



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 847**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04767175 .5**

96 Fecha de presentación : **26.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1638943**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Nuevos derivados de imidazoles, su preparación y su utilización como medicamento.**

30 Prioridad: **27.05.2003 FR 03 06403**
04.06.2003 FR 03 06712

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Société de Conseils de Recherches et
d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.)**
42, rue du Docteur Blanche
75016 Paris, FR

72 Inventor/es: **Bigg, Dennis;**
Liberatore, Anne-Marie y
Pons, Dominique

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Nuevos derivados de imidazoles, su preparación y su utilización como medicamento.

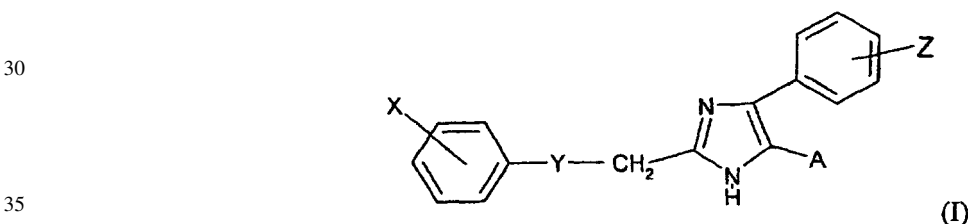
La presente solicitud tiene por objeto nuevos derivados de imidazoles. La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados y a su utilización para la preparación de un medicamento.

Los derivados de imidazoles según la presente invención presentan una actividad anti-tumoral y, en particular, una actividad inhibidora de la polimerización de la tubulina.

Diana de varios medicamentos anticancerosos, la tubulina es una proteína de pequeño tamaño que, al polimerizarse, proporciona los microtúbulos del huso acromático que permite la división celular durante la mitosis. Los alcaloides de la vinca inhiben su polimerización, mientras que el paclitaxel y el docetaxel la estabilizan exageradamente. En los dos casos, la mitosis no se puede desarrollar normalmente lo que obstaculiza la proliferación celular.

Debido a su actividad anti-tumoral, los compuestos según la invención pueden utilizarse para el tratamiento de tumores o de cánceres que comprenden los cánceres de esófago, estómago, intestinos, recto, cavidad oral, faringe, laringe, pulmón, colon, mama, cérvix uterino, cuerpo del endometrio, ovarios, próstata, testículos, vejiga, riñones, hígado, páncreas, huesos, tejidos conjuntivos, piel, ojos, cerebro, melanomas y cánceres del sistema nervioso central, así como el cáncer de tiroides, leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfomas distintos de los de Hodgkin, mielomas múltiples y otros. Por otro lado, estos compuestos podrían utilizarse igualmente para tratar determinadas infecciones virales tales como el síndrome inmunodeficitario adquirido, hepatitis C así como enfermedades autoinmunes y determinadas enfermedades degenerativas.

La invención tiene, por lo tanto, por objeto un compuesto de fórmula general (I)



en forma racémica, de enantiómero o todas las combinaciones de estas formas y en la que:

X representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre H y halo;

Y representa -O- o -S-;

A representa H o alquilo(C₁-C₆);

Z representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre:

- alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, -(CH₂)_n-NR₃R₄, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)tio, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;
- aril-alquilo(C₁-C₆);
- heteroarilo;
- -Z₁-Z'₁;
- -NR_N-C(O)-Z'₂; o
- -Z₂-Z'₂;

Z₁ representa -O-, -C(O)-O-, -NR_N-C(O)- o -C(O)-NR_N-;

ES 2 311 847 T3

Z'_1 representa un radical alquilo(C_1-C_{10}); arilo-alquilo(C_1-C_6) en el que el radical arilo está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o alquilo(C_1-C_6) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: halo, alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tio y $-NR_1R_2$;

- 5 R_1 y R_2 representan, independientemente, H o alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C_1-C_6);

Z_2 representa $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_N-$ o NR_N- ;

- 10 Z'_2 representa un radical arilo o heteroarilo, estando los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

- 15 halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alcoxi(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, aril-alcoxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido, $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ y $-NH-C(O)-CH(R_A)-NR_5R_6$;

- 20 R_3 y R_4 representan, independientemente, H, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo, o bien R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C_1-C_6);

R_5 y R_6 representan, independientemente, H o alquilo(C_1-C_6);

- 25 R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula $NH_2-CH(R_A)-C(O)-OH$;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C_1-C_6);

n representa un número entero de 0 a 3; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último,

- 30 con la excepción de los compuestos en los que A representa el átomo de hidrógeno y Z el radical-3- CF_3 .

La invención abarca también por supuesto todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente.

- 35 En las definiciones indicadas anteriormente, la expresión halo (halógeno) representa el radical flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo. La expresión alquilo (cuando no se proporciona con más precisión) representa preferentemente un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, tales como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetil-propilo, hexilo, isohexilo ó 1,2,2-trimetil-propilo. El término alquilo(C_4-C_{10}) designa un radical alquilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, tales como los radicales que contienen de 4 a 6 átomos de carbono tales como se han definido anteriormente pero igualmente heptilo, octilo, 1,1,2,2-tetrametil-propilo, 1,1,3,3-tetrametil-butilo, nonilo o decilo. El término alquilo(C_1-C_{20}) designa un radical alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, lineal o ramificado, tales como los radicales que contienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como se han definido anteriormente pero igualmente los radicales que contienen de 11 a 20 átomos de carbono tales como undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eicosanilo.

- 50 La expresión alquil-sulfonilo representa preferentemente un radical en el que el radical alquilo es tal como se ha definido anteriormente como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo. Asimismo, la expresión alquil-carbonilo representa preferentemente un radical en el que el radical alquilo es tal como se ha definido anteriormente como, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo. El término alquil(C_1-C_6)tio designa los radicales en los que el radical alquilo es tal como se ha definido anteriormente como, por ejemplo, los radicales metiltio, etiltio.

- 55 El término alcoxi(C_1-C_6) designa los radicales en los que el radical alquilo es tal como se ha definido anteriormente como, por ejemplo, los radicales metoxi, etoxi, propiloxi o isopropiloxi pero igualmente butoxi lineal, secundario o terciario, pentiloxi. El término alcoxi-carbonilo designa preferentemente los radicales en los que el radical alcoxi es tal como se ha definido anteriormente como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

- 60 La expresión arilo representa un radical aromático constituido por un ciclo o por ciclos condensados como, por ejemplo, el radical fenilo, naftilo o fluorenilo. La expresión heteroarilo designa un radical aromático constituido por un ciclo o por ciclos condensados, con al menos un ciclo que contiene uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre azufre, nitrógeno u oxígeno. Como ejemplo de radical heteroarilo, se pueden citar los radicales pirrolo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, indolilo, benzoxadiazolilo, carbazolilo, purinilo, triacinilo, pirrazol-pirimidilo pero igualmente tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo o piranilo. El término aralquilo (arilalquilo) designa preferentemente los radicales en los que los radicales arilo y alquilo son tales como se han definido anteriormente como, por ejemplo, bencilo o fenetilo. El término arilalcoxi designa preferentemente los radicales en los que los radicales arilo y alcoxi son tales como se han definido anteriormente como, por ejemplo, benciloxi o feniletoxi.

ES 2 311 847 T3

La expresión heterocicloalquilo designa un sistema saturado monocíclico o bicíclico condensado que contiene de 2 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo. Este radical puede contener varios heteroátomos idénticos o diferentes. Preferentemente, los heteroátomos se eligen entre oxígeno, azufre o nitrógeno. Como ejemplo de heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno, se pueden citar los ciclos pirrolidina, imidazolidina, pirrazolidina, isotiazolidina, tiazolidina, isoxazolidina, oxazolidina, piperidina, piperacina, azepán (azacicloheptano), azaciclooctano, diazepán, morfolina, decahidroisoquinolina (o decahidroquinolina).

La expresión fosfato representa el radical de fórmula $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_p')(\text{OR}_p'')$ en la que R_p' y R_p'' designan, independientemente, un radical elegido entre: H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_{20}$) lineal y ramificado, arilo y arilalquilo.

La expresión sulfato representa el radical de fórmula $-\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR})$ en el que R designa un radical elegido entre: H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_{20}$) lineal o ramificado, arilo y arilalquilo.

La expresión glicósido representa los radicales tales como los radicales glucosilos, maltosilos, glucuronilos.

En la presente solicitud, R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{R}_A)\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$. Preferentemente, R_A representa el radical R_{AA} asociado a los aminoácidos naturales de fórmula $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{R}_{AA})\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$ que son glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, histidina, lisina, arginina, cisteína y prolina.

En la presente solicitud igualmente, el radical $(\text{CH}_2)_n$ representa una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, de n átomos de carbono.

Según la presente solicitud igualmente, cuando un radical tiene la fórmula -B-D-E con D que representa, por ejemplo -C(O)-NH-, esto significa que el átomo de carbono de -C(O)-NH- está unido a B y el átomo de nitrógeno a E.

