con ácido cítrico y se extrae 3 veces con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora. La cromatografía (silica gel, acetato de etilo/hexano 1:1) proporciona 98 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: m/e = 318,2 (M<sup>+</sup>+H).

30

### Ejemplo 17

#### 35 *N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonamida*

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 37%. Sólido incoloro. EM: m/e = 303,2 (M<sup>+</sup>+H).

### 40 Ejemplo 18

#### *Amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-amida*

45 El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 2 a partir de la 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina y el ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropan-carboxílico. Rendimiento = 42%. Sólido incoloro. EM: m/e = 329,3 (M<sup>+</sup>+H).

### 50 Ejemplo 19

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metoxi-malonámico*

55 El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 2 a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el éster monometílico del ácido 2-metoxi-malónico (Swan y col.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 1985; 1757-1766). Rendimiento = 41%. Sólido incoloro. EM: m/e = 348,2 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 20

#### 60 *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenil]-malonámico*

##### a) *4-(3-fluor-benciloxi)-1-nitro-2-trifluormetil-benceno*

65 Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitro-3-(trifluormetil)-fenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Rendimiento = 85%. Sólido de color amarillento. EM (ISP): m/e = 333,2 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>).

## ES 2 324 214 T3

### b) 4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 4-(3-fluor-benciloxi)-1-nitro-2-trifluormetil-benceno. Rendimiento = 93%. Aceite de color amarillo pálido. EM: m/e = 286,1 (M<sup>+</sup>+H).

### c) Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenil]-malonámico

0,515 g (1,8 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenilamina se disuelven en 20 ml de acetato de etilo. Se añaden 0,38 g (4,51 mmoles) de bicarbonato de sodio y la mezcla se enfría en el baño de hielo. Se añaden lentamente 0,27 g (2,0 mmoles) de cloruro de metil malonilo, disueltos en 5 ml de acetato de etilo durante un período de aproximadamente 15 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 2M, se separa la capa orgánica y se seca con sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente da un sólido de color amarillo pálido el cual se recristaliza con metanol. Sólido incoloro. Rendimiento = 58%. EM: m/e = 386,1 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 21

### N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

#### a) 1,4-difluor-2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 1a) a partir del 2,4,5-trifluornitrobenzoceno y el 3-fluor-bencil alcohol. Sólido incoloro. Rendimiento = 55%. EM: m/e = 283,1 (M<sup>+</sup>).

#### b) 2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1,4-difluor-2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benceno. Rendimiento = 96%. Sólido de color pardo. EM: m/e = 253,2 (M<sup>+</sup>).

### c) Éster metílico del ácido N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color grisáceo = 73%. EM: m/e = 354,1 (M<sup>+</sup>+H).

### d) N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[2,5-difluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 56%. Sólido incoloro. EM: m/e = 339,3 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 22

### Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-metil-malonámico

#### a) [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-metil-amina

0,855 g (8,4 mmoles) de anhídrido acético se enfrían a 0° y se la añaden gota a gota 0,475 g (10,3 mmoles) de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta a continuación a 55° durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la muestra con 0,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añade gota a gota una solución de 0,7 g (3,2 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina en 2 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agita durante 3 horas. La evaporación deja un sólido que se disuelve de nuevo en 2 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°. Se añaden lentamente 0,64 g (8,1 mmoles) del complejo boro - sulfuro de metilo con agitación y enfriamiento. La mezcla se agita durante 1 hora a 0° y 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de 5 ml de metanol, se continúa agitando durante 1 hora. La mezcla se trata con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M y se agita durante la noche. Se eliminan los disolventes orgánicos al vacío y la fase acuosa se ajusta a pH = 10 mediante la adición de carbonato de potasio. La extracción con éter dietílico, secado y evaporación proporciona 0,57 g (76%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 232,2 (M<sup>+</sup>+H).

#### b) Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-metil-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-metil-amina y el cloruro de metil malonilo. Aceite de color amarillento. Rendimiento = 70%. EM: m/e = 332,3 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 23

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenil]-malonámico*

##### 5 a) *1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil)metil-benceno*

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrotiofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 54%.

##### 10 b) *4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenilamina*

1,75 g (6,7 mmoles) de 1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil-metil)-benceno y 5,55 g (100 mmoles) de polvo de hierro, se suspenden en 35 ml de agua y 0,2 ml de ácido acético. La mezcla se calienta por la noche a 90°, a continuación se enfría y se trata con solución saturada de carbonato de sodio. Se filtra la solución, se lava el sólido varias veces con acetato de etilo y la fase acuosa se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan y se evaporan para dar 1,18 g (76%) de un sólido ceroso de color amarillento. EM: m/e = 234,3 (M<sup>+</sup>+H).

##### c) *Éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benzilsulfanil)-fenil]-malonámico*

20 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 64%. EM: m/e = 334,2 (M<sup>+</sup>+H).

### 25 Ejemplo 24

#### *N-[4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenil]-malonamida*

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 47%. Sólido incoloro. EM: m/e = 319,3 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 25

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

##### 35 a) *2,4-difluor-1-(4-nitro-fenoximetil)-benceno*

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2,4-difluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 86%. EM: m/e = 265,1 (M<sup>+</sup>).

##### 40 b) *4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenilamina*

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 2,4-difluor-1-(4-nitro-fenoximetil)-benceno. Rendimiento = 99%. Sólido de color pardo. EM: m/e = 235,1 (M<sup>+</sup>).

