



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 045**

51 Int. Cl.:
C07D 333/38 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99943025 .9**
96 Fecha de presentación : **22.09.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1115720**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2001**

54 Título: **Derivados de N-(iminometil)aminas, su preparación, su aplicación como medicamentos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **23.09.1998 FR 98 11867**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)**
51/53 rue du Docteur Blanche
75016 Paris, FR

72 Inventor/es: **Bigg, Dennis;**
Chabrier de Lassauniere, Pierre-Etienne;
Auvin, Serge;
Harnett, Jeremiah y
Ulibarri, Gérard

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 310 045 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-(iminometil)aminas, su preparación, su aplicación como medicamentos y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de N-(iminometil)aminas que llevan en su esqueleto el grupo aminodifenilamina, oxodifenilamina, carbazol, fenazina, fenotiazina, fenoxazina u oxodifenilo. Estos derivados presentan una actividad inhibidora de las enzimas NO-sintasas que producen el monóxido de nitrógeno NO y/o una actividad atrapadora de las formas reactivas del oxígeno (ROS por las siglas del término inglés “reactive oxygen species”). La invención se refiere a los derivados que corresponden a la fórmula general (I) definida más adelante, a sus métodos de preparación, a las preparaciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización con fines terapéuticos, en particular su utilización como inhibidores de las NO-sintasas y atrapadores de las formas reactivas del oxígeno de manera selectiva o no.

15 Teniendo en cuenta el papel potencial del NO y de las ROS en fisiopatología, los nuevos derivados descritos que responden a la fórmula general (I) pueden producir efectos benéficos o favorables en el tratamiento de patologías en las que estas especies químicas están implicadas. Especialmente:

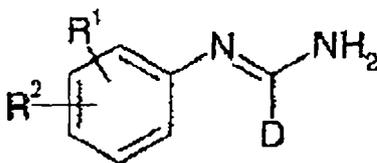
- 20 • Las enfermedades inflamatorias y proliferativas como por ejemplo aterosclerosis, hipertensión pulmonar, síndrome disneico, glomerulonefritis, hipertensión portal, psoriasis, artrosis y artritis reumatoide, las fibrosis, angiogénesis, las amiloidosis, las inflamaciones del sistema gastro-intestinal (colitis ulcerosa o no, enfermedad de Crohn), las diarreas.
- 25 • Las enfermedades que afectan al sistema pulmonar o a las vías respiratorias (asma, sinusitis, rinitis).
- Las enfermedades cardio-vasculares y cerebro-vasculares que comprenden, por ejemplo la migraña, la hipertensión arterial, el choque septicémico, los infartos cardiacos o cerebrales de origen isquémico o hemorrágico, las isquemias y las trombosis.
- 30 • Los trastornos del sistema nervioso central o periférico como por ejemplo las enfermedades neurodegenerativas de las que se pueden citar especialmente los infartos cerebrales, la hemorragia subaracnoidea, el envejecimiento, las demencias seniles, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeld Jacob y las enfermedades por priones, la esclerosis lateral amiotrófica; las neuropatías oculares como el glaucoma pero también el dolor, los traumatismos cerebrales o de la médula espinal, la adicción a los opiáceos, al alcohol y a sustancias que producen adicción, los trastornos cognitivos, las encefalopatías, las encefalopatías de origen viral o tóxico.
- 35 • Los trastornos del músculo esquelético y de las articulaciones neuromusculares (miopatía, miositis) así como las enfermedades cutáneas.
- 40 • Las cataratas.
- Los trasplantes de órganos.
- 45 • Las enfermedades auto-inmunes y virales como por ejemplo el lupus, el sida, las infecciones parasitarias y virales, la diabetes y sus complicaciones, la esclerosis en placas.
- El cáncer.
- 50 • Las enfermedades neurológicas asociadas a intoxicaciones (envenenamiento por cadmio, inhalación de n-hexano, pesticidas, herbicidas), a tratamientos (radioterapia) o a trastornos de origen genético (enfermedad de Wilson).
- 55 • Todas las patologías caracterizadas por una producción excesiva o un disfuncionamiento de NO y/o de las ROS.