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

Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque

X representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre H y halo;

Y representa -O- o -S-;

A representa H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$);

Z representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre:

- alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes y alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- heteroarilo;
- $-\text{Z}_1\text{-Z}'_1$;
- $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-Z}'_2$; o
- $-\text{Z}_2\text{-Z}'_2$;

Z_1 representa -O-, -NH-C(O)- o -C(O)-NH-;

Z'_1 representa un radical alquilo($\text{C}_4\text{-C}_{10}$); arilo-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) en el que el radical arilo está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre halo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)tio y $-\text{NR}_1\text{R}_2$;

R_1 y R_2 representan, independientemente, H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$);

ES 2 311 847 T3

Z_2 representa -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)- o -C(O)-NH-;

Z'_2 representa un radical arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes y alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque A representa H e Y representa -O-; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque X representa H; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

Preferentemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque

Z representa uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, en posición meta y/o para y elegidos entre heteroarilo y -Z₂-Z'₂;

Z_2 representa -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)- o -C(O)-NH-;

Z'_2 representa uno de los radicales fenilo o naftilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes y alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

Preferentemente igualmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque Z representa

- un heteroarilo;

- Z₁-Z'₁ en el que

bien Z₁ representa -O-, -NR_N-C(O)- o -C(O)-NR_N- y Z'₁ representa el radical bencilo;

bien Z₁ representa -O-, -C(O)-O-, -NR_N-C(O)- o -C(O)-NR_N- y Z'₁ representa un radical alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: halo, alcoxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)tio y -NR₁R₂;

R₁ y R₂ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo;

- -Z₂-Z'₂ en el que

Z_2 representa -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)-NR_N- o NR_N-;

Z'_2 representa un radical fenilo o fenilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, aril-alcoxi, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, -(CH₂)_n-NR₃R₄ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆) o alquil(C₁-C₆)carbonilo;

R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆);

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula NH₂-CH(R_A)-C(O)-OH;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C₁-C₆); o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

Preferentemente igualmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque Z representa uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, de fórmula -Z₂-Z'₂ y, muy preferentemente, Z está en posición meta y/o para; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

ES 2 311 847 T3

La invención se refiere muy preferentemente a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque Z_2 representa -O-, -S-, -SO₂- o -C(O)- y, más particularmente -O-; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

5 La invención se refiere muy preferentemente a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque Z_2 representa preferentemente igualmente -NR_N-; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

10 Preferentemente, Z'_2 representa fenilo o fenilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, benciloxi, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, -(CH₂)_n-NR₃R₄ y NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)carbonilo o alquil(C₁-C₆)sulfonilo;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C₁-C₆);

20 R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆); y

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula NH₂-CH(R_A)-C(O)-OH, y más particularmente

25 Z'_2 representa fenilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆), -(CH₂)_n-NR₃R₄ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆) o alquil(C₁-C₆)carbonilo;

30 R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆); o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

35 La invención se refiere muy preferentemente igualmente a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque Z'_2 representa fenilo sustituido con al menos dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre: fluoro, nitro, ciano, hidroxilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆), -NH₂ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆); o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

40 Preferentemente igualmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente y caracterizado porque

45 Z'_2 representa el radical piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, triazolilo, furilo, tienilo, purinilo, triacinilo, pirrazolo-pirimidinilo, quinoxalinilo o indolilo,

estando cada uno de estos radicales sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) y -NH₂; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

50 La invención tiene igualmente por objeto los compuestos tales como se ilustran en la parte experimental y caracterizados porque responden a una de las fórmulas siguientes:

55 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-[(feniltio)metil]-1H-imidazol;

60 4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-[(feniltio)metil]-1H-imidazol;

2-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;

65 2-(fenoximetil)-4-[4-(feniltio)fenil]-1H-imidazol;

2-(fenoximetil)-4-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1H-imidazol;

ES 2 311 847 T3

4-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 trifluoroacetato de 2-(fenoximetil)-4-(4-fenoxifenil)-1H-imidazol;
 5 trifluoroacetato de 4-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 10 4-(4-hexilfenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol
 4-(4-butoxifenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 15 4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)morfolina;
 hidrocloreto de 1-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)piperidina;
 20 hidrocloreto de N,N-dimetil-N-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)amina;
 4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 25 2-(fenoximetil)-4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-metil-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-fluoro-N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzamida;
 30 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzonitrilo;
 4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzoato de etilo;
 35 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzoato de etilo;
 4-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-{4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 40 hidrocloreto de 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 trifluoroacetato de {4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}fenil metanona;
 45 trifluoroacetato de N-(4-fluorofenil)-4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzamida;
 4-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 hidrocloreto de 3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 50 4-{4-[4-(benciloxi)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenol;
 55 4-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 N-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)acetamida;
 trifluoroacetato de 2-nitro-4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 60 N-metil-N-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)amina;
 3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzonitrilo;
 65 4-[4-(2-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 hidrocloreto de 2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;

ES 2 311 847 T3

hidrocloruro de 1-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)metanamina;

hidrocloruro de 1-(3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)metanamina;

4-[4-(3-bromofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

hidrocloruro de 2-fluoro-4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;

4-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-(4-bencilfenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

hidrocloruro de 4-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

hidrocloruro de N¹-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)glicinamida;

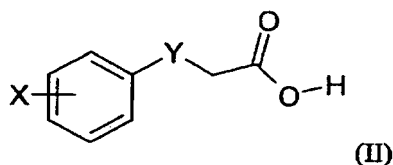
4-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

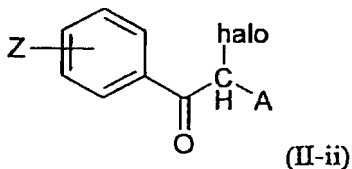
4-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol.

La invención tiene por objeto igualmente un procedimiento de preparación de un compuesto según la invención y caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que X e Y tienen el significado indicado anteriormente, con una base para formar el compuesto (II) en una forma salificada y después con la α -halógeno-cetona de fórmula

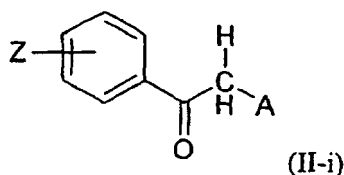


en la que Z y A tienen el significado indicado anteriormente, en un disolvente inerte,

y el ceto-éster así obtenido se cicla en presencia de una sal de amonio para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

El ácido de fórmula general (II) se trata con una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente tal como metanol o etanol. A la sal de cesio recuperada se añade la α -halógeno-cetona de fórmula general (II-ii) en un disolvente inerte tal como dimetilformamida. El cetoéster intermedio da lugar, por calentamiento a reflujo en un disolvente apolar aprótico tal como xileno (mezcla de isómeros) o tolueno, en presencia de un gran exceso de sal de amonio tal como acetato de amonio (15 ó 20 equivalentes por ejemplo), al derivado imidazol de fórmula general (I) (eliminándose el agua formada durante la reacción).

La α -halógeno-cetona de fórmula general (II-ii) puede prepararse a partir del derivado cetónico siguiente:

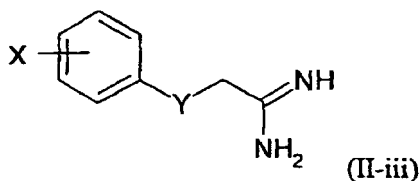


en el que Z y A son tales como se han definido anteriormente.

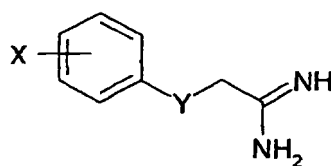
El derivado cetónico de fórmula general (II-i) se convierte en la α -halógeno-cetona correspondiente de fórmula general (II-ii). Preferentemente, el derivado cetónico de fórmula general (II-i) se convierte en la α -bromo-cetona, por reacción con un agente de bromación tal como CuBr_2 (J. Org. Chem. (1964), 29, 3459), bromo en etanol o ácido acético (J. Het. Chem. (1988), 25, 337; J. Med. Chem. (1988), 31(10), 1910-1918), N-bromosuccinimida (J. Amer. Chem. Soc. (1980), 102, 2838) en presencia de ácido acético en un disolvente tal como acetato de etilo o diclorometano; HBr en éter (Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(3), 253-258; J. Am. Chem. Soc. (1999), 121, 24) o también mediante una resina de bromación (J. Macromol. Sci. Chem. (1977), A11, (3) 507-514).

Los compuestos (II-i) pueden prepararse según los procedimientos conocidos por el experto en la técnica (Schmid, C. R.; Sluka, J. P.; Duke, K. M. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 675-678; Hogenkamp, D. J.; Upasani, R.; Nguyen, P.; WO 00/57877. Chem. Abstr. 2000, 133, 28179).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse igualmente condensando a reflujo en un disolvente inerte polar como dimetilformamida, un compuesto de partida de fórmula (II-iii) en la que X e Y tienen el significado indicado anteriormente y la α -halógeno-cetona de fórmula general (II-ii) en la que Z y A son tales como se han definido anteriormente.



La invención tiene por lo tanto igualmente por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto según la invención y caracterizado porque se condensa a reflujo en un disolvente inerte polar, un compuesto de fórmula (II-iii)



en la que X e Y tienen el significado indicado anteriormente y la α -halógeno-cetona de fórmula general (II-ii) en la que Z y A son tales como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención poseen interesantes propiedades farmacológicas. Así, hemos descubierto que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención poseen una actividad anti-tumoral y, más particularmente, una actividad inhibidora de la polimerización de la tubulina.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse así en diferentes aplicaciones terapéuticas. Pueden utilizarse ventajosamente para el tratamiento de tumores o de cánceres tales como se ha definido anteriormente y preferentemente los cánceres de colon, próstata, páncreas y los melanomas. Más adelante se verá, en la parte experimental, una ilustración de las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención.