##### 45 c) *Éster metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 336,2 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 26

#### *Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

##### 55 a) *1-fluor-2-(4-nitrofenoxi)-metil-benceno*

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 74%. EM: m/e = 247,1 (M<sup>+</sup>).

##### 60 b) *4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina*

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-fluor-2-(4-nitrofenoxi)-metil-benceno. Rendimiento = 99%. Aceite de color pardo. EM: m/e = 217,2 (M<sup>+</sup>).

65

## ES 2 324 214 T3

### c) Éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 70%. EM: m/e = 318,2 (M<sup>+</sup>+H).

5

### Ejemplo 27

### Éster metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

10

#### a) 1,2,4-trifluor-5-(4-nitro-fenoximetil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitrofenol y el bromuro de 2,4,5-trifluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 92%. EM: m/e = 283,0 (M<sup>+</sup>).

15

#### b) 4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1,2,4-trifluor-5-(4-nitro-fenoximetil)-benceno. Rendimiento = 97%. Sólido de color rojo pálido. EM: m/e = 254,1 (M<sup>+</sup>+H).

20

### c) Ester metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 91%. EM: m/e = 352,2 (M<sup>+</sup>-H).

25

### Ejemplo 28

### N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

30

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 49%. Sólido incoloro. EM: m/e = 321,1 (M<sup>+</sup>+H).

### 35 Ejemplo 29

### N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 52%. Sólido incoloro. EM: m/e = 339,2 (M<sup>+</sup>+H).

40

### Ejemplo 30

### N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

45

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 30%. Sólido incoloro. EM: m/e = 303,2 (M<sup>+</sup>+H).

50

### Ejemplo 31

### N-[4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenil]-malonamida

55

#### a) 1-fluor-3-(1-(4-nitrofenoxi)-etil)-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 16a) a partir del 1-(3-fluor-fenil)-etanol (Balasubramanian y col., Synt. Commun., 1994, 24 (8), 1049) y 4-nitrofenol. Aceite de color amarillo. Rendimiento = 77%. EM: m/e = 261,2 (M<sup>+</sup>).

60

#### b) 4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenilamina

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación de 1-fluor-3-(1-(4-nitrofenoxi)-etil)-benceno. Rendimiento = 95%. Aceite de color amarillento. EM: m/e = 232,2 (M<sup>+</sup>+H).

65

### c) Ester metílico del ácido N-[4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de 4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 30%. EM: m/e = 332,4 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 324 214 T3

### d) *N*-{4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido *N*-{4-[1-(3-fluor-fenil)-etoxi]-fenil}-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 55%. Sólido incoloro. EM: m/e = 317,3 (M<sup>+</sup>+H).

5

### Ejemplo 32

#### *Ester metílico del ácido N-(4-Benciloxi-fenil)-malonámico*

10

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-benciloxianilina y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 62%. EM: m/e = 300,2 (M<sup>+</sup>+H).

### 15 Ejemplo 33

#### *N-(4-Benciloxi-fenil)-malonamida*

20

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido *N*-(4-benciloxi-fenil)-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 85%. Sólido incoloro. EM: m/e = 285,1 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 34

25

#### *N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida*

##### a) *N-(4-Hidroxi-fenil)-malonamida*

30

Se trata una suspensión de 6,0 g (18,5 mmoles) de *N*-(4-benciloxi-fenil)-malonamida en 150 ml de metanol con 0,8 g de paladio 5% sobre carbón vegetal. La hidrogenación se efectúa a temperatura ambiente y presión normal durante la noche. La mezcla de reacción se calienta a continuación a reflujo y se filtra en caliente. El enfriamiento del filtrado proporciona 3,56 g (99%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: m/e = 285,1 (M<sup>+</sup>+H).

##### b) *N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida*

35

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir de la *N*-(4-hidroxi-fenil)-malonamida y el bromuro de 4-cloro-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 18%. EM: m/e = 319,1 (M<sup>+</sup>+H).

### 40 Ejemplo 35

#### *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-hidrazinocarbonil-acetamida*

45

Una suspensión de 0,35 g (1,1 mmoles) del éster metílico del ácido *N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico en 7 ml de metanol se trata con 83 mg (1,7 mmoles) de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, a continuación se añade otra porción de 300 mg (6 mmoles) de hidrato de hidrazina y se continúa el reflujo durante otras 8 horas. Se enfría la mezcla y se mantiene en el frigorífico durante la noche. Se separa el precipitado por filtración y se recrystaliza con metanol obteniéndose 0,043 g (12%) de agujas incoloras sucias. EM: m/e = 318,3 (M<sup>+</sup>+H).

50

### Ejemplo 36

#### *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N'-hidroxi-malonamida*

55

Se prepara una solución de metilato de sodio disolviendo 0,23 g (10 mmoles) de sodio en 10 ml de metanol. Esta solución se enfría a 0° y se añaden 0,25 g (5 mmoles) de hidrocloreto de hidroxilamina, seguidos de 0,317 g (1 mmol) del éster metílico del ácido *N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico. Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con 25 ml de agua y se acidifica a pH = 3 mediante la adición de ácido cítrico. Se filtra el precipitado y se recrystaliza con acetato de etilo, dando 0,123 g (39%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 319,3 (M<sup>+</sup>+H).

