



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

04-118235

54. TÍTULO "DERIVADOS N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA
MONOAMINO OXIDASA B"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 233/25 // A61K31/15 ; A61K31/275

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 24 NOV 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04110235 00000000 Folios: 132
Fecha (AG): 2004-11-24 16:22:39
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: JOLIDON, Synese; RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa, María;
THOMAS, Andrew, William y WYLER, Rene.Dirección: Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen; Missionsstrasse 33, CH-4055 Basle;
Zwinglistrasse 4, CH-4127 Birsfelden y Brandschenkestrasse 188, CH-8002
Zuerich.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05297

Fecha: 21/05/03

Publicación Internacional No. WO 03/099763 A1

Fecha: 04/12/03

⑥

Título (54)

"DERIVADOS N-ACILAMINOBENCENO COMO INHIBIDORES
SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 233/25

A61K31/15 ; A61K31/275.

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

29/05/02

(31) Número de Solicitud

02011639.8

⑨

Comprobante de Pago No. 04-90,698

Fecha: Noviembre 23 de 2004

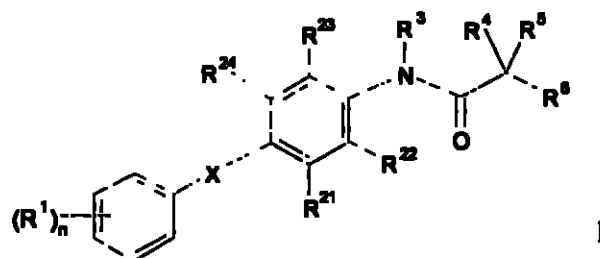
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 90,698
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2004

NIT : 8001766

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 84118235 80688888 Folios: 138
Fecha (REC): 2004-11-24 16:22:39
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	24535985	23/11/2004	6,969,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percurrir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H. FFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments; to limit the scope of applications; to file oppositions; to file cancellations total or partially; to pay all installments, to pay all installments prescribed by law; to receive proper receipts; to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Surza
Basilea

(ss)

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien se consta que firmó el anterior documento, y quien duplicadamente juramentado declaró y dijo que él es

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4 Nr. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

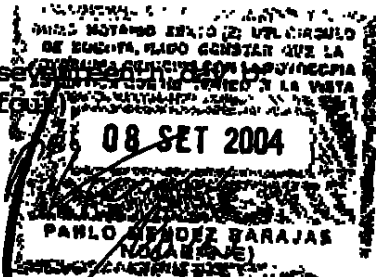
Switzerland
Basel

(ss)

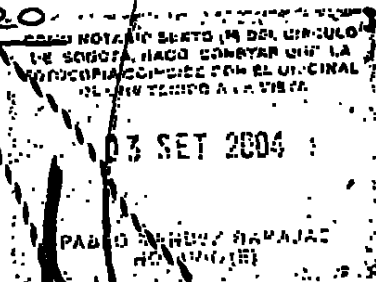
On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeen thousand two hundred and four)



Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. V. V.

3. in his/her function as att. not. pub.

4. and certified by the seal of the Canton

Certified 18. Aug. 2004

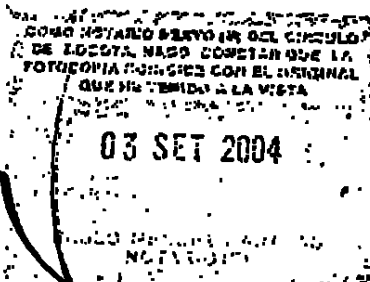
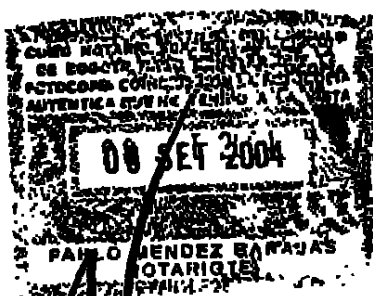
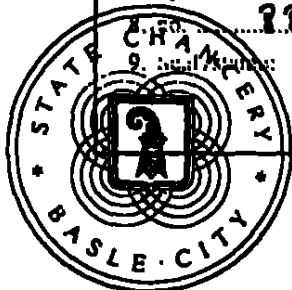
5. in Basel (Stadte) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 3335/13376

9. Seal of the State Chancery

10. Signature: P. V. V.



TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de Agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

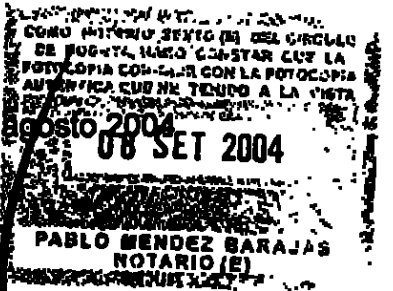
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

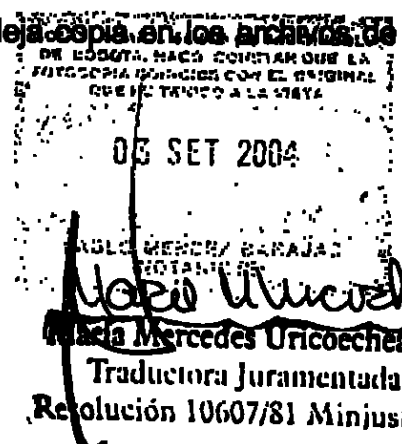
Fdo.: firma legible

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

03 SET - 3 P 12:12

7586

Para Un...

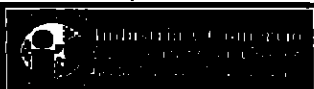
CUYA FIRMA APARECE EN EL MENSAJE
DOCUMENTO DESEMPENAR

DE LEGALIZACIONES
DELEGATA D.C.

03 SET 2004

03 SET 2004

*Folios 8, 9, 10 y 11
extracto y tarjetas
Dic/04*



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



7

Expediente No		04118235	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: <i>orte final.</i>			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/05297

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07C233/25 C07C233/60 C07C255/23 C07C235/16 C07C323/41
C07C243/14 C07C259/06 C07C233/33 C07C233/15 C07C237/04
C07C237/22 A61K31/15 A61K 31/275 A61P25/28

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K C07C

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DE 10 03 753 B (KARL KINDLER DR) 7 de Marzo de 1957 (1957-03-07) ejemplos 4-6, 9, 12, 13	1
X	EHRHARDT, JEAN DANIEL Y COL.: "Relaciones estructura-actividad en una serie de 2,6-dicloro análogos de lidocaína" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1978), 13(3), 235-40, XP009018741 página 235; ejemplo 17; tabla I página 236; ejemplo 17; tabla II	1
X	EP 0 632 017 A (ROUSSEL UCLAF) 4 de Enero de 1995 (1995-01-04) página 11-14; reivindicación 7; ejemplos 3-8	1
	-/-	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

16 de Octubre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/10/2003

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kiernan, A

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	TRIVEDI, J. P. Y COL.: "Anestésicos locales potenciales: síntesis de benciloxiacetanilidas y propionanilidas" INDIAN JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY (1967), 30(3-4), 91-5, XP009018747 página 93; ejemplos 1-12; tabla II	1
X	LUKAS, A. Y COL.: "Estudios sobre anestésicos locales. XXXVII. Fenoxi y benciloxiaciltoluidinas básicas" ACTA FACULTATIS PHARMACEUTICAE UNIVERSITATIS COMENIANAEE, Vol. 28, 1975, páginas 91-114, XP001155612 página 107-108; ejemplos 11, 12, 14, 15, 18, 19, 21, 22, 26, tabla 2	1
X	LUKAS, A. Y COL.: "Estudio de anestésicos locales. XXVII. Ariloxi y aralcoxiacetililidinas básicas" CESKOSLOV. FARM., Vol. 13, 1964, páginas 225-228, XP009018756 página 225, columna 2; ejemplos V, VI, VIII página 227; tabla 2	1
X	LUKAS, A. Y COL.: "Estudios sobre anestésicos locales. XLII. Fenoxi y benciloxiaciltoluidinas básicas" CESKOSLOVENSKA FARMACIE, Vol. 21, No. 6, 1972, páginas 273-275, XP009018758 entradas 5, 6, 8 página 274; tabla 1	1
X	LUKAS, A. Y COL.: "Estudios sobre anestésicos locales. XXX. 4-Aroxi y 4-Aralcoxi-2, 6-dimetilacetanilidas básicas" ACTA FACULTATIS PHARMACEUTICAE BOHEMOSLOVENICAE, Vol. 12, 1966, páginas 189-202, XP001155535 entradas 8, 9, 11, 12 página 195; tabla 2	1
A	KALGUTKAR A S Y COL.: "INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINA OXIDASA (MAO-A Y MAO-B) COMO PRUEBAS DE SU SITIO CATALÍTICO Y MECANISMO" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, NEW YORK, NY, US, Vol. 15, No. 4, 1995, páginas 325-388, XP002034298 ISSN: 0198-6325 página 349; ejemplo 86 página 368, ejemplo 198	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 03/05297

10

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	DOSTERT P Y COL.: "MODIFICACIONES ESTRUCTURALES EN LA SERIE OXAZOLIDINONA QUE CONDUCEN A INHIBIDORES SELECTIVOS DE MONOAMINA OXIDASA TIPO A O B" INTERNATIONAL CONGRESS SERIES, EXCERPTA MEDICA, AMSTERDAM, NL, Vol. 564, 1982, páginas 197-208, XP001027632 ISSN: 0531-5131 página 200; tabla 4 página 202; tablas 6,7 página 204; tablas 9, 10	1-19

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/05297**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
DE 1003753 B	07-03-1957	NINGUNO	
EP 0632017 A	04-01-1995	AT 165815 T	15-05-1998
		CA 2126917 A1	30-12-1994
		DE 69410021 D1	10-06-1998
		DE 69410021 T2	11-02-1999
		DK 632017 T3	15-03-1999
		EP 0632017 A1	04-01-1995
		ES 2115893 T3	01-07-1998
		JP 7017936 A	20-01-1995
		US 5416112 A	16-05-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05297

12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/25 C07C233/60 C07C255/23 C07C235/16 C07C323/41
 C07C243/14 C07C259/06 C07C233/33 C07C233/15 C07C237/04
 C07C237/22 A61K31/15 A61K31/275 A61P25/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 03 753 B (KARL KINDLER DR) 7 March 1957 (1957-03-07) examples 4-6,9,12,13	1
X	EHRHARDT, JEAN DANIEL ET AL: "Structure-activity relationships in a series of 2,6-dichloro analogs of lidocaine" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1978), 13(3), 235-40 , XP009018741 page 235; example 17; table I page 236; example 17; table II	1
X	EP 0 632 017 A (ROUSSEL UCLAF) 4 January 1995 (1995-01-04) page 11-14; claim 7; examples 3-8	1
	—/—	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 2003

Date of mailing of the international search report

27/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kiernan, A

16

13

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRIVEDI, J. P. ET AL: "Potential local anesthetics: synthesis of benzyloxyacetanilides and propionanilides" INDIAN JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY (1967), 30(3-4), 91-5 , XP009018747 page 93; examples 1-12; table II	1
X	LUKAS, A. ET AL.: "Studies on local anesthetics. XXXVII. Basic phenoxy- and benzyloxyacyltoluidines" ACTA FACULTATIS PHARMACEUTICAE UNIVERSITATIS COMENIANAE, vol. 28, 1975, pages 91-114, XP001155612 page 107-108; examples 11,12,14,15,18,19,21,22,26; table 2	1
X	LUKAS, A. ET AL.: "Study of local anesthetics. XXVII. Basic aryloxy- and aralkoxyacetylxylydines." CESKOSLOV. FARM., vol. 13, 1964, pages 225-228, XP009018756 page 225, column 2; examples V,VI,VIII page 227; table 2	1
X	LUKAS, A. ET AL.: "Studies on local anaesthetics. XLII. Basic phenoxy- and benzyloxyacyltoluidines." CESKOSLOVENSKA FARMACIE, vol. 21, no. 6, 1972, pages 273-275, XP009018758 entries 5,6,8 page 274; table 1	1
X	LUKAS, A. ET AL.: "Studien über Lokalanästhetika. XXX. Basische 4-Aroxy- und 4-Aralkoxy-2,6-dimethylacetanilide" ACTA FACULTATIS PHARMACEUTICAE BOHEMOSLOVENICAE, vol. 12, 1966, pages 189-202, XP001155535 entries 8,9,11,12 page 195; table 2	1
A	KALGUTKAR A S ET AL: "SELECTIVE INHIBITORS OF MONOAMINE OXIDASE (MAO-A AND MAO-B) AS PROBES OF ITS CATALYTIC SITE AND MECHANISM" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, NEW YORK, NY, US, vol. 15, no. 4, 1995, pages 325-388, XP002034298 ISSN: 0198-6325 page 349; example 86 page 368; example 198 -/-	1-19