La presente solicitud tiene igualmente por objeto, composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, así como sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos aceptables farmacéuticamente de dicho compuesto de fórmula I, en asociación con un soporte aceptable farmacéuticamente.

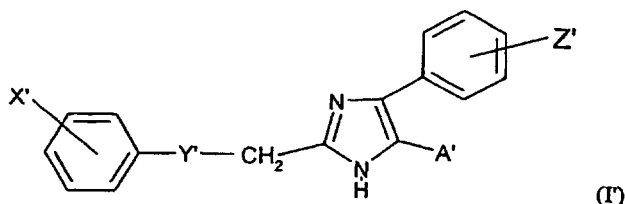
La presente solicitud tiene igualmente por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la preparación de un medicamento anti-tumoral.

ES 2 311 847 T3

La presente solicitud tiene igualmente por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la polimerización de la tubulina.

Los derivados de imidazol se han descrito en la solicitud WO 01/44201 como antagonistas de los receptores Y5.

La presente solicitud tiene por lo tanto igualmente por objeto, la utilización de un compuesto de fórmula (I')



en forma racémica, de enantiómero o todas las combinaciones de estas formas y en la que

X' representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre H y halo;

Y' representa -O- o -S-;

A' representa H o alquilo(C₁-C₆);

Z' representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre:

- alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, -(CH₂)_n-NR₃R₄, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)tio, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;
- aril-alquilo(C₁-C₆);
- heteroarilo;
- -Z₁-Z'₁;
- -NR_N-C(O)-Z'₂; o
- -Z₂-Z'₂;

Z₁ representa -O-, -C(O)-O-, -NR_N-C(O)- o -C(O)-NR_N-;

Z'₁ representa un radical alquilo(C₁-C₁₀); arilo-alquilo(C₁-C₆) en el que el radical arilo está sustituido opcionalmente con uno o varios halo idénticos o diferentes; o alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: halo, alcoxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)tio y -NR₁R₂;

R₁ y R₂ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆);

Z₂ representa -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)-NR_N- o -NR_N-;

Z'₂ representa un radical arilo o heteroarilo, estando los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, aril-alcoxi, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido, -(CH₂)_n-NR₃R₄ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)carbonilo o alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o bien R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆);

R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆);

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula $NH_2-CH(R_A)-C(O)-OH$;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo (C_1-C_6);

- 5 n representa un número entero de 0 a 3; o una sal aceptable farmacéuticamente de estos compuestos, para la preparación de un medicamento anti-tumoral.

La presente solicitud tiene igualmente por objeto la utilización de los compuestos de fórmula (I') tales como se han definido anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la polimerización de la tubulina.

10

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en asociación con otros agentes con actividad anti-tumoral. Entre los agentes con actividad anti-tumoral, se pueden citar: inhibidores de topoisomerasa I tales como diflomotecán, irinotecán o topotecán; inhibidores de topoisomerasa II; agentes alquilantes tales como ciclofosfámidas, fosfamidás o melfalán; derivados del platino tales como cisplatino, carboplatino u oxaliplatino; agentes antibióticos tales como bleomicina o mitomicina; antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo; y los agentes hormonales.

15

La administración de una composición según la invención puede estar asociada igualmente a la de radioterapia.

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

- 25 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden presentarse también en forma líquida, por ejemplo, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variadas, en agua, añadidos a aceites o grasas aceptables farmacéuticamente. Las composiciones líquidas estériles pueden utilizarse para las inyecciones intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas y las composiciones estériles pueden administrarse igualmente por vía intravenosa.

30

Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente texto tienen el significado conocido por el experto en la técnica. Por otra parte, todas las patentes (o solicitudes de patente) así como las demás referencias bibliográficas se incorporan por referencia.

- 35 Los ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no deben considerarse en ningún caso como un límite del alcance de la invención.

Parte experimental

40

Ejemplo 1

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

45

1.1) 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona

Se calientan a reflujo durante 4 horas 17,7 ml de 4-fluoroacetofenona (0,145 moles), 17,84 g de 4-fluorofenol (0,16 moles) y carbonato de potasio (50 g, 0,36 moles) en 220 ml de dimetilformamida anhidra.

- 50 La mezcla se enfría y se añaden 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. Después de decantar, la fase orgánica se recupera, se lava con una disolución de sosa 2N y con una disolución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente. El resto se vuelve a tratar durante 30 min con agitación en 50 ml de isopentano y se filtra sobre frita. Se obtiene un polvo de color beige.

55

RMN 1H (δ ppm, DMSO): 2,53 (s, 3H); 7,01-7,03 (d, 2H); 7,16-7,31 (m, 4H); 7,96-7,99 (d, 2H)

Punto de fusión: 70°C

1.2) 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona

60

Una disolución de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (17,7 g, 0,077 moles) en 220 ml de etanol se enfría a aproximadamente 0°C. Se añade bromo (4,8 ml, 0,096 moles) gota a gota con jeringa. Se deja que la temperatura vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Después de evaporar el disolvente y de agitar durante 10 horas en isopentano, el resto se filtra sobre frita y se seca en una campana con vacío. Se obtiene un polvo de color beige.

65

RMN 1H (δ ppm, DMSO): 4,85 (s, 2H); 7,03-7,05 (d, 2H); 7,18-7,32 (m, 4H); 8,00-8,02 (d, 2H)

Punto de fusión: 56°C

ES 2 311 847 T3

1.3) 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Una mezcla que contiene ácido fenoxiacético (0,5 g, 3,3 mmoles) y carbonato de cesio (0,53 g, 1,65 mmoles) en 10 ml de metanol anhidro se agita durante una hora. Esta mezcla se evapora a sequedad y se diluye con 20 ml de dimetilformamida. Se añade 1 g de 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (3,3 mmoles) y la mezcla resultante se agita durante 2 horas. El disolvente se evapora mediante una bomba de membranas. Se añaden 30 ml de acetato de etilo y el bromuro de cesio se filtra sobre frita. Después de evaporar el disolvente, el resto se diluye con 50 ml de xileno, se añade acetato de amonio (3,8 g, 0,066 moles) y la mezcla se mantiene con un Dean Stark se calienta a reflujo durante 2 horas. Se vierte en agua helada a la que se añaden 50 ml de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava con una disolución saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora. El aceite obtenido cristaliza en éter isopropílico y algunas gotas de etanol. Se deja la agitación y se filtra sobre frita lavando con éter isopropílico y con isopentano antes de secarla en vacío. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: acetato de etilo-heptano:1-3). Después de evaporar el disolvente, el sólido se lava en éter isopropílico y se filtra sobre frita. Se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,08 (s, 2H); 6,94-7,79 (m, 14H); 12,38-12,72 (s ancho, 1H)

MH+ experimental = 361,1; MH+ teórico = 360,39

% C 73,32; % H 4,75; % N 7,77 (teórico); % C 73,17; % H 4,78; % N 7,63 (medido)

Punto de fusión: 188-190°C

Ejemplo 2

4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-[(feniltio)metil]-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 343,10; MH+ teórico = 342,46

Punto de fusión: 150-152°C

Ejemplo 3

4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 327,20; MH+ teórico = 326,40

Punto de fusión: 185-187°C

Ejemplo 4

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-[(feniltio)metil]-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 377,10; MH+ teórico = 376,45

Punto de fusión: 108-110°C

Ejemplo 5

2-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 379,00; MH+ teórico = 378,38

Punto de fusión: 193-195°C

ES 2 311 847 T3

Ejemplo 6

2-(fenoximetil)-4-[4-(feniltio)fenil]-1H-imidazol

5 Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 359,10; MH+ teórico = 358,46

Punto de fusión: 144-146°C

10

Ejemplo 7

2-(fenoximetil)-4-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1H-imidazol

15

Una disolución de agua oxigenada (1,3 ml de una disolución al 30% en agua) se añade a 0,133 g (0,00037 moles) de 2-(fenoximetil)-4-[4-(feniltio)fenil]-1H-imidazol disuelto en 1 ml de ácido acético. Se agita durante aproximadamente 20 h, se evapora a sequedad y se añaden 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se extrae y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se trata con una mezcla de disolventes tal como isopentano - éter dietílico en la proporción 1-1. Después de filtrar sobre fritas, el sólido obtenido se lava con éter dietílico y se seca para obtener un polvo de color amarillo claro.