60 En el conjunto de estas patologías, existen signos experimentales que demuestran la implicación del NO o de las ROS (J. Med. Chem. (1995) 38, 4343-4362; Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675-705; The Neuroscientist (1997) 3, 327-333).

65 Por otra parte los inventores han descrito ya en patentes anteriores inhibidores de NO-sintasas y su utilización (patentes US 5.081.148; US 5.360.925), y más recientemente la asociación de estos inhibidores con productos que tienen propiedades antioxidantes o antirradicalarias (solicitud de patente PCT WO 98/09653). También han descrito en solicitudes todavía sin publicar otros derivados de amidinas o, más recientemente, derivados de aminopiridinas. Estos derivados de amidinas o de aminopiridinas presentan la particularidad de ser a la vez inhibidores de NO-sintasas e inhibidores de ROS.

ES 2 310 045 T3

La solicitud de patente PCT WO 95/05363 describe compuestos inhibidores de NO-sintasas de la fórmula general (A1)



(A1)

en la que:

D representa fenilo, piridinilo o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, N y S, estando estos tres grupos eventualmente sustituidos con uno o unos grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, perfluoroalquilo (C₁-C₆), o D representa perfluoroalquilo (C₁-C₆);

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o halógeno;

R² representa -X(CH₂)_nZCONR³R⁴, -X(CH₂)_nNHCO(CH₂)_sNR³R⁴, -X(CH₂)_pNR³R⁴, -X(CH₂)_pNHCOR⁵ o -(CH₂)_qNHC(NH)R⁶,

R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_r-A, -(CH₂)_mOA, o -CH(CH₃)(CH₂)_tA;

o el conjunto NR³R⁴ representa 1-indanilo, piperonilamino, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo o piperazinilo eventualmente sustituido en la posición 4 con alquilo (C₁-C₆);

R⁵ representa alquilo (C₁-C₆), perfluoroalquilo (C₁-C₆), -(CH₂)_r-A o -O(CH₂)_w-A;

A representa fenilo, piridinilo, pirimidinilo o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, N y S, estando estos 4 grupos eventualmente sustituidos con uno o unos grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆), halógeno, nitro, ciano y trifluorometilo;

R⁶ representa fenilo, piridinilo o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, N y S, estando estos tres grupos eventualmente sustituidos con uno o unos grupos elegidos entre alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, perfluoroalquilo (C₁-C₆), o R⁶ representa perfluoroalquilo (C₁-C₆);

n y r representan independientemente números enteros de 0 a 6;

p y w representan independientemente números enteros de 1 a 5;

m representa un número entero de 2 a 5;

q y t representan independientemente números enteros de 0 a 5;

s representa un número entero de 1 a 3;

X representa O o un enlace;

Z representa O, NR⁷ o un enlace;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

bien entendido que:

(a) cuando D contiene un heteroátomo, no está unido al resto del compuesto de la fórmula (A1) por el heteroátomo;

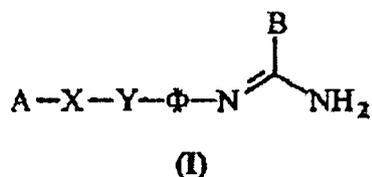
(b) cuando R² representa -X(CH₂)_nZCONR³R⁴ y ni X ni Z representan un enlace, entonces n representa un número entero de 2 a 6;