A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05297

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DOSTERT P ET AL: "STRUCTURAL MODIFICATIONS IN OXAZOLIDINONE SERIES LEADING TO TYPE A OR B SELECTIVE MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS" INTERNATIONAL CONGRESS SERIES, EXCERPTA MEDICA, AMSTERDAM, NL, vol. 564, 1982, pages 197-208, XP001027632 ISSN: 0531-5131 page 200; table 4 page 202; tables 6,7 page 204; tables 9,10 -----	1-19

AB

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05297

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1003753	B	07-03-1957	NONE	
EP 0632017	A	04-01-1995	AT 165815 T	15-05-1998
			CA 2126917 A1	30-12-1994
			DE 69410021 D1	10-06-1998
			DE 69410021 T2	11-02-1999
			DK 632017 T3	15-03-1999
			EP 0632017 A1	04-01-1995
			ES 2115893 T3	01-07-1998
			JP 7017936 A	20-01-1995
			US 5416112 A	16-05-1995

19

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
4 de Diciembre de 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/099763 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 233/25, 233/60, 255/23, 235/16, 323/41, 243/14, 259/06, 233/33, 233/15, 237/04, 237/22, A61K 31/15, 31/275, A61P 25/28

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/05297

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de Mayo de 2003 (21.05.2003)

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Burasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad: 02011639.8 29 de Mayo de 2002 (29.05.2002) EP

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

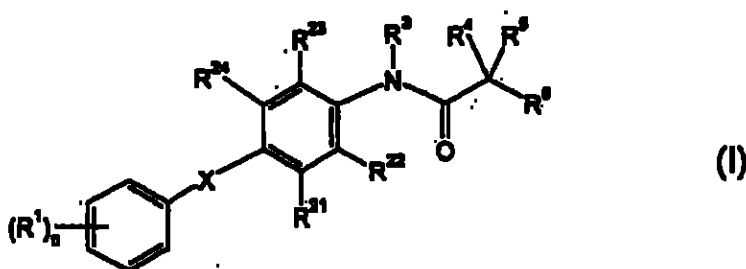
(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: JOLIDON, Synese; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa, María; Missionstrasse 33, CH-4055 Basle (CH). THOMAS, Andrew, William; Zwinglistrasse 4, CH-4127 Birsfelden (CH). WYLER, Rene; Brandschenkestrasse 168, CH-8002 Zuerich (CH).

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(54) Título: DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B



(57) Resumen: Esta invención se refiere a derivados N-acilamino arilo de fórmula general (I), en donde R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o -CHO; R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); o R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -CN, -NR⁷ o -NHC(O)R; R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH₂ o hidroxilo; R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; n es 0, 1, 2 o 3. X es -CHRO-, -OCHR-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- o -C≡C-; y a las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos. Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general (I) son inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B, y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 December 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/099763 A1(51) International Patent Classification⁷: C07C 233/25,
233/60, 255/23, 235/16, 323/41, 243/14, 259/06, 233/33,
233/15, 237/04, 237/22, A61K 31/15, 31/275, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP03/05297

(22) International Filing Date: 21 May 2003 (21.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

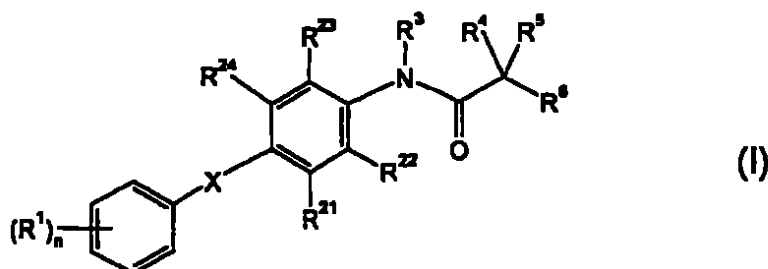
(30) Priority Data:
02011639.8 29 May 2002 (29.05.2002) EP(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventors: JOLIDON, Synese; Stutzhalde 2, CH-4223
Blanen (CH). RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa,
Maria; Missionstrasse 33, CH-4055 Basle (CH).
THOMAS, Andrew, William; Zwinglistrasse 4, CH-4127
Birsfelden (CH). WYLER, Rene; Brandchenkestrasse
168, CH-8002 Zurich (CH).(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N-ACYLAMINO BENZENE DERIVATIVES AS SELECTIVE MONOAMINE OXIDASE B INHIBITORS



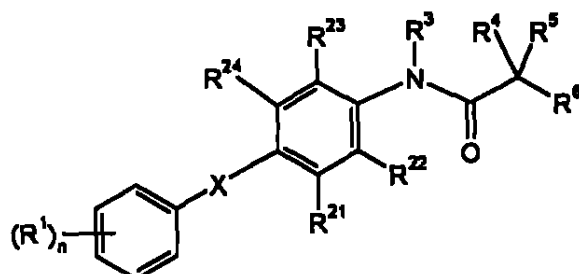
(57) Abstract: This invention relates to N-acylamino aryl derivatives of the general formula (I), wherein R¹ is halogen, halogen-(C₁-C₆)-alkyl, cyano, C₁-C₆-alkoxy or halogen-(C₁-C₆)-alkoxy; R²¹, R²², R²³ and R²⁴ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, halogen, halogen-(C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, C₁-C₆-alkoxy or -CHO; R³ is hydrogen or C₁-C₃-alkyl; R⁴, R⁵ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or -COO(C₁-C₆)-alkyl; or R⁴ and R⁵ form together with the C-atom to which they are attached a C₃-C₇-cycloalkyl ring; R⁶ is -CO-NR⁷R⁸, -COO(C₁-C₆)-alkyl, -CN, -NR₃ or -NHC(O)R; R⁷ and R⁸ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆-alkyl, NH₂ or hydroxy; R is hydrogen or C₁-C₆-alkyl; n is 0, 1, 2 or 3. X is -CHRO, -OCHR, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- or -C≡C-; and to pharmaceutically active acid addition salts thereof. It has been found that the compounds of general formula (I) are selective monoamine oxidase B inhibitors and they are therefore useful in the treatment of diseases mediated by monoamines oxidase B inhibitors, for example for the treatment of Alzheimer's disease or senile dementia.

WO 03/099763 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



5 en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al
20 cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

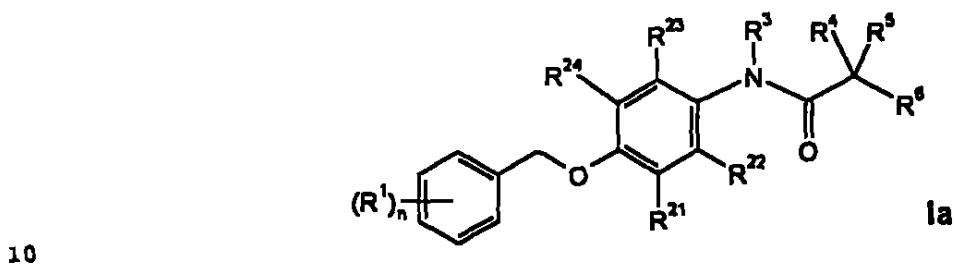
R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -CN, -NR₂ ó -NHC(O)R;

25 R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6

átomos de carbono, NH, ó hidroxilo;
R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
n es 0, 1, 2 ó 3.
X es -CHRO, -OCHR-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-
5 ó -C≡C-;

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

2. Compuestos de fórmula general



en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
15 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;
R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
20 ó R⁴ y R⁵ forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COOR⁹; ó -CN;
R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;

Rⁿ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 1, 2 ó 3,

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

5 3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH₂O, R¹ es flúor o trifluormetilo y R⁶ es -COOCH₃.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-

metil-fenil]-malonámico 6

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

5 5. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH_2O y R^6 es $-\text{CONH}_2$.

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

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

- 10 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida,
N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
15 N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-(4-benciloxi-fenil)-malonamida,
N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,
20 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,
N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida 6

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

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

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

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

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

5 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-
acetamida, 6

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

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
10 cación 1, en donde X es -OCH₂- y R⁶ es -NH₂.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en
donde el compuesto es

2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetami-
da.

15 11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde X es -CH=CH- y R⁶ es -COOCH₃ ó -CONH₂.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en
donde los compuestos son

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

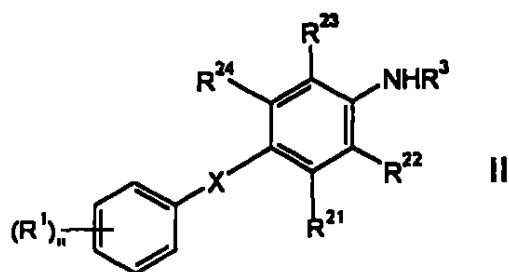
N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,

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

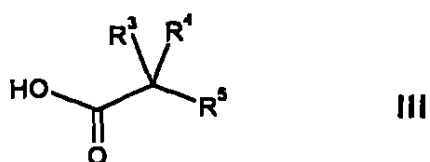
Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-
fenil}-malonámico.

25 13. Un procedimiento para la manufactura de un compues-
to de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 12, el cual procedimiento comprende

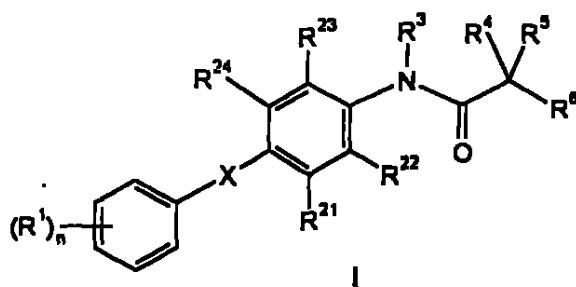
la reacción de un compuesto de fórmula



5 con un compuesto de fórmula



10 para obtener un compuesto de fórmula



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

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, siempre que esté fabricado mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13.

15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindi-

TS

- 76 -

caciones 1 a 12, y los excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

16. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

17. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de enfermedades.

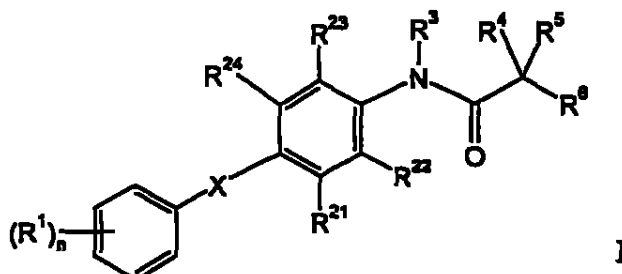
18. El empleo de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

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

20. La invención como se ha descrito hasta aquí.

Claims

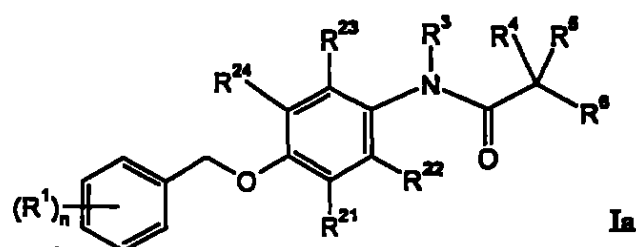
1. Compounds of the general formula



wherein

- 5 R^1 is halogen, halogen-(C_1 - C_6)-alkyl, cyano, C_1 - C_6 -alkoxy or halogen-(C_1 - C_6)-alkoxy;
- R^{21} , R^{22} , R^{23} and R^{24} independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, (C_1 - C_6)-alkyl, halogen, halogen-(C_1 - C_6)-alkyl, hydroxy, C_1 - C_6 -alkoxy or $-CHO$;
- 10 R^3 is hydrogen or C_1 - C_3 -alkyl;
 R^4 , R^5 independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy or $-COO(C_1$ - C_6)-alkyl; or R^4 and R^5 form together with the C-atom to which they are attached a C_3 - C_7 -cycloalkyl ring;
- 15 R^6 is $-CO-NR^7R^8$; $-COO(C_1$ - C_6)-alkyl, $-CN$, $-NR_2$ or $-NHC(O)R$;
 R^7 and R^8 independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, NH_2 or hydroxy;
 R is hydrogen or C_1 - C_6 -alkyl;
- n is 0, 1, 2 or 3.
- 20 X is $-CHRO$, $-OCHR$, $-CH_2S$, $-SCH_2$, $-CH_2CH_2$, $-CH=CH$ or $-C\equiv C$;
 and pharmaceutically active acid addition salts thereof.