20

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,09 (s, 2H); 6,95-8,02 (m, 15H); 12,38-12,72 (s ancho, 1H)

25

MH+ experimental = 391,20; MH+ teórico = 390,46

Punto de fusión: 192-194°C

Ejemplo 8

4-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

35

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 375,00; MH+ teórico = 374,41

Punto de fusión: 182-183°C

40

Ejemplo 9

Trifluoroacetato de 2-(fenoximetil)-4-(4-fenoxifenil)-1H-imidazol

45

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 343,20; MH+ teórico = 342,40

Punto de fusión: 112-114°C

50

Ejemplo 10

Trifluoroacetato de 4-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

55

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 421,10; MH+ teórico = 421,29

60

Punto de fusión: 174-176°C

Ejemplo 11

65

4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

ES 2 311 847 T3

MH+ experimental = 317,20; MH+ teórico = 316,36

Punto de fusión: 194-196°C

5

Ejemplo 12

4-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

10 Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 373,20; MH+ teórico = 373,42

Punto de fusión: 132-134°C

15

Ejemplo 13

4-(4-hexilfenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

20

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 335,20; MH+ teórico = 334,46

25

Punto de fusión: 151-153°C

Ejemplo 14

30 *4-(4-butoxifenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol*

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 323,20; MH+ teórico = 322,41

35

Punto de fusión: 179-181°C

Ejemplo 15

40

4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

45

MH+ experimental = 388,20; MH+ teórico = 387,39

Punto de fusión: 187-189°C

Ejemplo 16

4-(2-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]etil) morfolina

16.1) *1-[4-(2-morfolin-4-il etoxi)fenil]etanona*

55

Se añade hidruro de sodio (3,18 g; 0,0795 moles de un polvo dispersado al 60%) a 23°C a una disolución que contiene 4-(2-hidroxietil)morfolina (9,40 g, 0,072 moles) en dimetilformamida (60 ml). La agitación se mantiene durante 30 minutos y se añade el compuesto 4-fluoroacetofenona (5g, 0,0362 moles). Se dejar agitar una hora a 23°C, se enfría a 0°C y se vuelve a añadir agua. Después de añadir acetato de etilo y de extraer, la fase orgánica se lava con una disolución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 6-1). Se obtiene un aceite de color naranja.

60

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,34-2,54 (m, 7H); 2,66-2,71 (m, 2H); 3,57-3,71 (m, 4H); 4,16-4,19 (m, 2H); 6,97-7,07 (d, 2H); 7,84-7,92 (d, 2H)

65

ES 2 311 847 T3

16.2) Hidrocloruro de 2-bromo-1-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]etanona

Se añaden 1,02 ml de bromo (0,0205 moles) gota a gota, bajo argón, a una disolución enfriada a 0°C de 1-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]etanona (4,09 g; 0,0164 moles) en etanol (65 ml). Se deja la agitación 30 minutos a 23°C y el disolvente y las trazas de bromo se evaporan en un evaporador giratorio en vacío. El resto se agita en éter dietílico con algunas gotas de etanol. El sólido obtenido se filtra y se seca. Se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,34-2,54 (m, 3H); 2,66-2,71 (m, 2H); 3,57-3,71 (m, 4H); 4,16-4,19 (m, 2H); 4,84 (s, 2H); 6,97-7,07(d, 2H); 7,84-7,92 (d, 2H); 10 (se, 1H)

16.3) 4-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)morfolina

El modo de operación es análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como producto de partida el hidrocloruro de 2-bromo-1-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]etanona descrito anteriormente y utilizando un equivalente de carbonato de cesio. RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,46-2,50 (m, 4H); 2,66-2,69 (m, 2H); 3,56-3,58 (m, 4H); 4,06-4,09 (m, 2H); 5,04 (s, 2H); 6,90-7,68 (m, 10H); 12,50 (s ancho, 1H)

MH+ experimental = 380,20; MH+ teórico = 379,46.

Punto de fusión: 144-146°C

Ejemplo 17

Hidrocloruro de 1-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)piperidina

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 16.

MH+ experimental = 378,30; MH+ teórico = 377,48

Punto de fusión: 227-229°C

Ejemplo 18

Hidrocloruro de N,N-dimetil-N-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)amina

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 16.

MH+ experimental = 338,30; MH+ teórico = 337,42

Punto de fusión: 206-208°C

Ejemplo 19

4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 16.

MH+ experimental = 325,20; MH+ teórico = 324,38

Punto de fusión: 159-161°C

Ejemplo 20

2-(fenoximetil)-4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 16.

MH+ experimental = 377,20; MH+ teórico = 376,38

Punto de fusión: 194-196°C

ES 2 311 847 T3

Ejemplo 21

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-metil-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

21.1) *1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propan-1-ona*

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.1.

21.2) *2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propan-1-ona*

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2.

21.3) *4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-metil-2-(fenoximetil)-1H-imidazol*

Se desalan 620 mg de hidrocloreuro de 2-fenoxietanimidamida (0,00333 moles) en diclorometano por acción de una disolución de hidróxido de sodio 3N. Después de decantar y de extraer la fase acuosa con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El polvo blanco obtenido se solubiliza en dimetilformamida (30 ml). Se añaden 275 mg de 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propan-1-ona (0,000851 moles). La mezcla se calienta a 50°C durante 20 h y se vuelve a 23°C antes de añadir 25 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en evaporador giratorio en vacío. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 2-8). Se obtiene una espuma de color amarillo claro.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,37 (s, 3H); 5,00 (s, 2H); 6,93-7,65 (m, 13H); 12,19 (s ancho, 1H)

MH+ experimental = 375,20; MH+ teórico = 374,41

Punto de fusión: <40°C

Ejemplo 22

4-fluoro-N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzamida

22.1) *4-(4-azidofenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol*

Este compuesto se prepara de una forma análoga al método descrito para el ejemplo 1.3 utilizando como productos de partida ácido fenoxiacético (2 g; 0,01314 moles) y bromuro de 4-azidofenacilo (3,15 g, 0,01314 moles). Se obtiene un polvo de color amarillo.

MH+ experimental = 292,20; MH+ teórico = 291,31.

22.2) *4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]anilina*

En un reactor de 100 ml, se hidrogenan 549 mg de 4-(4-azidofenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol (0,00188 moles) durante 18 horas bajo una presión de hidrógeno de 2,5 bares con una cantidad catalítica de paladio adsorbido sobre carbón (10% másico). Después de filtrar sobre filtro millipore, de lavar con etanol y de concentrar a sequedad, el resto así obtenido se trata con éter dietílico. Después de agitar en éter dietílico, el sólido se filtra. Se obtiene después de secar un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3-4 (pico ancho, 2H); 5,10 (s, 2H); 6,57-7,42 (m, 10H); 8-9 (s ancho, 1H).

22.3) *4-fluoro-N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzamida*

Se disuelven 140 mg de ácido 4-fluoro-benzoico (0,001 moles) en diclorometano (5 ml). Se añade cloruro de oxalilo (0,13 ml, 0,0015 moles) seguido de una gota de dimetilformamida. Después de agitar durante treinta minutos, se evapora a sequedad. En un matraz de 25 ml, se disuelven 265 mg de 4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]anilina (0,001 moles) en diclorometano (5 ml). Se añaden 0,15 ml de trietilamina (0,0011 moles) y el derivado cloruro de ácido (obtenido anteriormente) diluido en 3 ml de diclorometano. Después de agitar durante 20 horas a 23°C, se evapora a sequedad. Se añaden 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. Después de decantar, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 4-6). Se obtiene un polvo de color crema.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,08 (s, 2H); 6,94-8,06 (m, 14H); 10,23 (s, 1H); 12,37 (s ancho, 1H)

MH+ experimental = 388,20; MH+ teórico = 387,41

Punto de fusión: 224-225°C

Ejemplo 23

4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzonitrilo

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 368,20; MH+ teórico = 367,41

Punto de fusión: 179-181°C

Ejemplo 24

4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzoato de etilo

24.1) *4-(bromoacetil)benzoato de etilo*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2 utilizando como compuesto de partida 4-acetilbenzoato de etilo (4 g, 0,020 moles). Se obtiene un polvo de color crema.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 1,33 (t, 3H); 4,34 (q, 2H); 4,98 (s, 2H); 8,07-8,12 (m, 4H)

24.2) *4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzoato de etilo*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como compuestos de partida 4-(bromoacetil)benzoato de etilo (2 g, 0,0074 moles) e hidrocloreuro de 2-fenoxietanimidamida (1,6 g, 0,0086 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 1,32 (t, 3H); 4,31 (q, 2H); 5,27 (s, 2H); 7,00-7,36 (m, 5H); 7,93-8,07 (m, 5H)

MH+ experimental = 323,20; MH+ teórico = 322,36

Punto de fusión: 133-135°C

Ejemplo 25

4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzoato de etilo

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 415,20; MH+ teórico = 414,46

Punto de fusión: 100-102°C

Ejemplo 26

4-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 389,10; MH+ teórico = 388,49

Punto de fusión: 122-124°C

Ejemplo 27

4-{4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

27.1) *1-[4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil]etanona*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.1 utilizando como compuestos de partida 4-tiometoxifenol (10,35 g, 0,0725 moles) y 4-fluoroacetofenona (10 g, 0,0725 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,49 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 7,03 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 7,34 (d, 2H); 7,96 (d, 2H)

ES 2 311 847 T3

27.2) 2-bromo-1-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}etanona

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2 utilizando como compuesto de partida 1-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}etanona (11,9 g, 0,046 moles); se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,50 (s, 3H); 4,85 (s, 2H); 7,05 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 8,01 (d, 2H)

27.3) 4-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como compuestos de partida ácido fenoxiacético (3,92 g, 0,0253 moles) y 2-bromo-1-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}etanona (8,53 g, 0,0253 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,46 (s, 3H); 5,07 (s, 2H); 6,94-7,07 (m, 7H); 7,28-7,77 (m, 8H)

MH+ experimental = 389,10; MH+ teórico = 388,48.