60

### Ejemplo 37

65

#### *Ester dimetílico del ácido 2-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-malónico*

0,15 g (0,47 mmoles) del éster metílico del ácido *N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico se disuelven en 7 ml de tetrahidrofurano y se enfrían a 0°. Se añaden 38 mg (1 mmol) de hidruro de sodio (55 a 65% en aceite) y la mezcla

## ES 2 324 214 T3

se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar de nuevo a 0° se añade lentamente con una jeringa una solución de 56 mg (0,6 mmoles) de cloroformiato de metilo en 0,5 ml de tetrahidrofurano. La solución de color amarillento se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata aproximadamente con 40 ml de agua, se acidifica a pH = 3 mediante la adición de ácido cítrico y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío obteniéndose 212 mg de una goma de color amarillo. La cromatografía (silica gel, acetato de etilo/ciclohexano 1:1) proporciona 62 mg (35%) de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 376,3 (M<sup>+</sup>+H).

### 10 Ejemplo 38

*N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida

a) 3-(3-fluor-benciloxi)-fenol

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir de resorcinol y bromuro de 3-fluor-bencilo. Aceite incoloro. Rendimiento = 7%. EM: m/e = 218,1 (M<sup>+</sup>).

b) 5-(3-fluor-benciloxi)-2-nitro-fenol

1,0 g (5 mmoles) de 3-(3-fluor-benciloxi)-fenol se disuelve en 10 ml de ácido acético y se enfría a 10°. Se disuelven 0,44 g (5 mmoles) de ácido nítrico 65% en 10 ml de ácido acético y se añaden lentamente a la solución previa. La mezcla coloreada se agita durante 15 minutos a 10° y durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de agua y el producto se extrae 3 veces con acetato de etilo. La cromatografía (silica gel, diclorometano/metanol 98:2) proporciona 0,38 g (32%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 262,1 (M<sup>+</sup> -H).

c) 2-Amino-5-(3-fluor-benciloxi)-fenol

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 5-(3-fluor-benciloxi)-2-nitro-fenol. Rendimiento = 95%. Sólido de color grisoso. EM: m/e = 234,3 (M<sup>+</sup>+H).

d) Ester metílico del ácido *N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonámico

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir del 2-amino-5-(3-fluor-benciloxi)-fenol y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 90%. EM: m/e = 334,3 (M<sup>+</sup>+H).

e) *N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido *N*-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento = 23%. Sólido incoloro. EM: m/e = 319,4 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 39

Ester metílico del ácido *N*-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico

a) 1-(2-fluor-4-yodo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol

Una solución de 2-fluor-4-yodoanilina (25,3 g, 107 mmoles), acetnilacetona (14,9 g, 131 mmoles) y ácido para-toluensulfónico (203 mg, 1 mmol) en tolueno anhidro, se calentó a reflujo durante 1 hora con un purgador Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre bicarbonato de sodio (saturado). Se separó la capa orgánica, se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y a continuación se hirvió con carbón vegetal. La filtración para eliminar el carbón vegetal seguida por una evaporación, proporcionó el compuesto del título (33,2 g, 98%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 315,1 (M<sup>+</sup>+H).

b) 1-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol

Una solución de 1-(2-fluor-4-yodo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (33,18 g, 105 mmoles), 4-fluorbencilalcohol (26,6 g, 211 mmoles), carbonato de cesio (68,6 g, 211 mmoles), yoduro cuproso (2,0 g, 11 mmoles) y 1,10-fenantrolina (3,8 g, 21 mmoles) en tolueno (52 ml) se calentó a 100°C en un autoclave durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se vertió en hidróxido de sodio (1N). La mezcla resultante se extrajo con tolueno y los extractos orgánicos se lavaron con sal muera, se secaron y se evaporaron. El residuo se trituró con hexano hirviendo obteniéndose el compuesto del título (24,7 g, 75%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 314,1 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 324 214 T3

### c) *Hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1)*

Una solución del 1-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol (23,7 g, 76 mmoles), hidróxido de potasio (8,5 g, 151 mmoles), hidroxilamina HCl (62,5 g, 899 mmoles) en agua (125 ml) y propan-2-ol (250 ml) se calentó a 100°C durante 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera, se secaron, y la solución resultante se diluyó con HCl en éter dietílico. El precipitado resultante se separó a continuación por filtración obteniéndose el compuesto del título (15,2 g, 74%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 236,0 (M<sup>+</sup>-Cl).

### d) *Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir del hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1). Sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 95%. EM: m/e = 236,2 (M<sup>+</sup>+H).

Alternativamente el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) puede prepararse como sigue.

### e) *2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno*

Una solución de 3-fluor-4-nitrofenol (5,0 g, 32 mmoles) y bromuro de 4-fluorbencilo (6,3 g, 33 mmoles) en acetona (50 mL) conteniendo carbonato de potasio (5,3 g, 38 mmol), se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la mezcla y se evaporó obteniéndose el compuesto del título (7,3 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 265,1 (M<sup>+</sup>+H).

### f) *Hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1)*

Una solución de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno (7,3 g, 27 mmoles) en acetato de etilo (160 ml) se hidrogenó en presencia de Pt/C (5%, 1,1 g) a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, se filtró la mezcla y se añadió HCl disuelto en éter dietílico. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (7,3 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 236,2 (M<sup>+</sup>-Cl).