2. Compounds of the general formula



wherein

R¹ is halogen, halogen-(C₁-C₆)-alkyl, cyano, C₁-C₆-alkoxy or halogen-(C₁-C₆)-alkoxy;

5 R²¹, R²², R²³ and R²⁴ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen and halogen;

R³ is hydrogen or C₁-C₃-alkyl;

R⁴ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

R⁵ is hydrogen or C₁-C₆-alkyl;

10 or R⁴ and R⁵ together form a C₃-C₇-cycloalkyl ring;

R⁶ is -CO-NR⁷R⁸;
-COOR⁹; or
-CN;

R⁷ and R⁸ independently from each other are hydrogen, methyl or ethyl;

15 R⁹ is C₁-C₆-alkyl; and

n is 1, 2 or 3.

and pharmaceutically active acid addition salts thereof.

3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is CH₂O, R¹ is
20 fluorine or trifluoromethyl and R⁶ is -COOCH₃.

4. Compounds according to claim 3, which are

N-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
N-[3-fluoro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
N-[4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
25 N-[2-fluoro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
N-[4-(2,4-difluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
N-[4-(2-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
N-[4-(2,4,5-trifluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,

- N-[2-fluoro-4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
 N-[4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyloxy)-2-fluoro-phenyl]-malonamic acid methyl ester,
 N-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-3-methyl-phenyl]-malonamic acid methyl ester or
 5 N-[3-chloro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamic acid methyl ester.

5. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is CH_2O and R^6 is $-\text{CONH}_2$.

6. Compounds according to claim 5, which compounds are
 10 cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid amide [4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-amide,
 N-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 N-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-2-methyl-malonamide,
 N-[3-fluoro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 N-[4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 15 N-[4-(2,4-difluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 N-[4-(2,4,5-trifluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 N-[4-(2-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 N-(4-benzyloxy-phenyl)-malonamide,
 N-[4-(4-chloro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 20 N-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-2-hydroxy-phenyl]-malonamide,
 N-[2-fluoro-4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide,
 N-[4-(3-fluoro-benzyloxy)-3-methyl-phenyl]-malonamide,
 N-[3-chloro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-malonamide or
 cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid amide [2-fluoro-4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-
 25 amide.

7. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is $-\text{OCH}_2-$ and R^6 is $-\text{NHCOCH}_3$ or $-\text{NHCOH}$.

8. Compounds according to claim 7, wherein the compounds are
 2-Acetylamino-N-[2-fluoro-4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-acetamide,
 30 2-Acetylamino-N-[2-fluoro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-acetamide,
 N-[2-Fluoro-4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-2-formylamino-acetamide or
 N-[2-Fluoro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-2-formylamino-acetamide.

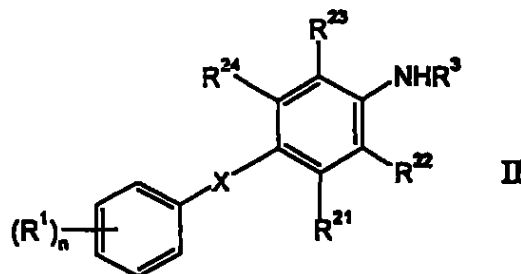
9. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is $-\text{OCH}_2-$ and R^6 is $-\text{NH}_2$.

- 35 10. A compounds according to claim 9, wherein the compound is
 2-amino-N-[2-fluoro-4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenyl]-acetamide.

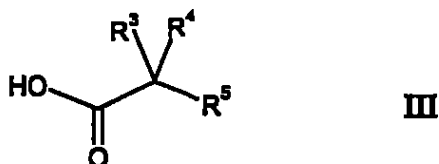
11. Compounds of formula I according to claim 1, wherein X is $-\text{CH}=\text{CH}-$ and R^6 is $-\text{COOCH}_3$ or $-\text{CONH}_2$.

12. Compounds according to claim 11, wherein the compounds are
 5 N-{4-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-malonamic acid methyl ester,
 N-{4-[2-(3-fluoro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-malonamide,
 N-{4-[2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-malonamide or
 N-{4-[2-(3-fluoro-phenyl)-vinyl]-phenyl}-malonamic acid methyl ester.

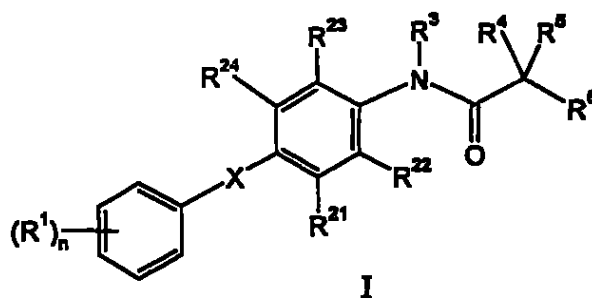
13. A process for the manufacture of a compound of formula I according to any
 10 one of claims 1 to 12, which process comprises
 reacting a compound of formula



with a compound of formula



15 to obtain a compound of formula



and, if desired, converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt.

14. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 12, when
 20 manufactured by a process according to claim 13.

- 47 -

15. A medicament containing one or more compounds as claimed in any one of claims 1 to 12 and pharmaceutically acceptable excipients for the treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors.

16. The medicament according to claim 15 for the treatment and prevention of
5 Alzheimer's disease and senile dementia.

17. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 12 as well as its pharmaceutically acceptable salts for the treatment or prevention of diseases.

18. The use of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 12 as well as its pharmaceutically acceptable salts for the manufacture of medicaments for the
10 treatment and prevention of diseases which are mediated by monoamine oxidase B inhibitors.

19. The use according to claim 18, wherein the disease is Alzheimer's disease or senile dementia.

20. The invention as herein before described.

15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES **PCT** **REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21257	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05297	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20.05.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C233/25		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 26.11.2003	Fecha de terminación de este reporte 28.06.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Kiernan, A Teléfono No. +49 89 2399-8033

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Hojas de remplazo las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, Páginas

1-42 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-20 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte).

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 20 porque:
- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relaciona con el siguiente asunto materia el cual no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 20 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	2-19
	No:	Reivindicaciones	1
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	2-19
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La reivindicación 20 no contiene una materia-objeto limitada y bien definida (Artículo 6 PCT). Por lo tanto, no se dará ninguna opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial sobre la materia-objeto de la reivindicación 20.

Re Item V

Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

- D1: DE-B-1003753
- D2: XP009018741 (Ehrhardt, J.D. et al., Eur. J. Med. Chem. (1978), 13(3), p. 235-40)
- D3: EP-A-0632017
- D4: XP009018747 (Trivedi, J.P. et al., Indian J. Appl. Chem. (1967), 30(3-4), p. 91-5)
- D5: XP0011556612 (Lukas, A. et al., Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae (1975), 28, p. 91-114)
- D6: XP009018756 (Lukas, A. et al., Ceskoslov. Farm. (1964), 13 p. 225-228)
- D7: XP009018758 (Lukas, A. et al., Ceskoslovenska Farmacie (1972), 21(6), p. 273-275)
- D8: XP001155535 (Lukas, A. et al., Acta Facultatis Pharmaceuticae Bohemoslovenicae (1966), 12, p. 189-202)
- D9: XP002034298 (Kalgutkar, A.S. et al., Medicinal Research Reviews (1995), 15(4), p. 325-388)
- D10: XP001027632 (Dostert, P. et al., International Congress Series, Excerpta Medica, Amsterdam, NL (1982), 564, p. 197-208)

La presente solicitud se relaciona con derivados de N-acilaminobenceno, un proceso para su preparación, un medicamento que contiene uno o más de estos compuestos así como su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de enfermedades tales como el Alzheimer y la demencia senil.

Los compuestos son inhibidores selectivos de la monoamina oxidasa B (MAO-B).

Novedad

La presente solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT porque la materia-objeto de la presente reivindicación 1 no es novedosa.

35

D1-D8 revela compuestos (cf. los pasajes citados en el reporte de búsqueda internacional) que caen dentro del alcance de la presente reivindicación 1.

D1-D8 por lo tanto destruyen la novedad de la presente solicitud.

Nivel Inventivo

D1-D8 no se relacionan con inhibidores de la monoamina oxidasa y por lo tanto no son relevantes para la cuestión de nivel inventivo.

D9 y D10 revelan derivados de benciloxifenil que son inhibidores de MAO-A y/o MAO-B. El compuesto más cercano descrito contiene un anillo de oxazolidinona que está conectado al benciloxifenil por medio del átomo de nitrógeno en el anillo. D9 también da una visión general sobre los inhibidores MAO conocidos. Los compuestos en los cuales el grupo funcional amida está conectado a la mitad del benciloxifenil por medio del átomo de nitrógeno no se revelan en la técnica anterior.

El problema que hay que resolver por medio de la presente solicitud puede verse en la disposición de compuestos alternativos que son inhibidores selectivos de MAO-B.

No se puede encontrar ningún indicio en la técnica anterior de que los compuestos reivindicados actualmente podrían solucionar el problema planteado. Una comparación entre los dos compuestos Almoxatone (compuesto 198 de la página 368 en D9) y Cimoxatone (compuesto 86 de la página 349 en D9) muestra que ya los cambios pequeños en la estructura de estos compuestos podrían cambiar la selectividad de los inhibidores MAO-A en inhibidores MAO-B.

En cuanto a la novedad, puede reconocerse un nivel inventivo para la materia-objeto reivindicada actualmente (Artículo 33(3) PCT).

Aplicabilidad Industrial

Se reconoce la aplicabilidad industrial para las presentes reivindicaciones 1-19.

39

Adicionalmente se mencionan las siguientes deficiencias:

1. La reivindicación 8 depende de la reivindicación 7; la reivindicación 10 depende de la reivindicación 9. Sin embargo, en los compuestos mencionados en las reivindicaciones 8 y 10, la variable X parece que representa a $-\text{CH}_2\text{O}-$ en vez de a $-\text{OCH}_2-$ según se define en las reivindicaciones 7 y 9. Esto lleva a una inconsistencia entre estas reivindicaciones (Artículo 6 PCT).
2. En la reivindicación 13, las variables R^3 , R^4 y R^5 en la fórmula III deben probablemente leer R^4 , R^5 y R^6 (Artículo 6 PCT). La misma objeción aplica al pasaje correspondiente en la descripción (cf. página 6).
3. La reivindicación 14 no contiene materia-objeto adicional y por lo tanto es superflua (Artículo 6 PCT).
4. En la reivindicación 20, el alcance para el cual se busca protección no está claramente definido (Artículo 6 PCT).
5. En el esquema 4 de la página 11, Y está definido como un grupo que saliente. Sin embargo, parece que no hay ninguna Y presente en las formulas de dicho esquema (Artículo 6 PCT).