27.4) 4-{4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Se solubilizan 207 mg de 4-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol (0,00053 moles) en ácido acético. Se añade gota a gota una disolución de agua oxigenada (0,4 ml de una disolución diluida al 30% en agua). Se agita veinte horas a 23°C y se evapora a sequedad. El resto se recoge con agua y acetato de etilo. Después de decantar, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 2-1). se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3,18 (s, 3H); 5,09 (s, 2H); 6,90-7,33 (m, 10H); 7,65-7,91 (m, 4H); 12,43 (se, 1H)

MH+ experimental = 421,10; MH+ teórico = 420,49.

Punto de fusión: 143-145°C

Ejemplo 28

Hidrocloruro de 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina

28.1) 2-bromo-1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2 utilizando como compuesto de partida 4-acetil-4' nitrodifenil éter (15g, 0,0566 moles); se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 4,93 (s, 2H); 7,27-7,31 (m, 4H); 8,10 (d, 2H); 8,30 (d, 2H)

28.2) 4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como compuestos de partida ácido fenoxiacético (8,14 g, 0,053 moles) y 2-bromo-1-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]etanona (18 g, 0,053 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color beige.

MH+ experimental = 388,20; MH+ teórico = 387,39.

28.3) Hidrocloruro de 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina

En un reactor de 11, se hidrogenan 3,92 g de 4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol (0,0101 moles) durante 7 horas bajo una presión de hidrógeno de 1,5 bares con una cantidad catalítica de paladio adsorbido sobre carbón (10% másico) en etanol (50 ml). Se filtra sobre filtro millipore y se lava con etanol. Después de concentrar a sequedad, el resto se tritura con éter dietílico y la mezcla se agita en éter dietílico y el sólido se filtra. El producto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 5-5 a 7-3). Se obtiene un polvo de color beige.

MH+ experimental = 358,20; MH+ teórico = 357,41.

ES 2 311 847 T3

El sólido obtenido se pone en suspensión en 100 ml de etanol. Se añade ácido clorhídrico diluido en éter dietílico (8,4 ml de una disolución 1 N en éter dietílico) a esta mezcla enfriada a 0°C. Después de agitar durante una hora, se evapora a sequedad, se recoge con éter dietílico y se filtra. Después de secar, se obtiene un polvo de color beige.

5 RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3,7-4 (se); 5,45 (s, 2H); 7,01-7,40 (m, 11H); 7,93 (d, 2H), 8,14 (s, 1H); 11-13 (pico ancho, 2H)

Punto de fusión: >300°C

10

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de {4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}fenil metanona

15 29.1) *1-(4-benzoilfenil)etanona*

Una mezcla que contiene ácido 4-acetil benzoico (6 g, 0,0365 moles), ácido borónico (5,34 g, 0,044 moles), acetato de paladio (245 mg, 0,001 moles), triciclohexil fosfina (716 mg, 0,0025 moles) y anhídrido pivalico (11,2 ml, 0,054 moles) en un volumen de disolventes agua-tetrahidrofurano: 1,6 ml-130 ml se calienta a 60°C bajo argón durante 20 horas. Después de concentrar a sequedad, el resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 9-1 a 8-2). Se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,65 (s, 3H); 7,56-8,11 (m, 9H)

25 29.2) *1-(4-benzoilfenil)-2-bromoetanona*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2 utilizando como compuesto de partida 1-(4-benzoilfenil)etanona (880 mg, 0,0039 moles); se obtiene un polvo de color blanco.

30 RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,08 (s, 2H); 7,56-8,16 (m, 9H)

29.3) *Trifluoroacetato de {4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}fenil metanona*

35 Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 21.3 utilizando como compuestos de partida el compuesto 2-fenoxietanimidamida (400 mg, 0,00266 moles) y 1-(4-benzoilfenil)-2-bromoetanona (685 mg, 0,00226 moles). Después de tratamiento y de pasar el resto obtenido sobre columna de sílice RP18 (eluyente: acetonitrilo-ácido trifluoroacético 0,1N: 5-5), se obtiene un polvo de color beige.

40 RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3-5 (pico muy ancho); 5,25 (s, 2H); 6,98-8,05 (m, 15H)

MH+ experimental = 355,20; MH+ teórico = 354,41

Punto de fusión: < 50°C

45

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de N-(4-fluorofenil)-4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzamida

50 30.1) *4-acetil-N-(4-fluorofenil)benzamida*

Una mezcla que contiene ácido 4-acetil-benzoico (4 g, 0,0243 moles), hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,13 g, 0,02673 moles), trietilamina (3,7 ml, 0,02673 moles), 1-hidroxibenzotriazol (3,62 g, 0,02673 moles) y 4-fluoroanilina (2,81 ml; 0,02916 moles) en 60 ml de tetrahidrofurano se agita durante 48 horas a 23°C. Se filtra sobre fritada y se evapora a sequedad. El resto se recoge en una mezcla de disolventes: acetato de etilo-agua: 50-50. El precipitado se filtra sobre fritada, se lava con éter isopropílico y con isopentano. Después de secar, se obtiene un polvo de color blanco.

60 RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,72 (s, 3H); 7,17-7,22 (m, 2H); 7,77-7,81 (m, 2H); 8,05-8,09 (m, 4H); 10,46 (s, 1H)

30.2) *4-(bromoacetil)-N-(4-fluorofenil)benzamida*

Se disuelve 4-acetil-N-(4-fluorofenil)benzamida (1,5 g, 0,00583 moles) en 100 ml de metanol. Se añade la resina tribromuro de piridinio (4 g de resina con 2 mmoles de Br₃ por gramo, 0,0081 moles) y se calienta durante 4 horas a 40°C. Se filtra sobre fritada, se lava con metanol y se evapora a sequedad. Se obtiene un polvo de color amarillo claro.

65 RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 4,99 (s, 2H); 7,18-7,23 (m, 2H); 7,78-7,81 (m, 2H); 8,06-8,14 (m, 4H); 10,47 (s, 1H)

ES 2 311 847 T3

30.3) *Trifluoroacetato de N-(4-fluorofenil)-4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzamida*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 21.3 utilizando como compuestos de partida 2-fenoxietanimidamida (225 mg, 0,0015 moles) y 4-(bromoacetil)-N-(4-fluorofenil)benzamida (426 mg, 0,00128 moles). Después de tratamiento y de pasar el resto obtenido sobre columna de sílice RP18 (eluyente: acetonitrilo-ácido trifluoroacético 0,1N: 5-5), se obtiene un polvo de color amarillo.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3-4 (pico ancho); 5,28 (s, 2H); 7,01-7,37 (m, 7H); 7,78-8,02 (m, 7H); 10,30 (s, 1H)

MH+ experimental = 388,10; MH+ teórico = 387,41

Punto de fusión: 198-200°C

15 Ejemplo 31

4-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

31.1) *1-nitro-3-fenoxibenceno*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.1 utilizando como compuestos de partida 1-fluoro-3-nitro benceno (15,4 g, 0,106 moles) y fenol (10 g, 0,106 moles). Después de tratamiento, se obtiene un aceite de color naranja.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 7,13-7,99 (m, 9H)

31.2) *1-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]etanona*

El compuesto 1-nitro-3-fenoxibenceno (10,17 g, 0,0473 moles) se pone en disolución en disulfuro de carbono (70 ml). Se añade cloruro de aluminio (10,06 g, 0,076 moles) por partes a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se añade gota a gota cloruro de acetilo (2,4 ml, 0,038 moles). Se deja que suba a 23°C y la agitación se mantiene durante 5 horas. Se enfría de nuevo a 0°C y se añade prudentemente acetato de etilo, hielo picado y ácido clorhídrico 3N. Después de decantar, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, con una disolución saturada en carbonato de sodio y con una disolución saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano:1-4). Después de un lavado con éter dietílico, se obtiene un polvo de color amarillo.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,57 (s, 3H); 7,20 (d, 2H); 7,50-8,04 (m, 6H)

31.3) *2-bromo-1-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]etanona*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2 utilizando como compuesto de partida 1-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]etanona (5,4 g, 0,021 moles); se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 4,92 (s, 2H); 7,21-7,23 (m, 2H); 7,64-8,08 (m, 6H)

31.4) *4-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como compuestos de partida ácido fenoxiacético (1,16 g, 0,0075 moles) y el compuesto 2-bromo-1-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]etanona (2,46 g, 0,0075 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,08 (s, 2H); 6,94-7,87 (m, 14H); 12,45 (se, 1H)

MH+ experimental = 388,20; MH+ teórico = 387,39.

Punto de fusión: 140-142°C

60 Ejemplo 32

Hidrocloreto de 3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina

En un reactor de 250 ml, se hidrogena 4-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol (0,28 g, 0,00072 moles) durante 1 hora bajo una presión de hidrógeno de 1,5 bares con una cantidad catalítica de paladio adsorbido sobre carbón (10% másico) en etanol (70 ml).