ES 2 310 045 T3

- (c) cuando R^2 representa $-X(CH_2)_nNHCO(CH_2)_sNR^3R^4$ o $-X(CH_2)_nNHCOR^5$ y X representa O, entonces n representa un número entero de 2 a 6;
- (d) cuando R^2 representa $-X(CH_2)_pNR^3R^4$ y X representa O, entonces p representa un número entero de 2 a 5;
- (e) cuando R^2 representa $-(CH_2)_qNHC(NH)R^6$, R^1 representa hidrógeno, D representa fenilo y R^6 representa fenilo, entonces q no representa 0;
- (f) cuando R^2 representa $-(CH_2)_qNHC(NH)R^6$, R^1 representa hidrógeno, D y R^6 representan 2-clorofenilo, entonces q no representa 0;
- (g) cuando R^2 representa $-(CH_2)_qNHC(NH)R^6$, R^1 representa hidrógeno, D y R^6 representan 3-piridinilo, entonces q no representa 0; y
- (h) cuando R^2 representa $-(CH_2)_qNHC(NH)R^6$, R^1 representa hidrógeno, D y R^6 representan 4-piridinilo, entonces q no representa 0.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de amidinas, su preparación y su aplicación en terapéutica.

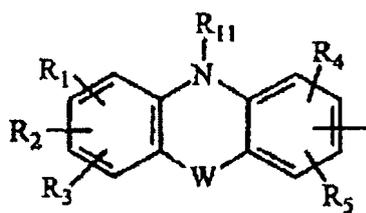
Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



en la que

Φ representa un radical fenileno que, además de las dos cadenas ya representadas en la fórmula general (I), puede contar con hasta dos sustituyentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo OH, y un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

A representa un radical



en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

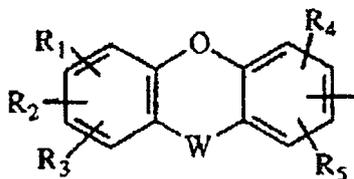
representando R_{11} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical $-COR_{12}$,

ES 2 310 045 T3

y representando R_{12} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o un radical

5



10

15

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

20

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

25

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

30

B representa $-CH_2-NO_2$, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S, N y especialmente los radicales tiofeno, furano, pirrol o tiazol, estando el radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los radicales alquilo, alqueno o alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono,

35

o B representa un radical $NR_{13}R_{14}$, en el que R_{13} y R_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical ciano o nitro, o R_{13} y R_{14} forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo non aromático de cinco a seis miembros, siendo elegidos los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ o $-S-$;

40

W no existe, o representa un enlace, u O, S o NR_{15} en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical $(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

45

representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$,

50

representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6;

55

R_{16}, R_{17} y R_{18} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

o son sales de los productos mencionados precedentemente.

60

Por alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se entienden en particular los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo. Por alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se entienden los radicales en los que el radical alquilo tiene el significado indicado precedentemente. Finalmente, por halógeno, se entienden los átomos de flúor, de cloro, de bromo o de yodo.

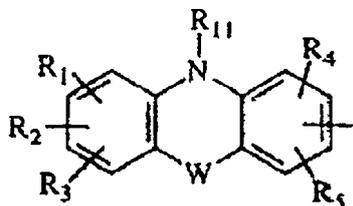
65

ES 2 310 045 T3

Con preferencia, los compuestos según la invención serán los compuestos de la fórmula general (I) en los que:

A representa un radical

5



10

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

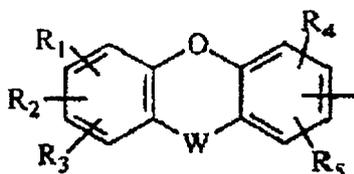
15

representando R_{11} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

20

o un radical

25



30

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

35

B representa un radical arilo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S, N y especialmente los radicales tiofeno, furano, pirrol o tiazol, estando el radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los radicales alquilo, alqueno o alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

40

W no existe, o representa un enlace, S o NR_{15} , en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

45

X representa un enlace o un radical $-(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

representando k, 0 ó 1;

50

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$,

representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6;

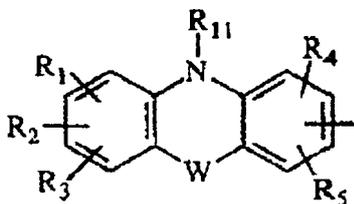
o son sales de los productos mencionados precedentemente.