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21257	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA18)	
International application No. PCT/EP 03/05297	International filing date (day/month/year) 20.05.2003	Priority date (day/month/year) 29.05.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C233/25		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26.11.2003	Date of completion of this report 28.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Kiernan, A Telephone No. +49 89 2399-8033 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/05297

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-42 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05297**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 20

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 20 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2-19
	No: Claims	1
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claim 20 does not contain limited and well-defined subject-matter (Article 6 PCT). No opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability will thus be given on the subject-matter of claim 20.

Re Item V**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- D1: DE-B-1003753
- D2: XP009018741 (Ehrhardt, J.D. et al., Eur. J. Med. Chem. (1978), 13(3), p. 235-40)
- D3: EP-A-0632017
- D4: XP009018747 (Trivedi, J.P. et al., Indian J. Appl. Chem. (1967), 30(3-4), p. 91-5)
- D5: XP001155612 (Lukas, A. et al., Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae (1975), 28, p. 91-114)
- D6: XP009018756 (Lukas, A. et al., Ceskoslov. Fam. (1964), 13, p. 225-228)
- D7: XP009018758 (Lukas, A. et al., Ceskoslovenska Farmacie (1972), 21(6), p. 273-275)
- D8: XP001155535 (Lukas, A. et al., Acta Facultatis Pharmaceuticae Bohemoslovenicae (1966), 12, p. 189-202)
- D9: XP002034298 (Kalgutkar, A.S. et al., Medicinal Research Reviews (1995), 15(4), p. 325-388)
- D10: XP001027632 (Dostert, P. et al., International Congress Series, Excerpta Medica, Amsterdam, NL (1982), 564, p. 197-208)

The present application relates to N-acylaminobenzene derivatives, a process for their preparation, a medicament containing one or more of these compounds as well as to their use in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of diseases such as Alzheimer's and senile dementia.

The compounds are selective monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors.

Novelty

The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT because

the subject-matter of present claim 1 is not new.

D1-D8 disclose compounds (cf. the passages cited in the international search report) which fall within the scope of present claim 1.

D1-D8 are therefore novelty-destroying for the present application.

Inventive Step

D1-D8 do not relate to inhibitors of monoamine oxidase and thus are not relevant for the question of inventive step.

D9 and D10 disclose benzyloxyphenyl derivatives which are inhibitors of MAO-A and/or MAO-B. The closest compounds described therein contain a oxazolidinone ring which is connected to the benzyloxyphenyl via the nitrogen atom in the ring. D9 also gives an overview over known MAO inhibitors. Compounds in which an amide functional group is connected to the benzyloxyphenyl moiety via the nitrogen atom are not disclosed in the prior art.

The problem to be solved by the present application can be seen in the provision of alternative compounds which are selective inhibitors of MAO-B.

No hint can be found in the prior art that the presently claimed compounds could solve the problem posed. A comparison between the two compounds Almozatone (compound 198 on page 368 in D9) and Cimoxatone (compound 86 on page 349 in D9) shows that already small changes in the structure of these compounds might change the selectivity from MAO-A inhibitors to MAO-B inhibitors.

As far as it is novel, an inventive step can be acknowledged for the presently claimed subject-matter (Article 33(3) PCT).

Industrial Applicability

Industrial applicability is acknowledged for present claims 1-19.

42

The following deficiencies are additionally mentioned:

1. Claim 8 is dependent on claim 7; claim 10 is dependent on claim 9. However, in the compounds listed in claims 8 and 10, the variable X appears to represent $-\text{CH}_2\text{O}-$ rather than $-\text{OCH}_2-$ as defined in claims 7 and 9. This leads to an inconsistency between these claims (Article 6 PCT).
2. In claim 13, the variables R^3 , R^4 and R^5 in formula III should probably read R^4 , R^5 and R^6 (Article 6 PCT). The same objection applies to the corresponding passage in the description (cf. page 6).
3. Claim 14 does not contain additional subject-matter and is therefore superfluous (Article 6 PCT).
4. In claim 20, the scope for which protection is sought is not clearly defined (Article 6 PCT).
5. In Scheme 4 on page 11, Y is defined as a leaving group. However, it appears that no Y is present in the formulae of said scheme (Article 6 PCT).

46

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

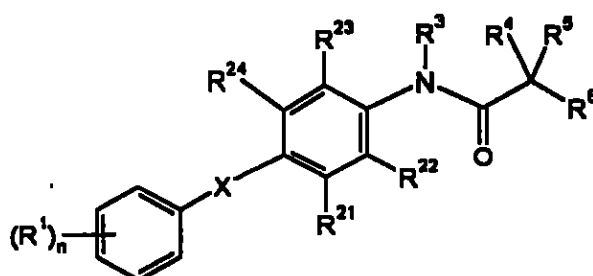
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA MONOAMINO OXIDASA B**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



5

en donde

- R^1 es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 R^{21}, R^{22}, R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;
- 15 R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R^4, R^5 independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- 20 ó R^4 y R^5 forman juntamente con el átomo de C al cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
- R^6 es -CO-NR⁷R⁸; -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -CN, -NR₂ ó -NHC(O)R;
- 25 R^7 y R^8 independientemente entre sí, se seleccionan del

grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NH_2 ó hidroxilo;

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

n es 0, 1, 2 ó 3.

5 X es $-\text{CHRO}$, $-\text{OCHR}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
ó $-\text{C}=\text{C}-$;

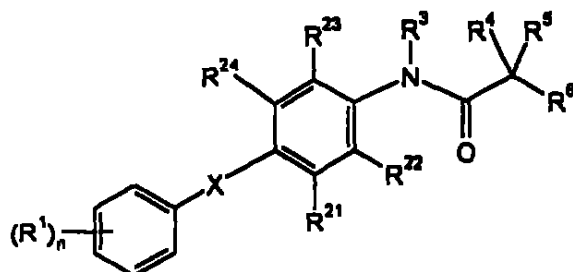
y a las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general
10 I son inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B, y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia senil.

15

**DERIVADOS N-ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA MONOAMINO OXIDASA B**

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



5 en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono
ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono

10 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del
grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1
a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6
átomos de carbono ó -CHO;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15 R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del
grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de
carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al
20 cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7
átomos de carbono;

R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono), -CN, -NR, ó -NHC(O)R;

25 R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del
grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6

- 3 -

átomos de carbono, NH_2 ó hidroxilo;
R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
n es 0, 1, 2 ó 3.
X es $-\text{CHRO}$, $-\text{OCHR}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
5 ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$;
y a las sales de adición ácida farmacéuticamente activas
de los mismos.

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

10 La monoamino oxidasa (MAO, EC 1.4.3.4) es una enzima que
contiene una flavina, responsable de la desaminación oxidante
de los neurotransmisores monoamino endógenos, tales como la
dopamina, serotonina, adrenalina o noradrenalina y trazas de
aminas, p. ej., feniletilamina, así como también un número de
15 amino xenobióticos. La enzima existe en dos formas, MAO-A y
MAO-B, codificadas por diferentes genes (A. W. Bach y col.,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85, 4934-4938) y difieren en
la distribución en los tejidos, estructura y especificidad
del sustrato. La MAO-A tiene una mayor afinidad para la
20 serotonina, octopamina, adrenalina y noradrenalina mientras
que los sustratos naturales para la MAO-B son la
feniletilamina y la tiramina. La dopamina se cree que se
oxida por ambas isoformas. La MAO-B está ampliamente
distribuida en varios órganos entre los que se incluyen el
25 cerebro (A.M. Cesura y A. Pletscher, *Prog. Drug Research*
1992, 38, 171-297). La actividad de la MAO-B del cerebro
parece aumentar con la edad. Este aumento se ha atribuido a
la gliosis asociada con el envejecimiento (C.J. Fowler y

- 4 -

col., *J. Neural. Transm.* 1980, 49, 1-20). Adicionalmente, la actividad de la MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (P. Dostert y col., *Biochem. Pharmacol.* 1989, 38, 555-561) y se ha descubierto que está muy altamente expresada en los astrocitos alrededor de las placas seniles (Saura y col., *Neuroscience* 1994, 70, 755-774). En este contexto, dado que la desaminación oxidante de las monoaminas primarias mediante la MAO produce NH_3 , aldehidos y H_2O_2 , agentes con toxicidad establecida o potencial, parece que es racional pensar en el empleo de inhibidores MAO-B selectivos para el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Parkinson. La inhibición de la MAO-B causa una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y con ello la prolongación de la disponibilidad del neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas. Los procesos de degeneración asociados con la edad y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson pueden atribuirse también al esfuerzo oxidante debido a la actividad MAO aumentada y la consiguiente mayor formación de H_2O_2 por la MAO-B. Por lo tanto, los inhibidores de la MAO-B pueden actuar tanto para reducir la formación de radicales de oxígeno como para elevar los niveles de monoaminas en el cerebro.

Dada la implicación de la MAO-B en los trastornos neurológicos mencionados más arriba, existe un considerable interés para obtener potentes y selectivos inhibidores que permitirían un control sobre esta actividad enzimática. La farmacología de algunos inhibidores conocidos de la MAO-B se describe por ejemplo por D. Bentué-Ferrer y col. in *CNS Drugs*

- 5 -

1996, 6, 217-236. Mientras que una principal limitación de la actividad irreversible y no selectiva inhibidora de la MAO, es la necesidad de observar precauciones en la dieta debido al riesgo de inducir una crisis hipertensiva cuando se
5 ingesta la tiramina dietética, así como también las potenciales interacciones con otros medicamentos (D. M. Gardner y col., *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 99-104), estos casos adversos son de menos interés con los inhibidores MAO reversibles y selectivos, en particular de la MAO-B. Así
10 pues, existe la necesidad de inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad y sin los adversos efectos colaterales típicos de los inhibidores irreversibles de MAO con baja selectividad para la enzima.

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

25 Las siguientes definiciones de términos generales empleados en la presente solicitud de patente se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Debe notarse que cuando se emplean en

- 6 -

la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "un" (o "una") y "el" (o "la") incluyen también las formas del plural, a no ser que el contexto indique otra cosa.

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

15 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

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

"Alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" significa el radical -O-R, en donde R es un radical alquilo inferior como

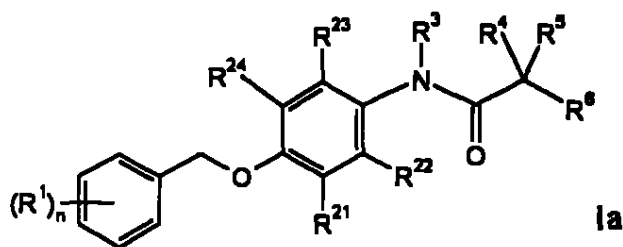
- 7 -

se ha definido aquí. Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen aunque no están limitados a, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

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

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

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



en donde

- R^1 es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 R^{21}, R^{22}, R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;
- R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R^4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 ó R^4 y R^5 forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
- R^6 es $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$; $-\text{COOR}^9$; ó $-\text{CN}$;
- R^7 y R^8 independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;
- 15 R^9 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y
- n es 1, 2 ó 3.

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

Son además preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en donde X es CH_2O , R^1 es flúor o trifluormetilo y R^6 es $-\text{COOCH}_3$, por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

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

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

Éster metílico del ácido N-[2-fluor-4-(3-fluor-bencil-

oxi)-fenil]-malonámico,

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

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

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

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

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

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

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

Además, son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde X es CH_2O y R^6 es CONH_2 , por ejemplo, los siguientes compuestos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,
N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,
5 N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida 6
Amida del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico [2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-amida.

Son preferidos los compuestos de fórmula I en donde X es -OCH₃- y R⁶ es -NHCOCH₃ ó -NHCOH. Ejemplos de estos compuestos
10 son los siguientes:

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

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

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

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

Son también preferidos los compuestos de fórmula I en
20 donde X es -OCH₃- y R⁶ es -NH₂.