## Ejemplo 40

### 35 *N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida*

Una solución del éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico (150 mg, 0,45 mmoles) e hidróxido de amonio (2,0 ml) en THF (1,0 ml) en un tubo sellado, se calentó a 55°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó y el compuesto del título (60 mg, 42%) se purificó por trituración con éter dietílico. EM: m/e = 321,2 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 41

### 45 *Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico*

#### a) *4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-nitrobenceno*

Como se ha descrito para el ejemplo 39e, el 3-fluor-4-nitrofenol (5 g, 32 mmoles) se convierte en el compuesto del título (12,2 g, 99%) [empleando el bromuro de 3,5-bis(trifluormetil)bencilo (10,3 g, 33 mmoles) en lugar del bromuro de 4-fluorbencilo] el cual se obtiene en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 383,0 (M<sup>+</sup>).

#### b) *Hidrocloreuro de 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1)*

Como se ha descrito para el ejemplo 39f, el 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-nitrobenceno (12,2 g, 32 mmoles) se convierte en el compuesto del título (8,3 g, 66%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color rosa pálido. EM: m/e = 388,2 (M<sup>+</sup>-H).

#### c) *Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico*

Como se ha descrito para el ejemplo 39d, el hidrocloreuro de 4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1) (500 mg, 1 mmol) se convierte en el compuesto del título (590 mg, 92%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco sucio. EM: m/e = 454,2 (M<sup>+</sup>+H).

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 42

#### *N-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonamida*

5 Como se ha descrito para el ejemplo 40, el éster metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico (250 mg, 0,56 mmoles) se convierte en el compuesto del título (84 mg, 35%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con DCM:MeOH (9:1). EM: m/e = 439,2 (M<sup>+</sup>+H).

10

### Ejemplo 43

#### *Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonámico*

15 a) *2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-nitrobenzono*

Como se ha descrito para el ejemplo 39e, el 3-fluor-4-nitrofenol (5 g, 32 mmol) se convierte en el compuesto del título (9,9 g, 99%) [empleando el bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo (8,0 g, 33 mmol) en lugar del bromuro de 4-fluorbencilo] el cual se obtiene en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 315,0 (M<sup>+</sup>).

20

b) *Hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilamina (1:1)*

Como se ha descrito para el ejemplo 39f, el 2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-nitrobenzono (4,9 g, 15 mmoles) se convierte en el compuesto del título (3,0 g, 60%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color gris.

25

c) *Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonámico*

Como se ha descrito para el ejemplo 39d, el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilamina (1:1) (500 mg, 1 mmol) se convierte en el compuesto del título (700 mg, 98%), el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco sucio. EM: m/e = 386,2 (M<sup>+</sup>+H).

30

### Ejemplo 44

35 *N-[2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonamida*

Como se describe para el ejemplo 40, el éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-malonámico (250 mg, 0,65 mmoles) se convierte en el compuesto del título (94 mg, 39%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco después de la purificación mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con DCM:MeOH (9:1). EM: m/e = 371,2 (M<sup>+</sup>+H).

40

### Ejemplo 45

45 *Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonámico*

a) *1-(3-fluor-benciloxi)-2-metoxi-4-nitro-benzono*

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitroguayacol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Aceite incoloro. Rendimiento = 74%. EM: m/e = 277,1 (M<sup>+</sup>).

50

b) *4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenilamina*

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-(3-fluor-benciloxi)-2-metoxi-4-nitro-benzono. Se empleó la mezcla de reacción cruda sin purificación en el próximo paso.

55

c) *Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonámico*

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 89%. EM: m/e = 348,2 (M<sup>+</sup>+H).

60

### Ejemplo 46

65 *N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonamida*

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metoxi-fenil]-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 71%. Sólido incoloro. EM: m/e = 333,0 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 47

*Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico*

5 a) *1-(3-fluor-benciloxi)-2-metil-4-nitro-benceno*

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 2-metil-4-nitrofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Aceite incoloro. Rendimiento = 62%. EM: m/e = 261,1 (M<sup>+</sup>).

10 b) *4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenilamina*

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 1-(3-fluor-benciloxi)-2-metil-4-nitro-benceno. Se empleó la mezcla de reacción cruda sin purificación en el próximo paso.

15 c) *Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico*

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 98%. EM: m/e = 332,0 (M<sup>+</sup>+H).

20 Ejemplo 48

*N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida*

25 Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 60%. Sólido incoloro. EM: m/e = 317,0 (M<sup>+</sup>+H).

Ejemplo 49

30 *Ester metílico del ácido N-[3-Chloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

a) *2-cloro-1-(3-fluor-benciloxi)-4-nitro-benceno*

35 Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 2-cloro-4-nitrofenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 84%. EM: m/e = 281,0 (M<sup>+</sup>).

b) *3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina*

40 Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 2-cloro-1-(3-fluor-benciloxi)-4-nitro-benceno. La mezcla de reacción cruda se empleó en el próximo paso sin purificación.

c) *Ester metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

45 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 78%. EM: m/e = 352,1 (M<sup>+</sup>+H).

Ejemplo 50

50 *N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida*

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 100%. Sólido incoloro. EM: m/e = 337,1 (M<sup>+</sup>+H).