55

Más preferiblemente, los compuestos según la invención serán compuestos de la fórmula general (I) en los que:

A representa un radical

60



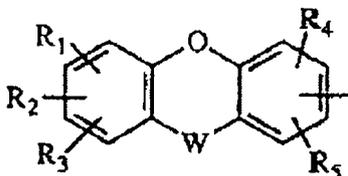
65

ES 2 310 045 T3

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R_{11} un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

5 o un radical



en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

20 B representa uno de los radicales fenilo, tiofeno, furano, pirrol o tiazol eventualmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre los radicales alquilo, alqueniilo o alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

25 W no existe, o representa un enlace, S o NR_{15} , en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical $-(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

30 representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$,

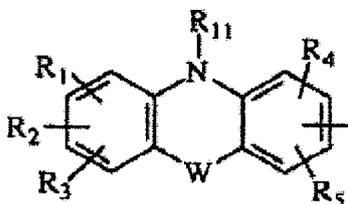
35 representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6;

40 o son sales de los productos mencionados precedentemente.

Incluso más preferiblemente, los compuestos según la invención serán compuestos de la fórmula general (I) en los que:

45 A representa un radical



en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

representando R_{11} un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

B representa el radical tiofeno;

65 W no existe, representa un enlace sencillo o S;

X no existe o representa un radical $-(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

ES 2 310 045 T3

representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(\text{CH}_2)_m^-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{18}\text{-(CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{18}\text{-CO-(CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-NR}_{18}\text{-(CH}_2)_n^-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-Q-(CH}_2)_n^-$,

representando Q piperazina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6;

R_{16} , R_{17} y R_{18} representan un átomo de hidrógeno;

o son sales de los productos mencionados precedentemente.

Serán muy particularmente preferidos los compuestos siguientes descritos en los ejemplos:

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenoxi}-N-[4-(fenilamino)fenil]-acetamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(4-metoxifenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-[4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-etilo;

-N-{2-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}etil}-N'-[4-(fenilamino)fenil]-urea;

-4-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida;

-1-{[(4-fenilamino)fenilamino]carbonil}-4-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-piperazina;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamina;

-3-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-fenil)butanoato de 4-anilino fenilo;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida;

-N'-[4-[4-(3-anilino fenoxi)butil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

-N'-(9H-carbazol-3-il)-2-tiofenocarboximidamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(9H-carbazol-3-il)butanamida;

-N'-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

-N'-[4-(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)oxi]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida;

-N'-[4-[2-(10H-fenotiazin-2-iloxi)etil]-1-piperazinil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[4-(4-toluidino)fenil]butanamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-fenil)butanoato de 3-anilino fenilo;

-2-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(9H-carbazol-4-iloxi)etil]acetamida;

-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-anilino benzamida;

-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-(2,3-dimetilanilino)benzamida;

ES 2 310 045 T3

-N' -{4-(4-(2-anilinobenzoi)-1-piperazinil]fenil}-2-tiofenocarboximidamida;
-N' -(4-{4-[2-(2,3-dimetilanilino)benzoi]-1-piperazinil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
5 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(4-fenoxifenil)butanamida;
-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida;
-N-{4-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)butil]fenil}-2-tiofenocarboximidamida;
10 -3-[(3-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-bencil)amino]-N-(4-anilino)propanamida;
-N' -{4-(2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil)fenil}-2-tiofenocarboximidamida;
15 -N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carboxamida;
-N' -(4-(2-{[2-metoxi-10H-fenotiazin-1-il]metil]amino}etil)fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
-N' -{4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)metil]fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
20 o sus sales.