El siguiente compuesto es un ejemplo de los mismos:

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

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son
25 aquellos en los que X es -CH=CH- y R⁶ es -COOCH₃ ó -CONH₂, por ejemplo, los siguientes:

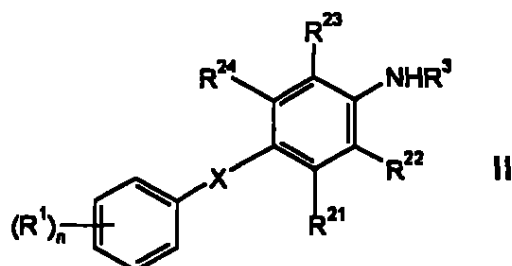
Ester metílico del ácido N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonámico,

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

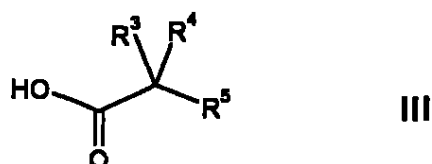
N-{4-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida ó

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

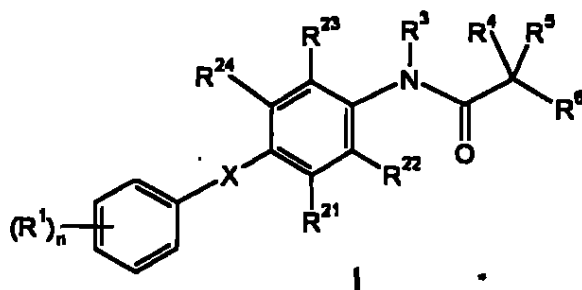
5 Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



10 con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula



15

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

De acuerdo con la presente invención, se muestra en el esquema 1 una posibilidad de preparar compuestos de fórmula
20 general I: Los compuestos intermedios señalizados con la

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

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

sales metálicas (por ejemplo, cloruro de estaño (II)).

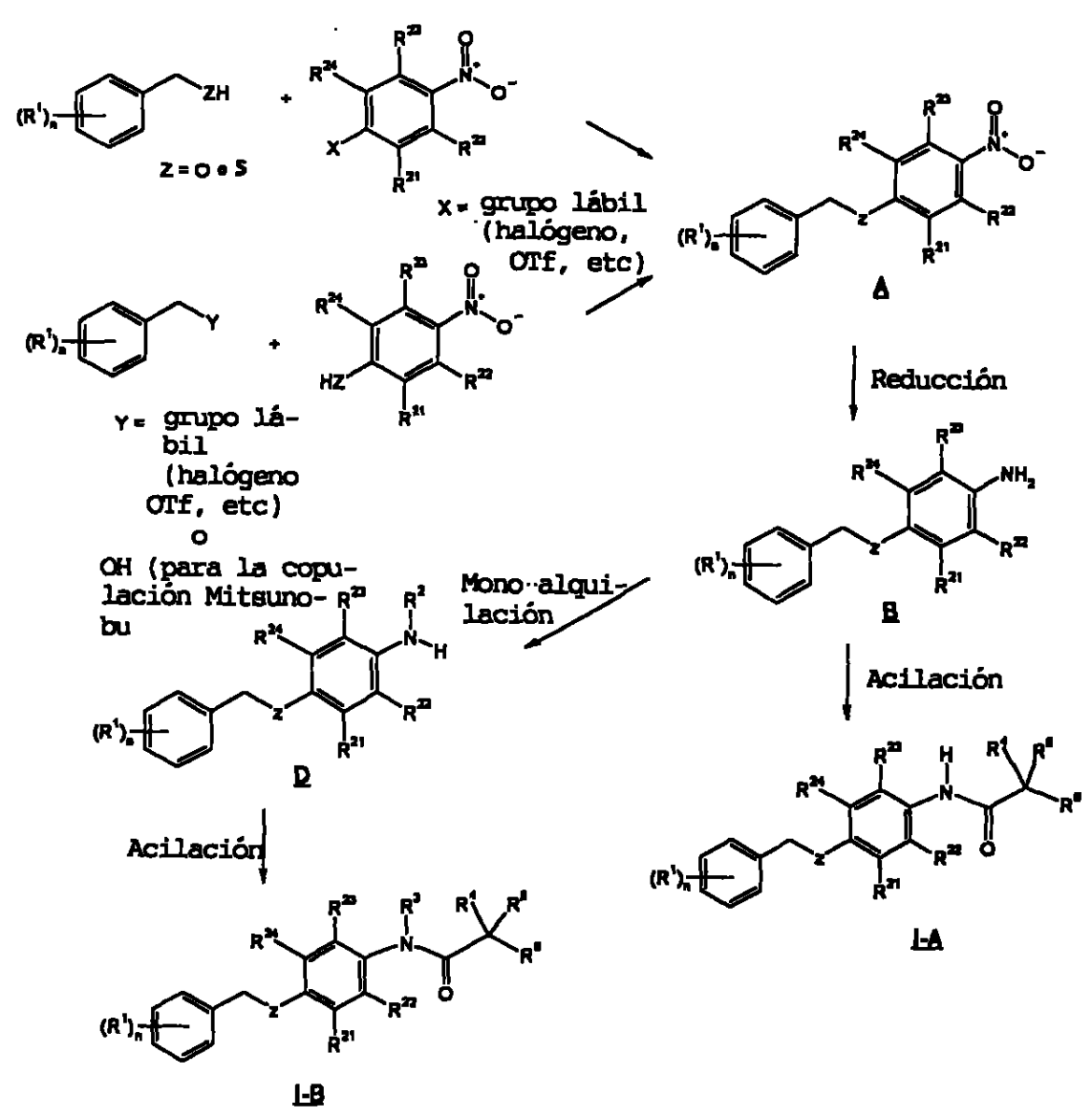
Los compuestos intermedios B pueden acilarse por métodos ya conocidos para dar los compuestos deseados C. Estas reacciones pueden efectuarse con cloruros de ácido y bases (por ejemplo, trialquilaminas, carbonato de sodio o potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio), eventualmente en presencia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