ES 2 311 847 T3

Se filtra sobre filtro millipore y se lava con etanol. Después de concentrar a sequedad, el resto se tritura con éter dietílico, se agita en una mezcla de éter dietílico y de isopentano (1:9) y el sólido finalmente se filtra. Después de secar, se obtiene un polvo de color amarillo que se purifica por cromatografía en columna de sílice RP18 (eluyente: acetonitrilo-ácido trifluoroacético 0,1N: 1-2).

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3-4 (se); 5,30 (s, 2H); 6,21-6,26 (m, 2H); 6,39 (d, 1H); 7,01-7,09 (m, 6H); 7,33-7,37 (m, 2H); 7,76-7,78 (m, 2H); 7,92 (s, 1H)

MH+ experimental = 358,20; MH+ teórico = 357,41

El sólido obtenido en la etapa anterior (0,07 g, 0,00020 moles) se agita durante 30 minutos en una mezcla de acetato de etilo y una disolución saturada en hidrógenocarbonato de sodio. Se deja decantar, la fase orgánica se lava con una disolución saturada en carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El resto se recoge en etanol (7 ml) y, a 0°C, se añade una disolución 1N de ácido clorhídrico en éter dietílico (0,43 ml, 0,00044 moles). Después de agitar durante 30 minutos, se evapora a sequedad, se recoge con éter dietílico y se filtra. Después de secar, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3-4 (se); 5,44 (s, 2H); 6,67 (se, 2H); 6,80 (se, 1H); 7,02-7,38 (m, 8H); 7,89-7,91 (m, 2H); 8,14 (s, 1H)

MH+ experimental = 358,20; MH+ teórico = 357,41

Punto de fusión: >300°C

Ejemplo 33

4-{4-[4-(benciloxi)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 449,20; MH+ teórico = 448,52

Punto de fusión: 134-136°C

Ejemplo 34

4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenol

34.1) *4-{4-[4-(benciloxi)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol*

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como productos de partida ácido fenoxiacético (1,82 g, 0,012 moles) y 1-{4-[4-(benciloxi)fenoxi]fenil}-2-bromoetanol (4,76 g, 0,012 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,07 (s, 4H); 6,89-7,75 (m, 19H); 12,38 (s, 1H)

MH+ experimental = 449,20; MH+ teórico = 448,5.

34.2) *4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenol*

En un reactor de 100 ml, se hidrogenan 138 mg de 4-{4-[4-(benciloxi)fenoxi]fenil}-2-(fenoximetil)-1H-imidazol (0,0003 moles) en 10 ml de etanol con una cantidad catalítica de paladio adsorbido sobre carbón (10% másico), durante 24 horas bajo una presión de hidrógeno de 4 bares. Se filtra sobre filtro millipore, se lava con etanol y se evapora a sequedad. El resto se tritura con éter dietílico y el conjunto se agita en éter dietílico y el sólido se filtra. El producto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 2-8 a 5-5). Después de un lavado con éter dietílico, se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 5,06 (s, 2H); 6,76-7,70 (m, 14H); 9,34 (s, 1H); 12,41 (se, 1H)

MH+ experimental = 359,20; MH+ teórico = 358,39

Punto de fusión: 211-213°C

ES 2 311 847 T3

Ejemplo 35

4-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 361,20; MH+ teórico = 360,39

Punto de fusión: 177-179°C

Ejemplo 36

N-(4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]fenil) acetamida

Se pone en suspensión 4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]anilina (600 mg, 0,00168 moles), (preparada según un método análogo al descrito en el ejemplo 28) en etanol (30 ml) a 0°C. Se añaden trietilamina (0,235 ml, 0,00168 moles) y yoduro de metilo (0,136 ml, 0,0022 moles). La mezcla se agita 20 horas y se evapora a sequedad. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 4-6 a 5-5). Después de un lavado con éter dietílico y con isopentano, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,66 (s, 3H); 5,06 (s, 2H); 5,54 (se, 1H); 6,54-7,70 (m, 14H); 12,32 (se, 1H)

MH+ experimental = 372,30; MH+ teórico = 371,44

Punto de fusión: 176-177°C

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de 2-nitro-4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]anilina

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 403,20; MH+ teórico = 402,41

Punto de fusión: 178-180°C

Ejemplo 38

N-metil-N-(4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]fenil)amina

Se pone en suspensión 4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]anilina (238 mg, 0,0066 moles), (preparada según un método análogo al descrito en el ejemplo 28) en diclorometano (5 ml) a 23°C. Se añaden trietilamina (0,1 ml, 0,0079 moles) y anhídrido acético (0,062 ml, 0,0066 moles). La mezcla se agita 20 horas y se evapora a sequedad. El aceite obtenido se recoge con acetato de etilo y agua. Después decantar y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de sílice de tipo Biotage (eluyente: acetato de etilo-heptano: 7-3 a 9-1). Después de un lavado con éter diisopropílico y con isopentano, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,03 (s, 3H); 5,08 (s, 2H); 6,94-7,74 (m, 14H); 9,92 (s, 1H); 12,32 (se, 1H) MH+ experimental = 400,30; MH+ teórico = 399,44

Punto de fusión: 125-126°C

Ejemplo 39

3-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]benzonitrilo

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 368,30; MH+ teórico = 367,41

Punto de fusión: 161-163°C

ES 2 311 847 T3

Ejemplo 40

4-[4-(2-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 31.

MH+ experimental = 388,20; MH+ teórico = 387,39

Punto de fusión: 128-129°C

Ejemplo 41

Hidrocloruro de 2-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]anilina

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 31.

MH+ experimental = 358,30; MH+ teórico = 357,41

Punto de fusión: 88-89°C

Ejemplo 42

Hidrocloruro de 1-(4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]fenil)metanamina

En un reactor de 100 ml, 120 mg de 4-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]benzonitrilo (0,00033 moles) (obtenido según un método análogo al descrito en el ejemplo 1) en etanol (10 ml) en presencia de ácido clorhídrico evaporado (0,1 ml) y de una cantidad catalítica de paladio adsorbido sobre carbón (10% másico), se hidrogenan durante dos días bajo una presión de hidrógeno de 1,5 bares. Se filtra sobre filtro millipore y se lava con etanol. Se evapora a sequedad y el resto se tritura con una mezcla de disolventes tales como éter dietílico y etanol en la proporción 1-1. Se obtiene después de secar un polvo de color verde.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 4,00 (m, 2H); 5,36 (s, 2H); 7,00-8,32 (m, 17H)

MH+ experimental = 372,30; MH+ teórico = 371,44

Punto de fusión: >300°C

Ejemplo 43

Hidrocloruro de 1-(3-[4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi]fenil)metanamina

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 42.

MH+ experimental = 272,30; MH+ teórico = 271,44

Punto de fusión: 200-202°C

Ejemplo 44

4-[4-(3-bromofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 421,10; MH+ teórico = 421,29

Punto de fusión: 133-135°C

ES 2 311 847 T3

Ejemplo 45

Hidrocloreto de 2-fluoro-4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina

45.1) 4-amino-3-fluorofenol

En un reactor de 1 l, 10 g de 4-nitro-3-fluorofenol (0,0637 moles) con una cantidad catalítica de paladio adsorbido sobre carbón (10% másico) en etanol (250 ml) se hidrogena durante 2 horas bajo una presión de hidrógeno de 1,5 bares. Se filtra sobre filtro millipore y se lava con etanol. Se evapora a sequedad y el resto se tritura con éter dietílico y se agita todo en una mezcla de éter diisopropílico y de isopentano (1:4). Después de filtrar el sólido y de secar, se obtiene un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 4,35 (s, 2H); 6,32-6,61 (m, 3H); 8,75 (s, 1H)

45.2) 1-[4-(4-amino-3-fluorofenoxi)fenil]etanona

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.1 utilizando como compuestos de partida 4-amino-3-fluorofenol (7,68 g, 0,06 moles) y 4-fluoroacetofenona (8,34 g, 0,06 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color blanco.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 2,51 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 6,69-6,96 (m, 5H); 7,92 (d, 2H)

45.3) Hidrocloreto de 1-[4-(4-amino-3-fluorofenoxi)fenil]-2-bromoetanona

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.2 utilizando como compuestos de partida 1-[4-(4-amino-3-fluorofenoxi)fenil]etanona (4 g, 0,0163 moles); se obtiene un polvo de color rosa.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 4,84 (s, 2H); 5-6 (pico ancho); 6,99-7,13 (m, 5H); 7,93-8,02 (m, 2H)

45.4) Hidrocloreto de 2-fluoro-4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina

Este compuesto se prepara según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.3 utilizando como compuestos de partida ácido fenoxiacético (1,6 g, 0,0106 moles) e hidrocloreto de 1-[4-(4-amino-3-fluorofenoxi)fenil]-2-bromoetanona (4,2 g, 0,0106 moles) y carbonato de cesio (3,44 g, 0,0106 moles). Después de tratamiento, se obtiene un polvo de color beige.