55

Ejemplo 51

*Amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida*

60

Una mezcla de hidrocloreto de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (272 mg, 1 mmol), 1-carboxiyclopro-pancarboxamida (129 mg, 1 mmol), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida (EDCI, 211 mg, 1,1 mmoles) y trietilamina (111 mg, 1,1 mmoles) en DCM (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo la mezcla con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron a continuación, y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título (130 mg, 38%) en forma de un sólido de color pardo claro después de purificación mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo:heptano (1:1 a 3:1). EM: m/e = 347,0 (M<sup>+</sup>+H).

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 52

#### *Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malonámico*

5 Una mezcla del éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico (335 mg, 1 mmol), hidruro de sodio (55%, 873 mg, 2 mmoles) y yodometano (213 mg, 1,5 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se vertió la mezcla sobre agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se extrajeron a continuación, se secaron y evaporaron obteniéndose el compuesto del título (83 mg, 23%) en forma de un sólido de color amarillo pálido después de purificación mediante cromatografía sobre sílica  
10 gel eluyendo con acetato de etilo:heptano (1:1 a 3:1). EM: m/e = 364,1 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 53

#### 15 *Ester etílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico*

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir del hidrocloreto de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) [empleando el cloruro de etil-malonilo en lugar del cloruro de metilmalonilo]. Sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 84%. EM: m/e = 350,3 (M<sup>+</sup>+H).

20

### Ejemplo 54

#### 25 *Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-formil-fenil]-malonámico*

##### a) *2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benzaldehido*

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehido y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 95%. EM: m/e = 275,1 (M<sup>+</sup>).

30

##### b) *5-Amino-2-(3-fluor-benciloxi)-benzaldehido*

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogenación del 2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benzaldehido. Se empleó la mezcla de reacción cruda sin purificación en el próximo paso.

35

##### c) *Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-formil-fenil]-malonámico*

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir del 5-amino-2-(3-fluor-benciloxi)-benzaldehido y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 3%. EM: m/e = 344,1 (M<sup>+</sup>-H).

40

### Ejemplo 55

#### 45 *2-etil-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida*

Se prepara una solución de etanolato de sodio por disolución de 46 mg (2 mmoles) de sodio en 5 ml de etanol. Se añaden 302 mg (1 mmol) de N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida, seguido de 343 mg (2 mmoles) de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2,5 horas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía (sílica gel; diclorometano/metanol) proporciona 45 mg (14%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 331,3 (M<sup>+</sup>+H).

50

### Ejemplo 56

#### 55 *Ester metílico del ácido N-[4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil]-malonámico*

##### a) *Éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico*

Se disuelven 10 g (46,3 mmoles) de bromuro de 4-nitrobenzilo y 10,03 g (60,3 mmoles) de fosfito de trietilo en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se mantiene a 155°C durante 1,5 horas, se diluye con 20 ml de agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se concentra obteniéndose 8,35 g (66%) del compuesto del título crudo. EM: m/e = 274,1 (M<sup>+</sup>+H).

60

##### b) *4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno*

65

Se añaden 2,63 g de hidruro de sodio a 50 ml de dimetil-formamida. La mezcla se enfría 0°C y se añaden en porciones 16 g (58,6 mmoles) de éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y a continuación se enfría a -10°. Se añade lentamente a la mezcla una solución de 6,09 g

## ES 2 324 214 T3

(50 mmoles) de 4-fluor-benzaldehído en 10 ml de dimetilformamida a  $-10^{\circ}$ . Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y a continuación se añaden 250 ml de agua con lo que se forma un precipitado que se filtra y recristaliza con etanol/agua 85:15 obteniéndose 10,81 g (91%) de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 243,1 ( $M^{+}$ ).

### 5 c) 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina

Una solución de 7,3 g (30 mmoles) de 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno en 250 ml de etanol se trata con 80 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25%. La mezcla se calienta a  $110^{\circ}\text{C}$  y se añaden 5 g (42 mmoles) de estaño en porciones. Después de agitar durante 3 horas a  $110^{\circ}\text{C}$  la suspensión se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza por adición de hidróxido de sodio acuoso y se extrae 3 veces con diclorometano. El secado con sulfato de magnesio y evaporación proporciona 5,46 g (85%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 214,2 ( $M^{+}+H$ ).

### d) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

15 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 97%. EM: m/e = 314,0 ( $M^{+}+H$ ).

### Ejemplo 57

### 20 N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 89%. Sólido incoloro. EM: m/e = 299,2 ( $M^{+}+H$ ).

25

### Ejemplo 58

### Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

30

### a) 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y el 3-fluor-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 82%. EM: m/e = 243,0 ( $M^{+}$ ).

35

### b) 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina

2,41 g (10 mmoles) de 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno se disuelven en 25 ml de acetato de etilo y se tratan con 240 mg de platino al 5% sobre carbón vegetal. Se efectúa la hidrogenación a temperatura ambiente y presión normal durante 4 horas. el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se cristaliza con éter dietílico/heptano obteniéndose 1,32 g (62%) de un sólido de color naranja. EM: m/e = 213,1 ( $M^{+}$ ).

40

### c) Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico

45 Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 313,9 ( $M^{+}+H$ ).