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

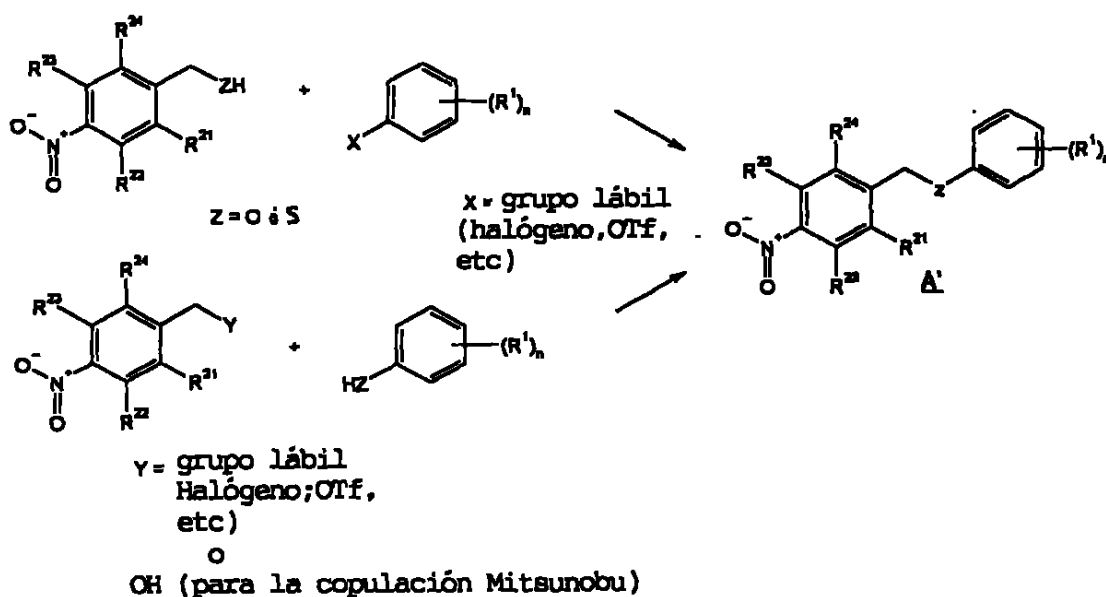
61

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

Esquema 1



Esquema 1a



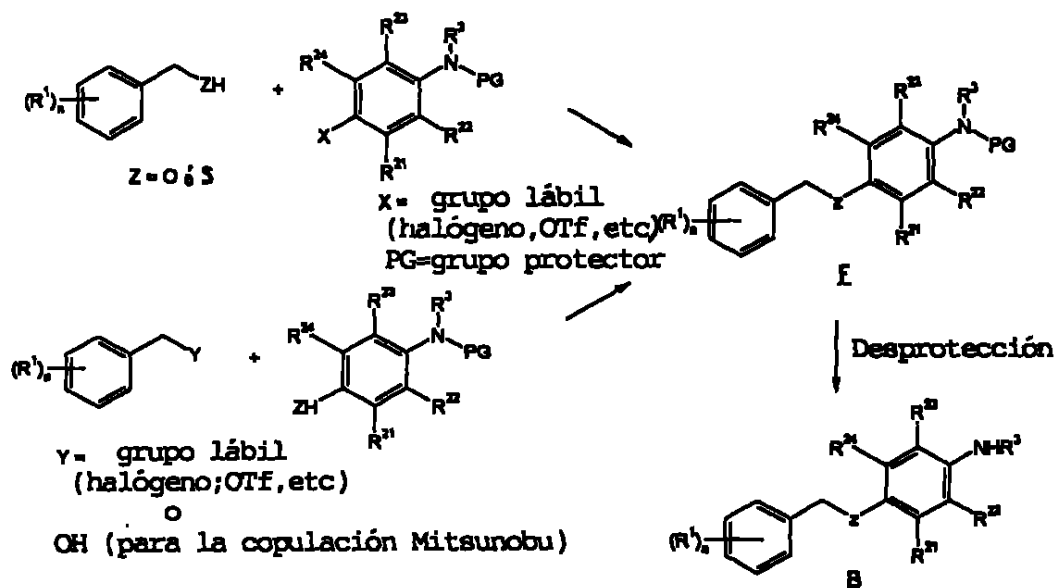
5

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

15

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

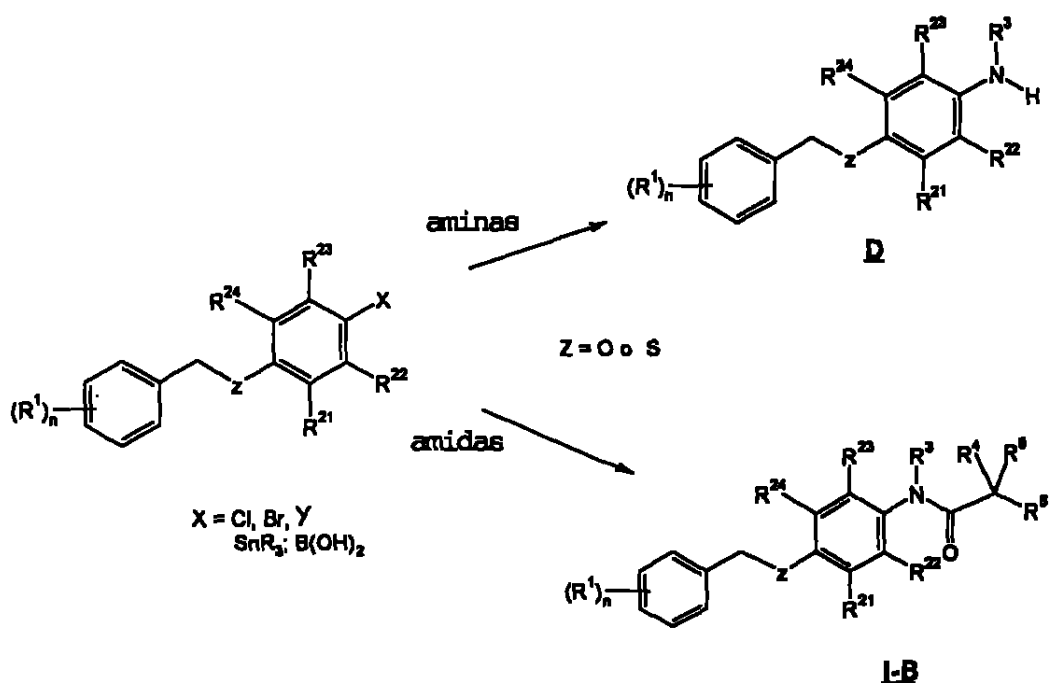
Esquema 2



5

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

4

Esquema 3

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

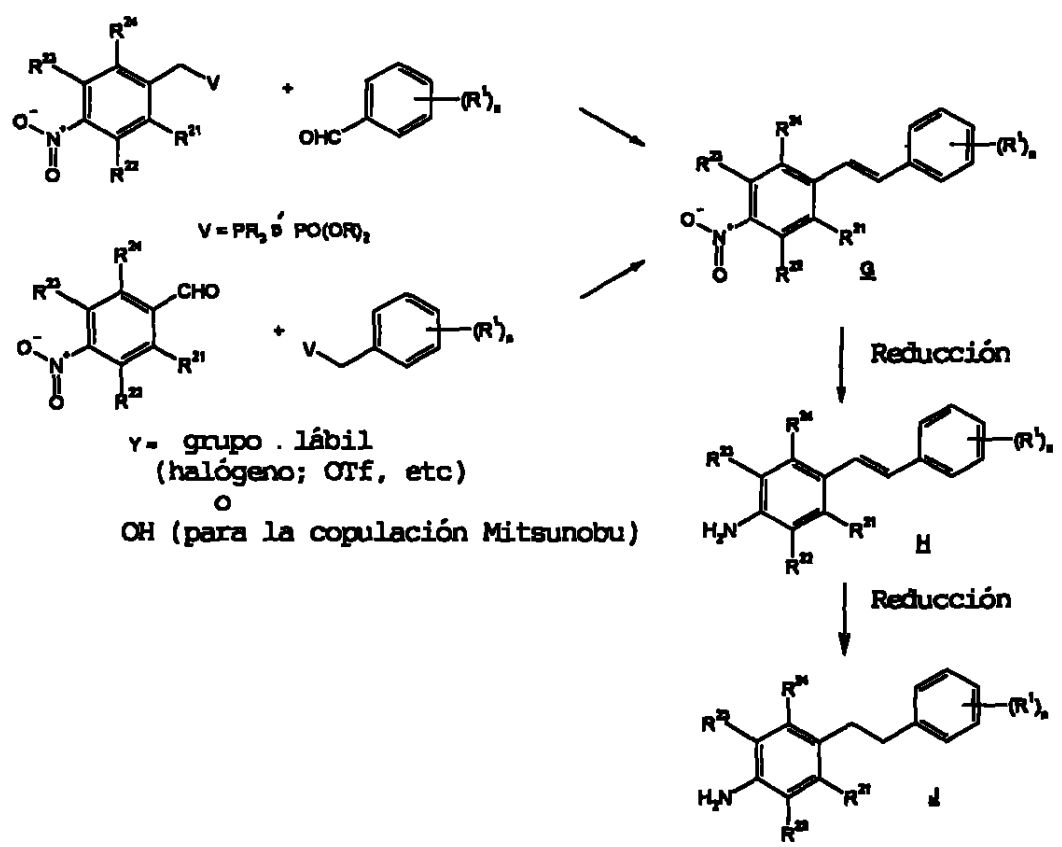
Una posibilidad para preparar compuestos **I** en los que X es -CH₂-CH₂- ó -CH=CH- se muestra en el esquema 4. Las reacciones Wittig o Wittig-Horner entre fosfor-iluros y aldehidos aromáticos en condiciones estándar conducen a los derivados de estireno **G**. Estos compuestos intermedios pueden reducirse a compuestos intermedios **H** ó **J**. Habitualmente la reducción de **G** mediante condiciones tipo Bechamp conduce a compuestos **H**, los cuales pueden a continuación reducirse a compuestos **J** mediante hidrogenación catalítica. Empleando condiciones de hidrogenación más severas, los compuestos **G**

10

15

pueden reducirse en un paso para dar el compuesto J. Los compuestos H ó J se procesan a continuación por los métodos descritos en el esquema 1 para suministrar los productos finales I. Otro método para preparar compuestos del tipo G implica la nitración de derivados del estireno.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula I son, como ya se ha mencionado más arriba, inhibidores de la monoamino oxidasa B, y pueden ser empleados para el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales los inhibidores de la MAO-B pueden ser beneficiosos. Estas incluyen los trastornos neurológicos graves y crónicos, trastornos de la cognición y déficits de memoria. Los transtornos neurológicos tratables son por..

ejemplo los procesos degenerativos traumáticos o crónicos del sistema nervioso, como p. ej., la enfermedad de Alzheimer, otros tipos de demencia, deterioro cognitivo mínimo o enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen enfermedades
5 psiquiátricas como p. ej., la depresión, ansiedad, ataque de pánico, fobia social, esquizofrenia, trastornos de la comida y metabólicos tales como la obesidad así como también la prevención y tratamiento de los síndromes de abstinencia inducidos por el abuso del alcohol, nicotina y otras drogas
10 adictivas. Otras indicaciones tratables pueden ser el síndrome de deficiencia de recompensa (G. M. Sullivan, solicitud de patente internacional n° WO 01/34172 A2), neuropatía periférica causada por la quimioterapia del cáncer (G. Bobotas, solicitud de patente internacional n° WO
15 97/33572 A1), ó el tratamiento de la esclerosis múltiple (R.Y. Harris, solicitud de patente internacional n°. WO 96/40095 A1) y otras enfermedades neuroinflamatorias.

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

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

Los ADNC que codifican las MAO-A y MAO-B fueron transfectados transitoriamente en células EBNA empleando el
25 procedimiento descrito por E.-J. Schlaeger y K. Christensen (Transient Gene Expression in Mammalian Cells Grown in Serum-free Suspension Culture; Cytotechnology ("Expresión génica transitoria en el crecimiento de células de mamíferos en

- 20 -

cultivo de suspensión exento de suero"), 15: 1-13, 1998). Después de la transfección, las células se homogeneizaron por medio de un homogeneizador Politron en 20 mM de tampón Tris HCl, pH 8,0, conteniendo 0,5 mM de EGTA y 0,5 mM de fluoruro de pentilmetansulfonilo. Se obtuvieron membranas celulares por centrifugación a 45.000 x g y después de dos pasos de lavado, con 20 mM de tampon de Tris HCl, pH 8,0 conteniendo 0,5 mM de EGTA, las membranas fueron eventualmente resuspendidas en el tampón más arriba mencionado y se guardaron alícuotas a -80°C hasta su empleo.

La actividad enzimática de las MAO-A y MAO-B se ensayó en placas de 96 pocillos empleando un ensayo espectrofotométrico adaptado del método descrito por M. Zhou and N. Panchuk-Voloshina ("A One-Step Fluorometric Method for the Continuous Measurement of Monoamine Oxidase Activity, Analytical Biochemistry") (Un método fluorométrico de un paso para la medición continua de la actividad de la monoamino oxidasa, Bioquímica Analítica, 253: 169-174, 1997). En resumen, los alícuotas de membrana se incubaron en tampón 0,1 M de fosfato de potasio, pH 7,4 durante 30 minutos a 37°C con o sin varias concentraciones de los compuestos. Después de este período, dió principio la reacción enzimática mediante la adición del sustrato triamina de MAO juntamente con 1 U/ml de peroxidasa de rábano salvaje (Roche Biochemicals) y 80 µM de N-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina (Amplex Red, Molecular Probes) ("Rojo Amplex. Sondas moleculares"). Las muestras fueron además incubadas durante 30 minutos a 37°C en un volumen final de 200 µl y a

continuación, se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 570 nm empleando un lector SpectraMax de placas (Molecular Devices) ("Aparatos moleculares"). La absorbancia de fondo (no específica) se determinó en presencia de 10 μ M de clorgilina para la MAO-A ó 10 μ M de L-deprenil para la MAO-B.

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

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

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

Ejemplo No.	IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	IC_{50} (nM)
1	11	39	5
2	7.9	40	15
3	10.9	41	13
6	13	44	9
8	9.6	47	14
9	7.2	48	19
10	11.2	49	10

11	7.5	50	6
14	9	56	10
25	11	57	18
27	11	66	16
28	8	70	11
29	8	72	7
34	18	75	13
38	16	76	16

Los compuestos de fórmula 1 pueden emplearse como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oral-
5 mente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p. ej., en forma de supositorios, o parenteralmente p. ej., en
10 forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con soportes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Como tales soportes pueden emplearse por ejemplo, la lactosa, almidón de
15 maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Soportes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas son por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y

similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa no se requieren habitualmente soportes sin embargo, en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo, el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Coadyuvantes como p. ej., los alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares pueden emplearse para soluciones de inyecciones acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como regla general no es necesario. Soportes adecuados para supositorios son por ejemplo los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

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

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

- 24 -

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

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

Ejemplo 1

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

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

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

- 25 -

recristaliza con metanol para dar 6,07 g (61%) del compuesto del título. Cristales de color amarillo, p.f. 104-105°C.

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

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

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

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

Ejemplo 2

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

Una solución de 126 mg (1 mmol) del ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropan-carboxílico y de 212 mg (1

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

10

Ejemplo 3

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

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

Ejemplo 4

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

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

Ejemplo 5

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

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

Ejemplo 6

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

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

Ejemplo 7

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

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

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

b) N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2,2-dimetil-malon-
amida

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

5

Ejemplo 8

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

a) 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

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

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

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

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

El compuesto del título se prepara por analogía con el ejemplo 1 a partir de la 3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-

fenilamina y el éster metílico del ácido clorocarbonil-acético. Rendimiento: 65%. Sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 336,2 (M⁺+H).

Ejemplo 9

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

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

10 Ejemplo 10

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

a) 4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

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

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

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

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

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

Ejemplo 11N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

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

Ejemplo 12N-[4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonámico éster metílico del ácido10 a) 4-(4-trifluormetil-benciloxi)-nitrobenceno

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

b) 4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina

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

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

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

Ejemplo 13

N-[4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-malonamida

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

Ejemplo 14

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

a) 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-nitrobenceno

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

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

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

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

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

Ejemplo 15

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

Se preparó el compuesto del título por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[2-fluor-
5 4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico e hidróxido de amonio. Rendimiento = 87%. Sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 321,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 16

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

a) 1-nitro-4-(3-fluor-fenoximetil)-benceno

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

b) 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina

25 1,0 g (4 mmoles) de 1-nitro-4-(3-fluor-fenoximetil)-benceno en 40 ml de metanol se trata con 0,25 g de platino al 5% sobre carbón vegetal y se hidrogena durante 1 hora a temperatura ambiente y presión normal. El catalizador se

77

filtra y la solución se evapora obteniéndose 0,98 g del compuesto del título crudo en forma de un aceite de color amarillo. EM: m/e = 218,3 (M⁺+H).

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

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

Ejemplo 17

20 N-[4-(3-fluor-fenoximetil)-fenil]-malonamida

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

25 Ejemplo 18

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

El compuesto del título se prepara por analogía con el

81

- 34 -

ejemplo 2 a partir de la 4-(3-fluor-fenoximetil)-fenilamina y el ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropan-carboxílico. Rendimiento = 42%. Sólido incoloro. EM: m/e = 329,3 (M^+H).

Ejemplo 19

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

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

Ejemplo 20

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

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

Preparado por analogía con el ejemplo 8 a partir del 4-nitro-3-(trifluormetil)-fenol y el bromuro de 3-fluor-bencilo. Rendimiento = 85%. Sólido de color amarillento. EM (ISP): m/e = 333,2 (M^+NH_4).

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

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

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

0.515 g (1,8 mmoles) de 4-(3-fluor-benciloxi)-2-trifluormetil-fenilamina se disuelven en 20 ml de acetato de

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

Ejemplo 21

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 22Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-N-metil-malonámico10 a) [4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-metil-amina

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

- 37 -

carbonato de potasio. La extracción con éter dietílico, secado y evaporación proporciona 0,57 g (76%) de un sólido incoloro. EM: $m/e = 232,2 (M^+H)$.