MH⁺ experimental = 376,20; MH⁺ teórico = 375,4

El sólido obtenido (0,06 g, 0,00016 moles) se pone en suspensión en 7 ml de etanol. En esta mezcla enfriada a 0°C, se vierten 0,35 ml de una disolución 1N de ácido clorhídrico en éter dietílico (0,00032 moles). Después de agitar durante una hora a esta temperatura, se evapora a sequedad, se recoge con éter dietílico y se filtra. Después de secar, se obtiene un polvo de color rosa.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3-5 (pico ancho); 5,44 (s, 2H); 6,77-6,80 (m, 1H); 6,97-7,12 (m, 7H); 7,34-7,38 (m, 2H); 7,86 (d, 2H); 8,11 (s, 1H)

Punto de fusión: >300°C

Ejemplo 46

4-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH⁺ experimental = 377,20; MH⁺ teórico = 376,84

Punto de fusión: 146-148°C

Ejemplo 47

4-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH⁺ experimental = 379,10; MH⁺ teórico = 378,38

Punto de fusión: 160-161°C

ES 2 311 847 T3

Ejemplo 48

4-(4-bencilfenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 31.

MH+ experimental = 341,20; MH+ teórico = 340,42

Punto de fusión: 147-148°C

Ejemplo 49

4-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 357,20; MH+ teórico = 356,42

Punto de fusión: 160-162°C

Ejemplo 50

Hidrocloreto de 4-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 377,10; MH+ teórico = 376,84

Punto de fusión: 158-160°C

Ejemplo 51

4-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 361,10; MH+ teórico = 360,39

Punto de fusión: 154-156°C

Ejemplo 52

4-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 379,10; MH+ teórico = 378,38

Punto de fusión: 188-190°C

Ejemplo 53

Hidrocloreto de N¹-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)glicinamida

53.1) {2-oxo-2-[(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)amino]etil}carbamato de terc-butilo

Se agita durante 24 horas a 23°C, una mezcla que contiene ácido terbutoxicarbonil N-glicina (417 mg, 0,00238 moles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1 g, 0,00524 moles), trietilamina (0,73 ml, 0,00524 moles), 1-hidroxibenzotriazol (354 mg, 0,00262 moles) y {4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina (850 mg, 0,00238 moles, preparada según el ejemplo 28) en 15 ml de dimetilformamida y 3 ml de diclorometano. Se evapora a sequedad y el aceite obtenido se recoge con acetato de etilo y agua. Después decantar y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El resto obtenido se adsorbe en sílice y se purifica por cromatografía en columna de

ES 2 311 847 T3

sílice de tipo Merck (eluyente: diclorometano-metanol: 98-2 a 95-5). Después de un lavado con éter diisopropílico y con isopentano, se obtiene un polvo de color naranja.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 1,38 (s, 9H); 3,69-3,71 (m; 2H); 5,07 (s, 2H); 6,94-7,45 (m, 15H); 9,92 (s, 1H); 12,3-12,4 (se, 1H)

MH+ experimental = 515,30; MH+ teórico = 514,56

53.2) Hidrocloruro de N1-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil)glicinamida

El compuesto {2-oxo-2-[(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil) amino]etil} carbamato de *terc*-butilo (331 mg, 0,00064 moles) en 6 ml de acetato de etilo se agita durante 2 horas a 23°C y se evapora a sequedad. Después de un lavado con éter y con isopentano, se obtiene después de filtrar y de secar, un polvo de color beige.

RMN ¹H (δ ppm, DMSO): 3,3-3,7 (se, 3H); 3,74-3,80 (m, 2R); 5,43 (s, 2H); 7,01-8,26 (m, 16H); 10, 84 (s, 1H)

MH+ experimental = 415,20; MH+ teórico = 414,46

Punto de fusión: > 250°C

Ejemplo 54

4-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 379,20; MH+ teórico = 378,38

Punto de fusión: 128-130°C

Ejemplo 55

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 379,20; MH+ teórico = 378,38

Punto de fusión: 131-133°C

Ejemplo 56

4-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 379,00; MH+ teórico = 378,38

Punto de fusión: 127-129°C

Ejemplo 57

4-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol

Este compuesto se sintetiza según un método análogo al descrito en el ejemplo 1.

MH+ experimental = 379,00; MH+ teórico = 378,38

Punto de fusión: 143-145°C

ES 2 311 847 T3

Según un método análogo al descrito en los ejemplos 1 a 57, se pueden preparar igualmente los compuestos siguientes:

- N*-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}piridin-4-amina;
4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}piridina;
4-({4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}tio)piridina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-*N*-fenilamina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}pirimidin-2-amina;
2-(fenoximetil)-4-[4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)fenil]-1H-imidazol;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1H-indol-4-amina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1H-indol-6-amina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}piracin-2-amina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-4H-1,2,4-triazol-4-amina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}furan-2-amina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}furan-3-amina;
N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-*N*-tien-2-ilamina;
o una sal aceptable farmacéuticamente de estos últimos.

Estudio farmacológico

La afinidad de los compuestos de la presente invención se determina aplicando el procedimiento experimental siguiente:

Las diferentes líneas celulares se incuban a 37°C en una atmósfera que contiene 5% de CO₂ (incubadores Format Scientific) en DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco) a 4,5 g/l de glucosa al que se ha añadido 10% de suero de ternera inactivado por calor, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y 2 mM de glutamina (Gibco).

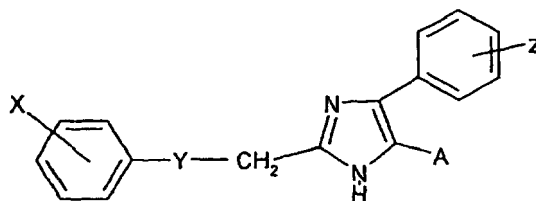
La inhibición de la proliferación celular se mide por el ensayo colorimétrico de WST (sal de tetrazolio, Boehringer Mannheim, Meylan, Francia). Las células se siembran en microplacas de 96 pocillos (TPP) a razón de 2.000 células por pocillo para las HT29, 1.300 para las DU145 y 1.200 para las MIA-Pa-Ca-2 en 95 µl de medio de cultivo. 24 horas después de la siembra, se añaden 5 µl de fármacos a diferentes concentraciones (el producto está disuelto en DMA a 10-2M y después se diluye en medio de cultivo). Las concentraciones finales van de 25 µM a 0,5 µM. Después de 72 horas de incubación, se añaden 10 µl de WST por pocillo y la determinación de la absorbancia se efectúa a 450 nM 2 horas después (Victor, Perkin Elmer).

Cada experimento se efectúa dos veces y es el resultado de la medida de la absorbancia de ocho pocillos. Para cada producto, la medida de CI₅₀ que corresponde a la concentración del producto que produce un 50% de inhibición del crecimiento celular, se determina por un cálculo de regresión lineal (desviación lineal, desviación de la linealidad y diferencia entre los experimentos, programa de cálculo TSAR) sobre la parte lineal de la sigmoide.

Los valores de CI₅₀ obtenidos para la mayoría de los compuestos varían 1 µM a 10 nM.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



en forma racémica, de enantiómero o todas las combinaciones de estas formas y en la que:

X representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre H y halo;

Y representa -O- o -S-;

A representa H o alquilo(C₁-C₆);

Z representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre:

- alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, -(CH₂)_n-NR₃R₄, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)tio, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;
- aril-alquilo(C₁-C₆);
- heteroarilo;
- -Z₁-Z'₁;
- -NR_N-C(O)-Z'₂; o
- -Z₂-Z'₂;

Z₁ representa -O-, -C(O)-O-, -NR_N-C(O)- o -C(O)-NR_N;

Z'₁ representa un radical alquilo(C₁-C₁₀); arilo-alquilo(C₁-C₆) en el que el radical arilo está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: halo, alcoxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)tio y -NR₁R₂;

R₁ y R₂ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆);

Z₂ representa -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)-NR_N- o -NR_N-;

Z'₂ representa un radical arilo o heteroarilo, estando los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, aril-alcoxi, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido, -(CH₂)_n-NR₃R₄ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)carbonilo o alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o bien R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆);

R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆);

ES 2 311 847 T3

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula $NH_2-CH(R_A)-C(O)-OH$;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C_1-C_6);

n representa un número entero de 0 a 3; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

con la excepción de los compuestos en los que A representa el átomo de hidrógeno y Z el radical-3- CF_3 .