### Ejemplo 59

50

### N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 68%. Sólido incoloro. EM: m/e = 299,2 ( $M^{+}+H$ ).

55

### Ejemplo 60

### Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico

60

### a) 4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenilamina

Se disuelven 3,46 g de 4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina en 100 ml de tetrahidrofurano, se tratan con 350 mg de paladio 10% sobre carbón vegetal y se hidrogenan a temperatura ambiente y presión normal durante aproximadamente 4 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar 3,46 g (99%) de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 216,9 ( $M^{+}+H$ ).

65

## ES 2 324 214 T3

### b) *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico*

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 316,0 (M<sup>+</sup> +H).

5

### Ejemplo 61

#### *N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonamida*

10

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico y de amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 94%. Sólido incoloro. EM: m/e = 301,1 (M<sup>+</sup>+H).

### 15 Ejemplo 62

#### *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico*

##### a) *4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenilamina*

20

Preparado por analogía con el ejemplo 60b) por hidrogenación de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenilamina. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 100%. EM: m/e = 215,1 (M<sup>+</sup>).

##### b) *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenil}-malonámico*

25

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 95%. EM: m/e = 316,0 (M<sup>+</sup> +H).

### 30 Ejemplo 63

#### *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico*

##### a) *4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenilamina*

35

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y el 4-metoxi-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 69%. EM: m/e = 225,9 (M<sup>+</sup>).

##### b) *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico*

40

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 66%. EM: m/e = 326,1 (M<sup>+</sup> +H).

### 45 Ejemplo 64

#### *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonámico*

##### a) *4-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno*

50

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y del 4-cloro-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 95%. EM: m/e = 259,1 (M<sup>+</sup>).

##### b) *4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenilamina*

55

Una solución de 5,0 g (19,2 mmoles) de 4-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1-nitro-benceno en 100 ml de acetato de etilo se trata con 200 mg de platino 5% sobre carbón vegetal. La hidrogenación se efectúa a temperatura ambiente y presión normal durante la noche. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar 3,17 g (71%) de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 231,9 (M<sup>+</sup>+H).

60

##### c) *Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonámico*

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenilamina y cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 332,1 (M<sup>+</sup> +H).

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 65

#### *N*-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonamida

- 5 Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido *N*-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-malonámico y amoníaco 7M en metanol. Rendimiento = 65%. Sólido incoloro. EM: m/e = 317,1 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 66

- 10 (Fuera del alcance del presente invento)

#### *Hydrocloruro de 2-amino-N*-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamide (1:1)

- 15 a) *Ester terc-butílico del ácido* {[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico

Una mezcla de *hydrocloruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina* (1:1) (272 mg, 1 mmol), Boc-glicina (263 mg, 1,5 mmoles), *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (206 mg, 1 mmol) y piridina (127 mg, 1,6 mmoles) en acetato de etilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre bicarbonato de sodio (saturado), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera y se secaron. La filtración y evaporación proporcionaron el compuesto del título (180 mg, 46%) en forma de un sólido de color pardo claro después de la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo:heptane (1:1 a 4:1). EM: m/e = 393,1 (M<sup>+</sup>+H).

- 25 b) *Hydrocloruro de 2-amino-N*-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamide (1:1)

Una solución del éster terc-butílico del ácido {[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico (148 mg, 0,4 mmoles) en dioxano HCl (4 M, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se separó por filtración obteniéndose el compuesto del título (112 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 293,1 (M<sup>+</sup>-Cl).

### Ejemplo 67

- 35 (Fuera del alcance del presente invento)

#### *(R)*-2-amino-*N*-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, el *hydrocloruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina* (1:1) (200 mg, 0,7 mmoles) se convierte en el compuesto del título (127 mg, 39%) [empleando el Boc-D-Ala-OH en lugar de la Boc-glicina], el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 307,0 (M<sup>+</sup>-Cl).

### Ejemplo 68

- 45 (Fuera del alcance del presente invento)

#### *2-amino-N*-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, el *hydrocloruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina* (1:1) (200 mg, 0,7 mmoles) se convierte en el compuesto del título (41 mg, 15%) [empleando el Boc-DL-Ala-OH en lugar de la Boc-glicina], el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 306,9 (M<sup>+</sup>+H).

### Ejemplo 69

- (Fuera del alcance del presente invento)

#### *Cloruro de 1*-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-2*S*-metil-propil-amonio

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, el *hydrocloruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina* (1:1) (200 mg, 0,7 mmoles) se convierte en el compuesto del título (47 mg, 12%) [empleando el Boc-L-Valina en lugar de la Boc-glicina], el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 335,2 (M<sup>+</sup>+H).

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 70

#### *2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida*

5 Una solución de hidrocloreto de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1) (50 mg, 0,15 mmoles), cloruro de acetilo (14,4 mg, 0,18 mmoles), trietilamina (31 mg, 0,30 mmoles) se agita a 0°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se diluye con agua y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se lava a continuación con sal muera, se seca, se filtra y se evapora obteniéndose el compuesto del título (50 mg, 99%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 335,2 (M<sup>+</sup>+H).

10

### Ejemplo 71

#### *(R)-2-Acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida*

15 Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte la (R)-2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida (50 mg, 0,15 mmoles) en el compuesto del título (43 mg, 76%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 349,4 (M<sup>+</sup>+H).