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

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

10

Ejemplo 23

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

a) 1-fluor-3-(4-nitrofenilsulfanil)metil-benceno

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

b) 4-(3-fluor-bencilsulfanil)-fenilamina

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

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

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

Ejemplo 24

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

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

Ejemplo 25

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

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

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

b) 4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenilamina

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

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

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil

- 39 -

malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 99%. EM: m/e = 336,2 (M^+H).

Ejemplo 26

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

a) 1-fluor-2-(4-nitrofenoxi)-metil-benceno

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

10 b) 4-(2-fluor-benciloxi)-fenilamina

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

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

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

20 Ejemplo 27

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 28

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

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

Ejemplo 29

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

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

Ejemplo 30

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

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

Ejemplo 31

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

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

Preparado por analogía con el ejemplo 16a) a partir del
5 1-(3-fluor-fenil)-etanol (Balasubramanian y col., Synt.
Commun., 1994, 24 (8), 1049) y 4-nitrofenol. Aceite de color
amarillo. Rendimiento = 77%. EM: m/e = 261,2 (M').

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

Preparado por analogía con el ejemplo 8b) por hidrogena-
10 ción de 1-fluor-3-(1-(4-nitrofenoxi)-etil)-benceno. Rendi-
miento = 95%. Aceite de color amarillento. EM: m/e = 232,2
(M'+H).

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

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

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

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

Ejemplo 32

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

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de
la 4-benciloxianilina y el cloruro de metil malonilo. Sólido

de color amarillento. Rendimiento = 62%. EM: m/e = 300,2 (M⁺+H).

Ejemplo 33

N-(4-Benciloxi-fenil)-malonamida

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

Ejemplo 34

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

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

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

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

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

Ejemplo 35

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

Una suspensión de 0,35 g (1,1 mmoles) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico en 7 ml de metanol se trata con 83 mg (1,7 mmoles) de hidrato de

67

hidrazina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, a continuación se añade otra porción de 300 mg (6 mmoles) de hidrato de hidrazina y se continúa el reflujo durante otras 8 horas. Se enfría la mezcla y se mantiene en el frigorífico durante la noche. Se separa el precipitado por filtración y se recristaliza con metanol obteniéndose 0,043 g (12%) de agujas incoloras sucias. EM: $m/e = 318,3$ (M^+H).

Ejemplo 36

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

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

Ejemplo 37

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

0,15 g (0,47 mmoles) del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámico se disuelven en 7 ml de tetrahidrofurano y se enfrían a 0°. Se añaden 38 mg (1 mmol) de hidruro de sodio (55 a 65% en aceite) y la mezcla se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar

91

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

Ejemplo 38

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir del 2-amino-5-(3-fluor-benciloxi)-fenol y el cloruro de metil malonilo. Sólido de color amarillento. Rendimiento = 90%. EM:
10 $m/e = 334,3$ (M^+H).

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

Preparado por analogía con el ejemplo 3 a partir del éster metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonámico y el hidróxido de amonio. Rendimiento =
15 23%. Sólido incoloro. EM: $m/e = 319,4$ (M^+H).

Ejemplo 39Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonámicoa) 1-(2-fluor-4-yodo-fenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol

20 Una solución de 2-fluor-4-yodoanilina (25,3 g, 107 mmoles), acetnilacetona (14,9 g, 131 mmoles) y ácido para-toluensulfónico (203 mg, 1 mmol) en tolueno anhidro, se calentó a reflujo durante 1 hora con un purgador Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la
25 mezcla sobre bicarbonato de sodio (saturado). Se separó la capa orgánica, se lavó con sal muera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y a continuación se hirvió con carbón vegetal. La filtración para eliminar el carbón vegetal

- 46 -

seguida por una evaporación, proporcionó el compuesto del título (33,2 g, 98%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 315,1 (M^+H).

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

5 pirrol

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

c) Hidrocioruro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1)

20 Una solución del 1-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2,5-dimetil-1H-pirrol (23,7 g, 76 mmoles), hidróxido de potasio (8,5 g, 151 mmoles), hidroxilamina HCl (62,5 g, 899 mmoles) en agua (125 ml) y propan-2-ol (250 ml) se calentó a 100 °C durante 36 horas. Después de enfriar a temperatura
25 ambiente, se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera, se secaron, y la solución resultante se diluyó con HCl en éter dietílico. El

- 47 -

precipitado resultante se separó a continuación por filtración obteniéndose el compuesto del título (15,2 g, 74%) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 236,0 ($M^+ - Cl$).

5 d) Ester metílico del ácido N-[2-fluor-4-(4-fluor-bencil-oxi)-fenil]-malonámico

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

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

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

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

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

Una solución de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-nitrobenceno (7,3 g, 27 mmoles) en acetato de etilo (160 ml) se hidrogenó en presencia de Pt/C (5%, 1,1 g) a temperatura ambiente
25 durante 12 horas. A continuación, se filtró la mezcla y se añadió HCl disuelto en éter dietílico. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó para dar el

compuesto del título (7,3 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 236,2 ($M^+ - Cl$).

Ejemplo 40

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

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

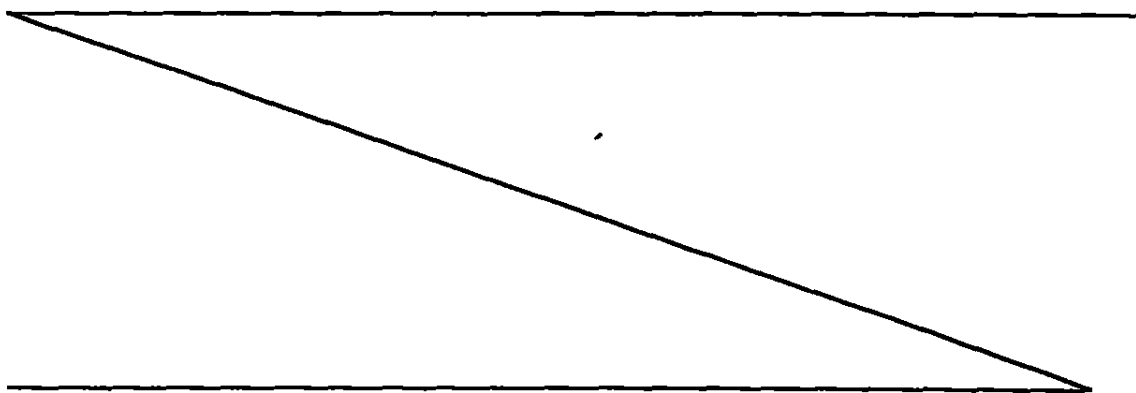
Ejemplo 41

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

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

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

25



- 49 -

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

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

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

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

15 Ejemplo 42

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

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

25 Ejemplo 43

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

a) 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-nitrobenceno

- 50 -

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

b) Hidrocioruro de 2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenilamina (1:1)

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

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

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

20

Ejemplo 44

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

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

Ejemplo 45

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 46

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

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

25

Ejemplo 47

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

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

96

- 52 -

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

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

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

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

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

15

Ejemplo 48

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

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

Ejemplo 49

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

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

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

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

100

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

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

Preparado por analogía con el ejemplo 20c) a partir de la 3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina y el cloruro de metil malonilo. Sólido incoloro. Rendimiento = 78%. EM: m/e =
10 352,1 (M^+H).

Ejemplo 50

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

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

Ejemplo 51

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

20 Una mezcla de hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (272 mg, 1 mmol), 1-carboxiycyclopropanocarboxamida (129 mg, 1 mmol), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida (EDCI, 211 mg, 1,1 mmoles) y trietilamina (111 mg, 1,1 mmoles) en DCM (7 ml) se agitó a
25 temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se vertió la mezcla en agua y se extrajo la mezcla con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron a continuación, y evaporaron, obteniéndose el compuesto del título (130 mg,

- 54 -

38%) en forma de un sólido de color pardo claro después de purificación mediante cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo : heptano (1:1 a 3:1). EM: m/e = 347,0 (M^+H).

5

Ejemplo 52

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

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

15
20

Ejemplo 53

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

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

25

- 55 -

Ejemplo 54

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

a) 2-(3-fluor-benciloxi)-5-nitro-benzaldehído

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

b) 5-Amino-2-(3-fluor-benciloxi)-benzaldehído

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

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

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

Ejemplo 55

20 2-etil-N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida

 Se prepara una solución de etanolato de sodio por disolución de 46 mg (2 mmoles) de sodium en 5 ml de etanol. Se añaden 302 mg (1 mmol) de N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida, seguido de 343 mg (2 mmoles) de yoduro de etilo.
25 La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2,5 horas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía (sílica gel; diclorometano / metanol) propor-

ciona 45 mg (14%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 331,3 (M'+H).

Ejemplo 56

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

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

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

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

Se añaden 2,63 g de hidruro de sodio a 50 ml de dimetil-
formamida. La mezcla se enfría 0° C y se añaden en porciones
16 g (58,6 mmoles) de éster dietílico del ácido (4-nitro-ben-
cil)-fosfónico. La solución se agita a temperatura ambiente
durante 1,5 horas, y a continuación se enfría a -10°. Se
añade lentamente a la mezcla una solución de 6,09 g (50
mmoles) de 4-fluor-benzaldehído en 10 ml de dimetilformamida
a -10°. Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y
a continuación se añaden 250 ml de agua con lo que se forma
un precipitado que se filtra y recristaliza con etanol / agua
85:15 obteniéndose 10,81 g (91%) de un sólido de color
amarillo. EM: m/e = 243,1 (M').

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

- 57 -

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

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

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

Ejemplo 57

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

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

Ejemplo 58

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

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

Preparado por analogía con el ejemplo 56b) a partir del éster dietílico del ácido (4-nitro-bencil)-fosfónico y el 3-

- 58 -

fluor-benzaldehído. Sólido de color amarillo. Rendimiento = 82%. EM: m/e = 243,0 (M^+).

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

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

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

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

Ejemplo 59

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

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

Ejemplo 60

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

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

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

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

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

Ejemplo 61

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

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

20 Ejemplo 62

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

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

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

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

- 60 -

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

5

Ejemplo 63

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

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

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

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

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

Ejemplo 64

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

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

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

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

Una solución de 5,0 g (19,2 mmoles) de 4-[2-(4-cloro-

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

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

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

Ejemplo 65

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

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

Ejemplo 66

Hidrocloreuro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1)

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

Una mezcla de hidrocloreuro de 2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenilamina (1:1) (272 mg, 1 mmol), Boc-glicina (263 mg, 1,5 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (206 mg, 1 mmol) y piridina (127 mg, 1,6 mmoles) en acetato de etilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

Después de este tiempo, se vertió la mezcla de reacción sobre bicarbonato de sodio (saturado), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron a continuación con sal muera y se secaron. La filtración y evaporación proporcionaron el compuesto del título (180 mg, 46%) en forma de un sólido de color pardo claro después de la cromatografía sobre silica gel eluyendo con acetato de etilo : heptane (1:1 a 4:1). EM: m/e = 393,1 (M⁺+H).

10 b) Hidrocloreuro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetamida (1:1)

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

Ejemplo 67

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

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

Ejemplo 68

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

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

Ejemplo 69

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

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

Ejemplo 70

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

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

Ejemplo 71(R)-2-Acetylamino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-propionamida

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

Ejemplo 7210 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-aceta-
mida

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

25

Ejemplo 73(R)-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formilamino-
propionamida

Como se describe en el ejemplo 72, se convierte la (R)-

- 65 -

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

5

Ejemplo 74

Hidrocloreuro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fe-
nil]-acetamida (1:1)

Como se describe en los ejemplos 66a y 66b, se convierte
el hidrocloreuro de 2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenilamina
10 (1:1) (500 mg, 2,1 mmoles) en el compuesto del título (300
mg, 44%) el cual se obtiene en forma de un sólido de color
blanco. EM: m/e = 293,1 (M⁺-Cl).