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque

X representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre H y halo;

Y representa -O- o -S-;

A representa H o alquilo(C_1-C_6);

Z representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre:

- alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes y alcoxi(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- heteroarilo;
- $-Z_1-Z'_1$;
- $-NH-C(O)-Z'_2$; o
- $-Z_2-Z'_2$;

Z_1 representa -O-, $-NH-C(O)-$ o $-C(O)-NH-$;

Z'_1 representa un radical alquilo(C_4-C_{10}); arilo-alquilo(C_1-C_6) en el que el radical arilo está sustituido opcionalmente con uno o varios halo idénticos o diferentes; o alquilo(C_1-C_6) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre halo, alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tio y $-NR_1R_2$;

R_1 y R_2 representan, independientemente, H o alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C_1-C_6);

Z_2 representa -O-, -S-, $-SO_2-$, $-C(O)-$ o $-C(O)-NH-$;

Z'_2 representa un radical arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes y alcoxi(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque A representa H e Y representa -O-; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque X representa H; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

5. Compuesto según la reivindicación 4, **caracterizado** porque

Z representa uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, en posición meta y/o para y elegidos entre heteroarilo y $-Z_2-Z'_2$;

Z_2 representa -O-, -S-, $-SO_2-$, $-C(O)-$ o $-C(O)-NH-$;

Z'_2 representa uno de los radicales fenilo o naftilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes y alcoxi(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, **caracterizado** porque Z representa un heteroarilo;

- $-Z_1-Z'_1$ en el que

bien Z_1 representa -O-, $-NR_N-C(O)-$ o $-C(O)-NR_N-$ y Z'_1 representa el radical bencilo;

bien Z_1 representa -O-, $-C(O)-O-$, $-NR_N-C(O)-$ o $-C(O)-NR_N-$ y Z'_1 representa un radical alquilo(C_1-C_6) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: halo, alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tio y $-NR_1R_2$;

R_1 y R_2 representan, independientemente, H o alquilo(C_1-C_6), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo;

- $-Z_2-Z'_2$ en el que

Z_2 representa -O-, -S-, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_N-$ o NR_N- ;

Z'_2 representa un radical fenilo o fenilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alcoxi(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, aril-alcoxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ y $-NH-C(O)-CH(R_A)-NR_5R_6$;

R_3 y R_4 representan, independientemente, H, alquilo(C_1-C_6) o alquil(C_1-C_6)carbonilo;

R_5 y R_6 representan, independientemente, H o alquilo(C_1-C_6);

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula $NH_2-CH(R_A)-C(O)-OH$;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C_1-C_6); o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, **caracterizado** porque Z representa uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, de fórmula $-Z_2-Z'_2$; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

8. Compuesto según la reivindicación 7, **caracterizado** porque Z está en posición meta y/o para; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizado** porque Z_2 representa -O-, -S-, $-SO_2-$ o $-C(O)-$; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

10. Compuesto según la reivindicación 9, **caracterizado** porque Z_2 representa -O-; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizado** porque Z_2 representa $-NR_N-$; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, **caracterizado** porque

Z'_2 representa fenilo o fenilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alcoxi(C_1-C_6) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, benciloxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, fosfato, $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ y $-NH-C(O)-CH(R_A)-NR_5R_6$;

R_3 y R_4 representan, independientemente, H, alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carbonilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C_1-C_6);

R_5 y R_6 representan, independientemente, H o alquilo(C_1-C_6);

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula $NH_2-CH(R_A)-C(O)-OH$; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, **caracterizado** porque

Z'_2 representa fenilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, alcoxi(C_1-C_6), $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ y $-NH-C(O)-CH(R_A)-NR_5R_6$;

ES 2 311 847 T3

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆) o alquil(C₁-C₆)carbonilo;

R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆); o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

14. Compuesto según la reivindicación 13, **caracterizado** porque

Z'₂ representa fenilo sustituido con al menos dos radicales idénticos o diferentes elegidos entre: fluoro, nitro, ciano, hidroxilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆), -NH₂ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆; R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆); o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, **caracterizado** porque

Z'₂ representa el radical piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, triazolilo, furilo, tienilo, purinilo, triacinilo, pirrazolo-pirimidinilo, quinoxalinilo o indolilo,

estando cada uno de estos radicales sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) y -NH₂; o una sal aceptable farmacéuticamente de este último.

16. Compuesto según la reivindicación 1 **caracterizado** porque responde a una de las fórmulas siguientes:

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-[(feniltio)metil]-1H-imidazol;

4-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-[(feniltio)metil]-1H-imidazol;

2-[(4-fluorofenoxi)metil]-4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;

2-(fenoximetil)-4-[4-(feniltio)fenil]-1H-imidazol;

2-(fenoximetil)-4-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1H-imidazol;

4-(4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

trifluoroacetato de 2-(fenoximetil)-4-(4-fenoxifenil)-1H-imidazol;

trifluoroacetato de 4-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-(4-hexilfenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-(4-butoxifenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil) morfolina;

hidrocloruro de 1-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil) piperidina;

hidrocloruro de N,N-dimetil-N-(2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}etil)amina;

4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

2-(fenoximetil)-4-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-1H-imidazol;

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-metil-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;

4-fluoro-N-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}benzamida;

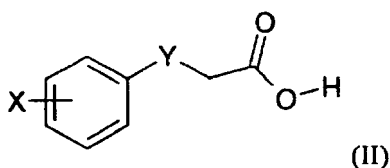
4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzonitrilo;

4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzoato de etilo;

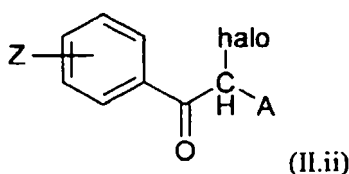
ES 2 311 847 T3

4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzoato de etilo;
 4-{4-[4-(metiltio)fenoxi]fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 5 4-{4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 hidrocloreto de 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 trifluoroacetato de {4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}fenil metanona;
 10 trifluoroacetato de N-(4-fluorofenil)-4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]benzamida;
 4-[4-(3-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 15 hidrocloreto de 3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 4-{4-[4-(benciloxi)fenoxi]fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenol;
 20 4-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 N-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil) acetamida;
 25 trifluoroacetato de 2-nitro-4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 N-metil-N-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil) amina;
 3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}benzonitrilo;
 30 4-[4-(2-nitrofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 hidrocloreto de 2-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 35 hidrocloreto de 1-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil) metanamina;
 hidrocloreto de 1-(3-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil) metanamina;
 4-[4-(3-bromofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 40 hidrocloreto de 2-fluoro-4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}anilina;
 4-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 45 4-[4-(3,5-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-(4-bencilfenil)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 50 hidrocloreto de 4-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 55 4-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 hidrocloreto de N¹-(4-{4-[2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenoxi}fenil) glicinamida;
 4-[4-(2,5-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 60 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 4-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol;
 65 4-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil]-2-(fenoximetil)-1H-imidazol.

17. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



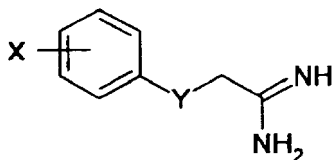
en la que X e Y tienen el significado indicado anteriormente, con una base para formar el compuesto (II) en una forma salificada y después con la α -halógeno-cetona de fórmula



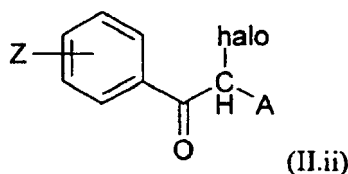
en la que Z y A tienen el significado indicado anteriormente, en un disolvente inerte,

y el ceto-éster así obtenido se cicla en presencia de una sal de amonio para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

18. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque se condensa a reflujo en un disolvente inerte polar, un compuesto de fórmula (II-iii)



en la que X e Y tienen el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores y la α -halógeno-cetona de fórmula general (II.ii)



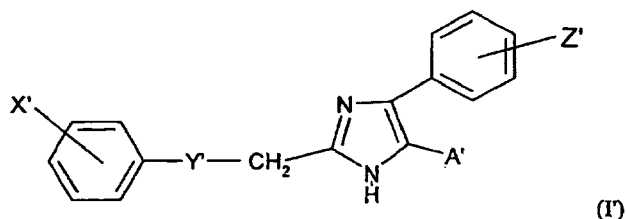
en la que Z y A son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

19. Composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en asociación con un soporte aceptable farmacéuticamente.

20. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de un medicamento anti-tumoral.

21. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la polimerización de la tubulina.

22. Utilización de un compuesto de fórmula (I')



en forma racémica, de enantiómero o todas las combinaciones de estas formas y en la que

X' representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre H y halo;

Y' representa -O- o -S-;

A' representa H o alquilo(C₁-C₆);

Z' representa uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes elegidos entre:

- alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes;
- arilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre: halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, -(CH₂)_n-NR₃R₄, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alquil(C₁-C₆)tio, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;
- aril-alquilo(C₁-C₆);
- heteroarilo;
- -Z₁-Z'₁;
- -NR_N-C(O)-Z'₂; o
- -Z₂-Z'₂;

Z₁ representa -O-, -C(O)-O-, -NR_N-C(O)- o -C(O)-NR_N-;

Z'₁ representa un radical alquilo(C₁-C₁₀); arilo-alquilo(C₁-C₆) en el que el radical arilo está sustituido opcionalmente con uno o varios halo idénticos o diferentes; o alquilo(C₁-C₆) sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: halo, alcoxi(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)tio y -NR₁R₂;

R₁ y R₂ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆), o bien forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆);

Z₂ representa -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)-NR_N- o NR_N-;

Z'₂ representa un radical arilo o heteroarilo, estando los radicales arilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre:

halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₆) sustituido opcionalmente con uno o varios radicales halo idénticos o diferentes, aril-alcoxi, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, fosfato, sulfato, glicósido, -(CH₂)_n-NR₃R₄ y -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆;

R₃ y R₄ representan, independientemente, H, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)carbonilo o alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o bien R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo(C₁-C₆);

R₅ y R₆ representan, independientemente, H o alquilo(C₁-C₆);

R_A representa el resto asociado al aminoácido de fórmula NH₂-CH(R_A)-C(O)-OH;

ES 2 311 847 T3

R_N representa hidrógeno o un radical alquilo(C_1-C_6);

n representa un número entero de 0 a 3; o una sal aceptable farmacéuticamente de estos compuestos, para la preparación de un medicamento anti-tumoral.

5

23. Utilización de un compuesto de fórmula (I') tal como se ha definido en la reivindicación 22, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la polimerización de la tubulina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65