20

### Ejemplo 72

#### *N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida*

25 Paso 1: Una mezcla de anhídrido acético (40 mg, 0,39 mmoles) y ácido fórmico (22 mg, 0,48 mmoles) se agita a 0°C y a continuación se calienta a 60°C durante 1 hora. Paso 2: Durante este tiempo se extrae el hidrocloreto de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1) (50 mg, 0,15 mmoles) con DCM y bicarbonato de sodio (saturado) y se evapora la capa orgánica. A continuación, a una mezcla del anhídrido acético fórmico (paso 1) en THF seco (0,5 ml) se añadió una solución de la amina (paso 2) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación se evaporó la mezcla de reacción obteniéndose el compuesto del título (44,1 mg, 91%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 321,1 (M<sup>+</sup>+H).

30

### Ejemplo 73

35 *(R)-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-propionamida*

Como se describe en el ejemplo 72, se convierte la (R)-2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida (50 mg, 0,15 mmoles) en el compuesto del título (16 mg, 30%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 333,1 (M<sup>+</sup>-H).

40

### Ejemplo 74

45 (Fuera del alcance del presente invento)

#### *Hidrocloreto de 2-amino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1)*

50 Como se describe en los ejemplos 66a y 66b, se convierte el hidrocloreto de 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (500 mg, 2,1 mmoles) en el compuesto del título (300 mg, 44%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 293,1 (M<sup>+</sup>-Cl).

### Ejemplo 75

55 *2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida*

Como se describe en el ejemplo 70, el hidrocloreto de la 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (150 mg, 0,45 mmoles) se convierte en el compuesto del título (127 mg, 84%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 335,2 (M<sup>+</sup>+H).

60

### Ejemplo 76

#### *N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida*

65 Como se describe en el ejemplo 72, se convierte el hidrocloreto de la 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (133 mg, 0,4 mmoles) en el compuesto del título (115 mg, 89%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 321,1 (M<sup>+</sup>+H).

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo 77

(Fuera del alcance del presente invento)

#### 5 *Hidrocloruro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1)*

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, se convierte el hidrocloruro de 2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilamina (1:1) (600 mg, 2,1 mmoles) en el compuesto del título (155 mg, 20%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 343,1 (M<sup>+</sup>-Cl).

10

### Ejemplo 78

#### 15 *2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-acetamida*

Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte el hidrocloruro de la 2-fluor-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilamina (1:1) (120 mg, 0,32 mmoles) en el compuesto del título (119 mg, 98%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 385,2 (M<sup>+</sup>+H).

20

### Ejemplo 79

(Fuera del alcance del presente invento)

#### 25 *Hidrocloruro de 2-amino-N-[4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-acetamida (1:1)*

Como se ha descrito para los ejemplos 66a y 66b, se convierte el hidrocloruro de la 4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1) (500 mg, 1,4 mmoles) en el compuesto del título (180 mg, 30%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 411,2 (M<sup>+</sup>-Cl).

30

### Ejemplo 80

#### 35 *2-acetylamino-N-[4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-acetamide*

Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte el hidrocloruro de la 4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenilamina (1:1) (130 mg, 0,29 mmoles) en el compuesto del título (107 mg, 81%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 453,2 (M<sup>+</sup>+H).

40

### Ejemplo 81

(Fuera del alcance del presente invento)

#### 45 *Hidrocloruro de 2-amino-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida*

##### *a) Ester terc-butílico del ácido {[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico*

Una mezcla de 0,345 g (1,59 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y 0,278 g (1,59 mmoles) de N-terc-butiloxiglicina se disuelve en 10 ml de acetato de etilo, se enfría a 0° y se añaden 0,328 g (1,59 mmoles) de N,N'-diclohexilcarbodiimida de una vez. La suspensión resultante se agita durante 3 horas más a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se lava 3 veces con solución saturada de carbonato de sodio, se seca y se concentra. El residuo se tritura con 20 ml de éter dietílico obteniéndose 0,353 g (59%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM: m/e = 375,4 (M<sup>+</sup>+H).

55

##### *b) Hidrocloruro de 2-amino-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida*

Una suspensión de 0,166 g (0,44 mmoles) del éster terc-butílico del ácido {[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-metil}-carbámico en 1 ml de éter dietílico se trata con 3 ml de una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter dietílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se vierte sobre agua y se convierte en básica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio. La extracción con acetato de etilo proporciona un sólido de color amarillento el cual se disuelve en aproximadamente 1 ml de éter dietílico y se trata con unas pocas gotas de una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter dietílico. El precipitado se filtra obteniéndose 0,051 g (37%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 275,2 (M<sup>+</sup>+H).

65

## ES 2 324 214 T3

### Ejemplo A

Se obtienen comprimidos de la siguiente composición, de una manera convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
5	
Ingrediente activo	100
10	
Lactosa en polvo	95
Almidón blanco de maíz	35
15	
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10
20	
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	<u>250</u>

### 25 Ejemplo B

Se obtienen comprimidos de la siguiente composición, de una manera convencional:

	<u>mg/comprimido</u>
30	
Ingrediente activo	200
Lactosa en polvo	100
35	
Almidón blanco de maíz	64
Polivinilpirrolidona	12
40	
Carboximetilalmidón de Na	20
Estearato de magnesio	4
45	
Peso del comprimido	<u>400</u>

### Ejemplo C

50 Se obtienen cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
55	
Ingrediente activo	50
Lactosa cristalina	60
60	
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
65	
Estearato de magnesio	1
Peso del relleno de la cápsula	<u>150</u>

## ES 2 324 214 T3

El ingrediente activo con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y a continuación se mezclan el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño adecuado.