Entre los compuestos de los ejemplos, se preferirán particularmente los compuestos siguientes:

25 -{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenoxi}-N-[4-(fenilamino)fenil]-acetamida;
-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
30 -4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
-[4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-etilo;
-4-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida;
35 -3-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida;
-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida;
40 -N' -{4-[4-(3-anilino)fenoxi]butil]fenil}-2-tiofenocarboximidamida;
-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(9H-carbazol-3-il)-butanamida;
-N' -[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
45 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida;
-N' -(4-{4-[2-(10H-fenotiazin-2-iloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
50 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(4-fenoxifenil)butanamida;
-3-[(3-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-bencil)amino]-N-(4-anilino)propanamida;
-N' -(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
55 -N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carboxamida;
o sus sales.

60 Se preferirán incluso más particularmente los compuestos siguientes:

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
65 -4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
-N' -[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

ES 2 310 045 T3

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida;

-3-[3-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-bencilamino]-N-(4-anilino)propanamida;

5 -N'-(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;

o sus sales.

10 De una forma general, serán preferidos los compuestos de la fórmula general (I) en los que X representa un enlace o uno de los radicales -O-, -CH₂-NR₁₆-, -NR₁₆-CO- o -NR₁₆-CO-O- e Y representa uno de los radicales -(CH₂)_m- o -(CH₂)_m-NR₁₈-(CH₂)_n-.

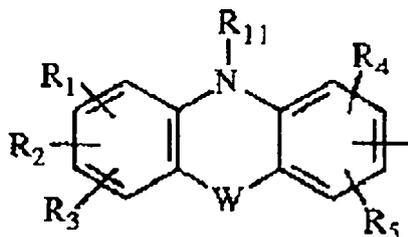
15 En ciertos casos, los compuestos según la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, los compuestos según la presente invención tienen dos formas enantiómeras posibles, es decir las configuraciones "R" y "S". La presente invención incluye las dos formas enantiómeras y todas las combinaciones de estas formas, y comprende las mezclas racémicas "RS". En un intento de simplificar, cuando alguna configuración específica no está indicada en las fórmulas de estructura, se debe entender que las dos formas enantiómeras y sus mezclas están representadas.

20 La invención se refiere también, a título de productos industriales nuevos, a los intermedios de síntesis de la fórmula general (IS), útiles en la preparación de productos de la fórmula general (I) definida anteriormente,

A-X-Y-Φ-T (IS)

fórmula general (IS) en la que

A representa un radical



40 en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR₆R₇,

45 representando R₆ y R₇, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo -COR₈,

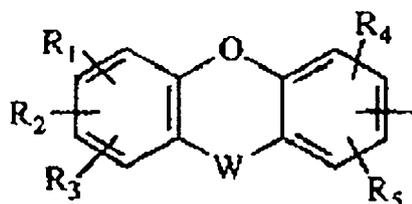
representando R₈ un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR₉R₁₀,

50 representando R₉ y R₁₀, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R₁₁ un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical -COR₁₂,

55 y representando R₁₂ un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o un radical



ES 2 310 045 T3

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

5 representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

10 representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

15 W no existe, o representa un enlace, u O, S o NR_{15} , en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical $-(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

representando k, 0 ó 1;

20 Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$,

25 representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

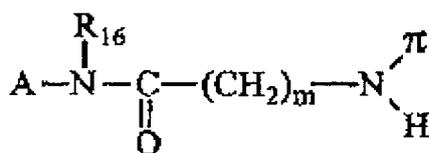
siendo m y n números enteros de 0 a 6;

30 Φ representa un radical fenileno que, además de las dos cadenas ya representadas en la fórmula general (I), puede contar con hasta dos sustituyentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo OH, y un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

T representa NO_2 o NH_2 ;