Ejemplo 75

2-acetylaminio-N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-aceta-
15 mida

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

Ejemplo 76

N-[2-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-formylamino-aceta-
mida

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

- 66 -

Ejemplo 77

Hidrocioruro de 2-amino-N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-bencil-oxi)-fenil]-acetamida (1:1)

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

Ejemplo 78

10 2-acetilamino-N-[2-fluor-4-(4-trifluormetil-benciloxi)-fenil]-acetamida

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

Ejemplo 79

Hidrocioruro de 2-amino-N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-bencil-oxi)-2-fluor-fenil]-acetamida (1:1)

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

25

Ejemplo 80

2-acetylamino-N-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benciloxi)-2-fluor-fenil]-acetamide

Como se ha descrito para el ejemplo 70, se convierte el

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

5

Ejemplo 81

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

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

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

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

Una suspensión de 0,166 g (0,44 mmoles) del éster terc-butílico del ácido {[4-(3-fluor-benciloxi)-fenilcarbamoil]-
25 metil}-carbámico en 1 ml de éter dietílico se trata con 3 ml de una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter dietílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se vierte sobre agua y se convierte en básica mediante la

adición de una solución saturada de carbonato de sodio. La extracción con acetato de etilo proporciona un sólido de color amarillento el cual se disuelve en aproximadamente 1 ml de éter dietílico y se trata con unas pocas gotas de una
5 solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter dietílico. El precipitado se filtra obteniéndose 0.051 g (37%) de un sólido incoloro. EM: m/e = 275,2 (M⁺+H).

Ejemplo A

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

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

Ejemplo B

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

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

Ejemplo C

Se obtienen cápsulas de la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente activo	50
5 Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnesio	1
Peso del relleno de la cápsula	<u>150</u>
10 El ingrediente activo con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y a continuación se mezclan el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño	
15 adecuado.	

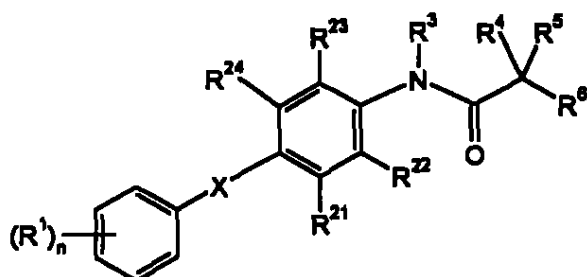
Ejemplo D

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

	Substancia activa	1,0 mg
20	HCl 1 N	20,0 µl
	Acido acético	0,5 mg
	NaCl	8,0 mg
	Fenol	10,0 mg
	NaOH 1 N	c.s. para pH 5
25	H ₂ O	c.s. hasta 1 ml

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



5 en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -CHO;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

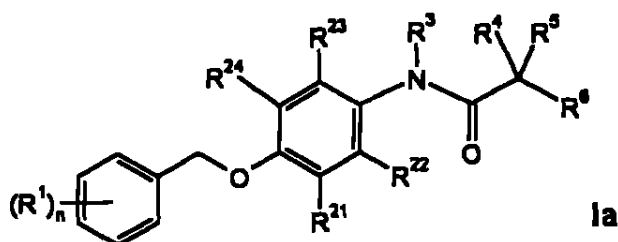
15 R⁴, R⁵ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono); ó R⁴ y R⁵ forman juntamente con el átomo de C al
20 cual están unidos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R⁶ es -CO-NR⁷R⁸; -COO(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), -CN, -NR, ó -NHC(O)R;

25 R⁷ y R⁸ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 6

átomos de carbono, NH_2 ó hidroxilo;
R es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
n es 0, 1, 2 ó 3.
X es $-\text{CHRO}$, $-\text{OCHR}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$
5 ó $-\text{C}=\text{C}-$;
y las sales de adición ácida farmacéuticamente activas de los mismos.

2. Compuestos de fórmula general



10

en donde

R¹ es halógeno, halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono ó halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
15 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno;
R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
20 ó R⁴ y R⁵ forman juntos un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;
R⁶ es $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{COOR}''$; ó $-\text{CN}$;
R' y R'' independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo o etilo;

R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 1, 2 ó 3,

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

5 3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH₂O, R¹ es flúor o trifluormetilo y R² es -COOCH₃.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ester metílico del ácido N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-

metil-fenil]-malonámico 6

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

5 5. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CH_2O y R^6 es $-\text{CONH}_2$.

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

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

- 10 N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-[4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-2-metil-malonamida,
- N-[3-fluor-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-[4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-[4-(2,4-difluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- 15 N-[4-(2,4,5-trifluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-[4-(2-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-(4-benciloxi-fenil)-malonamida,
- N-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-[4-(3-fluor-benciloxi)-2-hidroxi-fenil]-malonamida,
- 20 N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida,
- N-[4-(3-fluor-benciloxi)-3-metil-fenil]-malonamida,
- N-[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]-malonamida 6

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

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

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

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

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

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

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

9. . Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
10 cación 1, en donde X es -OCH₃- y R⁶ es -NH₂.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en
donde el compuesto es

2-amino-N-[2-fluor-4-(4-fluor-benciloxi)-fenil]-acetami-
da.

15 11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde X es -CH=CH- y R⁶ es -COOCH₃ ó -CONH₂.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en
donde los compuestos son

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

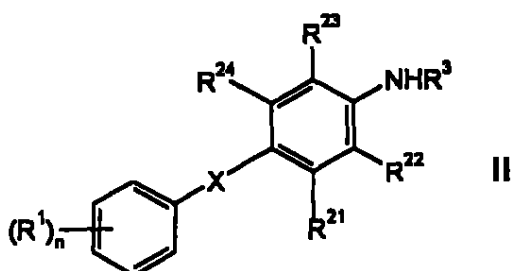
N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-fenil}-malonamida,

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

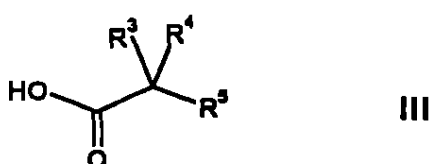
Éster metílico del ácido N-{4-[2-(3-fluor-fenil)-vinil]-
fenil}-malonámico.

25 13. Un procedimiento para la manufactura de un compues-
to de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 12, el cual procedimiento comprende

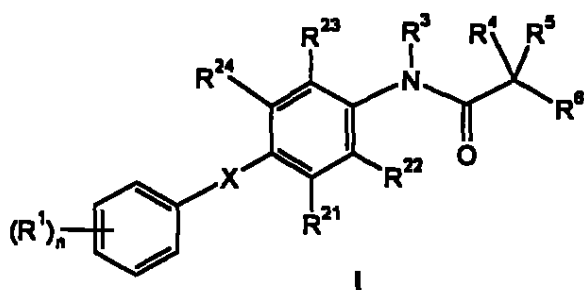
la reacción de un compuesto de fórmula



5 con un compuesto de fórmula



10 para obtener un compuesto de fórmula



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

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, siempre que esté fabricado mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13.

20

15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos como se han reivindicado en una cualquiera de las reivindi-

- 76 -

caciones 1 a 12, y los excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y prevención de enfermedades que están mediadas por los inhibidores de la monoamino oxidasa B.

16. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 15
5 para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

17. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención
10 de enfermedades.

21

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-08-579
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Caso 21257

CESION

Yo/Nosotros, el/los suscrito(s)

Synèse Jolidon, químico, ciudadano suizo

2 Stutzhalde

CH-4223 Blauen, Suiza

Rosa Maria Rodriguez Sarmlento, química, ciudadana española

33 Missionsstrasse

CH-4055 Basel, Suiza

Andrew William Thomas, químico, ciudadano británico

4 Zwinglistrasse

CH-4127 Birsfelden, Suiza

Rene Wyler, químico, ciudadano suizo

168 Brandschenkestrasse

CH-8002 Zuerich, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

**DERIVADOS N – ACILAMINO BENCENO COMO INHIBIDORES
SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA B**

125

122

para la cual la primera solicitud fue presentada así:

País/países : Europa
Fecha de presentación : 29 de mayo de 2002
Número de presentación : 02011639.8

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

126

123

Firmado en Basilea, Suiza, este día 24 de junio de 2002
Por

(firma: ilegible)
Synèse Jolidon

(firma: ilegible)
Rosa Maria Rodriguez Sarmiento

(firma: ilegible)
Andrew William Thomas

(firma: ilegible)
Rene Wyler

Se requiere legalización
ver lado opuesto

Legalización
Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente
nombradas

Synèse Jolidon, Rosa Maria Rodriguez Sarmiento, Andrew
William Thomas y Rene Wyler
todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien conozco personalmente, es
genuina.

Basilea, Suiza 28 JUNIO 2002
No. 10.252

127

124

(firma: ilegible)

Heidi Fischer

Sello de la Cancillería del Estado, Ciudad de Basilea.

La Cancillería del Cantón de la Ciudad de Basilea

Colombia

Caso 21257

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que el documento anterior llamado 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, este 25-02-2003 (día veinticinco de febrero de dos mil tres)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2003 No. 37

Hay un sello.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

128

TRADUCCION OFICIAL No. 10463

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2003/37 por el notario Peter Kuster, el 25.02.2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21257, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 26 de febrero 2003

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 1915/2875

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Hanna Lauener

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Luz Arriaga
CORIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS
160846

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 NOV 12 A 11:16
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 09 de noviembre 2004.

C. 1225

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 549 del 1978

Assignment

I/WE, the undersigned

Synèse Jolidon, chemist, a Swiss citizen
2 Stutzhalde
CH-4223 Blauen, Switzerland

Rosa Maria Rodriguez Sarmiento, chemist, a Spanish citizen
33 Missionsstrasse
CH-4055 Basle, Switzerland

Andrew William Thomas, chemist, a British citizen
4 Zwinglistrasse
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Rene Wyler, chemist, a Swiss citizen
168 Brandschenkestrasse
CH-8002 Zuerich, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

* N-Acylaminobenzene Derivatives as Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors

~~* N-Acylamino-benzyl-ether-derivatives as MAO-B inhibitors~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : May 29, 2002
Filing number(s) : 02011639.8

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

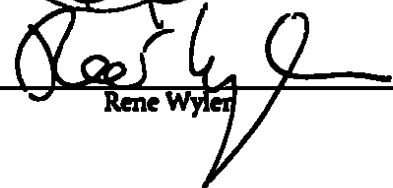
By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland, this 24th day of June, 2002
by


Synèse Jolidon


Andrew William Thomas


Rosa Maria Rodriguez Sarmiento


Rene Wyler

Legalization required
see reverse side

130

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Synèse Jolidon, Rosa Maria Rodriguez Sarmiento, Andrew
William Thomas and Rene Wyler
all chemists

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

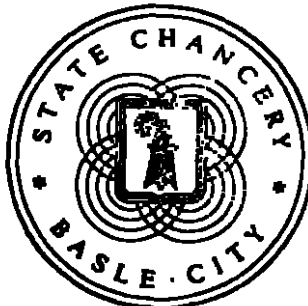
Basle, Switzerland

No.

10'252

28. JUNI 2002

Fischer
Heidi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basle-City

Colombia

Case 21257

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare, that the above
document entitled "Assignment" is a true copy of the original document which has been
presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 25-02-2003 (twenty-fifth day of February two thousand and three)



Leg. Prot. 2003 No. 37

Dr. Peter Kuster
Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. Kuster*

P. Kuster

3. in seiner Eigenschaft als *Advokat*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Advokaten*

Besätigt

26. Feb. 2003

in Basel (Bâle)

durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

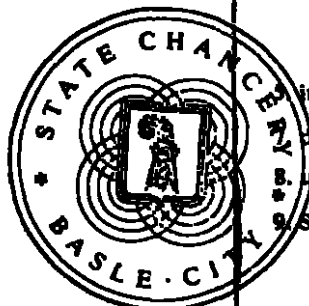
8. unter Nr. *145/2875*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Hanna Lauer

Hanna Lauer



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84114235 00000000 Folios: 130
Fecha (AND): 2004-11-24 16:22:39
Trámite : R11 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

131,27



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 48
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-118235
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05297
	Fecha inicio fase nacional	29/12/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1778
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **03 DIC. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044