5

### Ejemplo D

Una solución para inyección puede tener la siguiente composición y se elabora de la manera habitual:

10	Substancia activa	1,0 mg
	HCl 1 N	20,0 $\mu$ l
15	Acido acético	0,5 mg
	NaCl	8,0 mg
20	Fenol	10,0 mg
	NaOH 1 N	c.s. para pH 5
25	H <sub>2</sub> O	c.s. hasta 1 ml

30

35

40

45

50

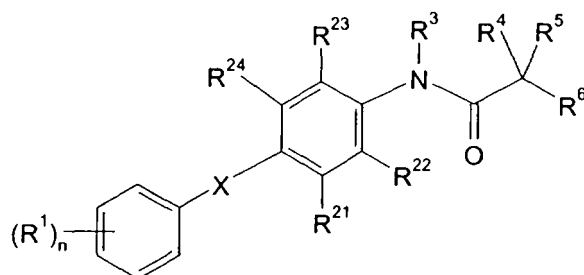
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula general



en donde

$R^1$  es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

$R^4$ ,  $R^5$  independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); ó  $R^4$  y  $R^5$  forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

$R^6$  es -CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -COO-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), ó -NHC(O)R;

$R^7$  y  $R^8$  independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH<sub>2</sub> ó hidroxilo;

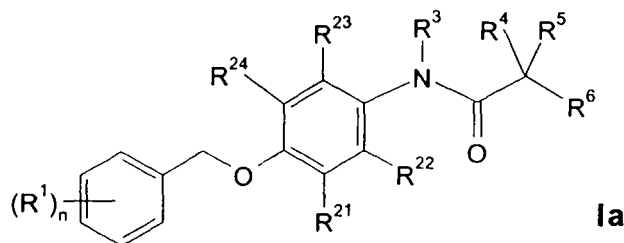
R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 0, 1, 2 ó 3,

X es -CHRO, -OCHR-, -CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- ó -C≡C-;

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

## 2. Compuestos de fórmula general



en donde

$R^1$  es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{24}$  independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

## ES 2 324 214 T3

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; ó

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R<sup>6</sup> es -CO-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -COOR<sup>9</sup>; ó -CN;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;

10

R<sup>9</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 1, 2 ó 3,

15

y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH<sub>2</sub>O, R<sup>1</sup> es flúor o trifluormetilo y R<sup>6</sup> es -COOCH<sub>3</sub>.

20

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, los cuales son:

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

25

Ester metílico del ácido N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

30

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

35

Ester metílico del ácido N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

40

Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(3,5-bis-trifluorometil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-malonámico,

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonámico ó

Ester metílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico.

45

5. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH<sub>2</sub>O y R<sup>6</sup> es -CONH<sub>2</sub>.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, los cuales compuestos son

50

Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-amida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida,

55

N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

60

N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

65

N-(4-benciloxi-fenil)-malonamida,

N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,

## ES 2 324 214 T3

N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,

N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,

5 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,

N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida ó

10

Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es  $-\text{OCH}_2-$  y  $\text{R}^6$  es  $-\text{NHCOCH}_3$  ó  $-\text{NHCOH}$ .

15

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde los compuestos son

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,

2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida,

20

N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida, ó

N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-acetamida.

25

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $\text{R}^6$  es  $-\text{COOCH}_3$  ó  $-\text{CONH}_2$ .

30

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los compuestos son

Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico,

N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,

35

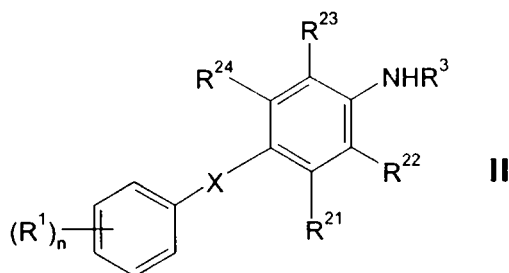
N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida ó Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico.

40

11. Un procedimiento para la manufactura de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 10, el cual procedimiento comprende

la reacción de un compuesto de fórmula

45

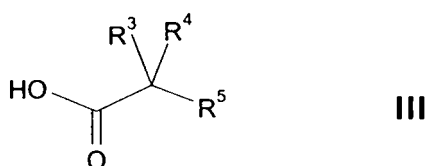


50

55

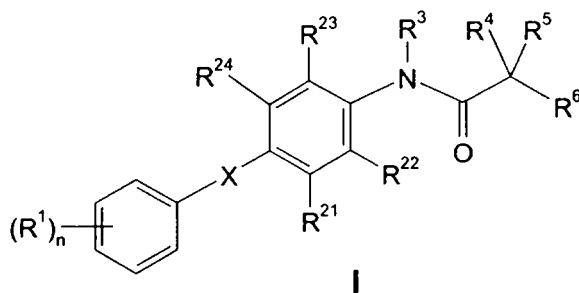
con un compuesto de fórmula

60



65

para obtener un compuesto de fórmula



15 y si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

20 12. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y los excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

25 13. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de enfermedades.

30 15. El empleo de un compuesto de fórmula I de acuerdo la reivindicación 1 o Ia como se define en la reivindicación 2, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

35 16. El empleo de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.