35 R_{16}, R_{17} y R_{18} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

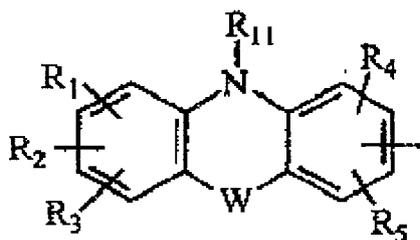
40 La invención se refiere además, a título de productos industriales nuevos, a los intermedios de síntesis de la fórmula general (IS'), útiles en la preparación de productos de la fórmula general (I) en los que X representa el radical $-NR_{16}-CO-$ e Y representa el radical $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$



(IS')

fórmula general (IS') en la que

55 A representa un radical



ES 2 310 045 T3

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

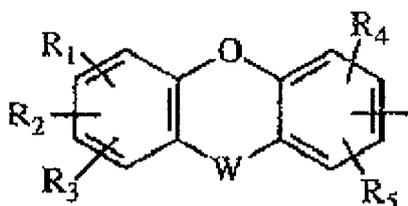
representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

representando R_{11} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical $-COR_{12}$,

y representando R_{12} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o un radical



en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

W no existe, o representa un enlace, u O, S o NR_{15} , en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

π representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de tipo carbamato;

R_{16}, R_{17} y R_{18} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y m representa un número entero de 0 a 6.

La invención tiene igualmente por objeto, a título de medicamentos, los compuestos de la fórmula general (I) descritos precedentemente o sus sales farmacéuticamente aceptables. Se refiere también a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, y a la utilización de estos compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables para fabricar medicamentos destinados a inhibir la NO-sintasa neuronal o la NO-sintasa inducible, a inhibir la peroxidación lipídica o a asegurar la doble función de inhibición de la NO-sintasa y de inhibición de la peroxidación lipídica.

Por sal farmacéuticamente aceptable, se entienden especialmente las sales de adición de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato, oxalato y estearato. Entran igualmente en el campo de la presente invención, cuando son utilizables, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede referir a "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci. 66: 1 (1977).

ES 2 310 045 T3

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

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

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

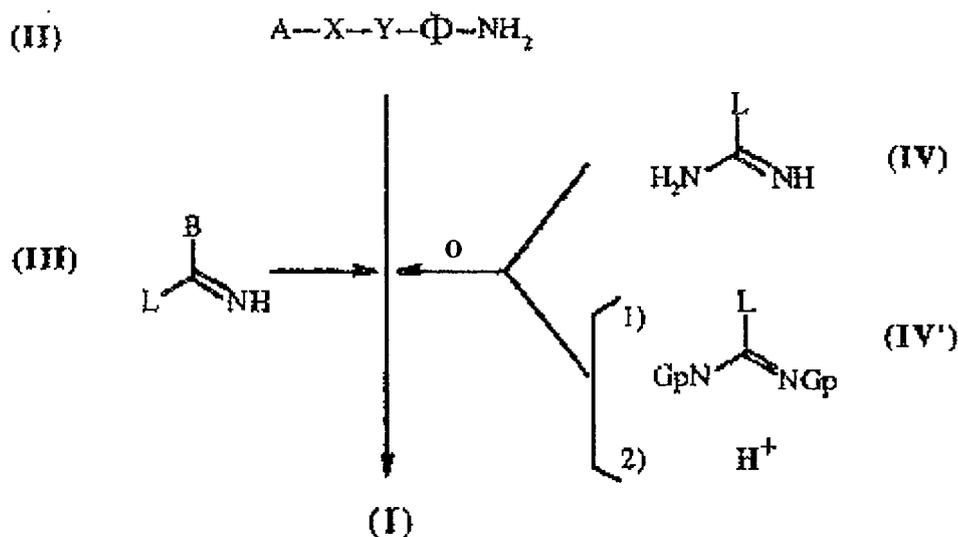
La dosis de administración prevista para el medicamento según la invención está comprendida entre 0,1 mg y 10 g según el tipo de compuesto activo utilizado.

Conforme a la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) por el procedimiento descrito a continuación.

Preparación de los compuestos de la fórmula general (I)

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) a partir de los intermedios de la fórmula general (II) según el esquema 1 donde A, B, X, Y y Φ son tal como se han definido antes y Gp es un grupo protector de tipo carbamato tal como por ejemplo el grupo t-butoxicarbonilo.

Esquema 1

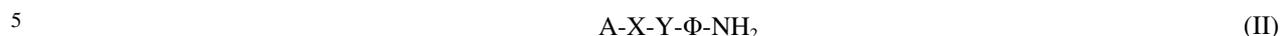


Los derivados de anilina de la fórmula general (II), pueden ser condensados sobre los compuestos de la fórmula general (III), en los que L representa un grupo lábil (por ejemplo un radical alcoxi, alquiltio, aralquiltio, ácido sulfónico, halogenuro, alcohol arílico o tosilo), para llegar a los compuestos finales de la fórmula general (I) de tipo amidina sustituida (véase el esquema 1). Por ejemplo, para B = tiofeno, se pueden condensar los derivados de la fórmula general (II) sobre el hidroyoduro de S-metiltiofeno-tiocarboxamida, preparado según un método de la bibliografía (Ann. Chim. (1962), 7, 303-337). La condensación se puede llevar a cabo por calentamiento en un alcohol (por ejemplo en metanol o isopropanol), eventualmente en presencia de DMF y/o de piridina a una temperatura con preferencia comprendida entre 20 y 100°C para una duración generalmente comprendida entre unas horas y una noche.

En el caso en que B es una amina, los compuestos finales de la fórmula general (I) son guanidinas. Se pueden preparar éstas, por ejemplo, por la condensación de las aminas de la fórmula general (II) con los derivados de la fórmula general (IV) o (IV'). Los reactivos de la fórmula general (IV) en los que L representa, por ejemplo, un ciclo pirazol se condensan sobre las aminas de la fórmula general (II) según las condiciones descritas en la bibliografía (J. Org. Chem. (1992) 57, 2497-2502) lo mismo para los reactivos de la fórmula general (IV') en los que L representa, por ejemplo, un ciclo pirazol y Gp el grupo tBuOCO (Tetrahedron Lett. (1993) 34 (21), 3389-3392) o bien cuando L representa el grupo -N-SO₂-CF₃ y Gp el grupo tBuOCO (J. Org. Chem. (1998) 63, 3804-3805). Durante la última etapa de la síntesis, la desprotección de la función guanidina se realiza en presencia de un ácido fuerte tal como por ejemplo el ácido trifluoroacético.

ES 2 310 045 T3

La invención se refiere pues igualmente a un procedimiento de preparación de un producto de la fórmula general (I) tal como se ha definido precedentemente, caracterizado porque se hace reaccionar el intermedio de la fórmula general (II)



en la que A, B, X, Y y Φ son tal como se han definido antes,

10 con el intermedio de la fórmula general (III)



20 en la que B es tal como se ha definido antes y L representa un grupo lábil, por ejemplo un radical alcoxi, alquiltio, aralquiltio, ácido sulfónico, halogenuro, alcohol arílico o tosilo.

25 La invención se refiere además a un procedimiento de preparación de un producto de la fórmula general (I) en la que B es una amina, caracterizado porque se hace reaccionar el intermedio de la fórmula general (II)



30 en la que A, B, X, Y y Φ son tal como se han definido antes,

a) bien con el intermedio de la fórmula general (IV)



40 en la que L representa un grupo lábil, por ejemplo un radical alcoxi, alquiltio, aralquiltio, ácido sulfónico, halogenuro, alcohol arílico o tosilo,

45 b) o bien con el intermedio de la fórmula general (IV')



55 en la que L representa un grupo lábil, por ejemplo un radical alcoxi, alquiltio, aralquiltio, ácido sulfónico, halogenuro, alcohol arílico o tosilo, y Gp un grupo protector de tipo carbamato, por ejemplo el grupo t-butoxicarbonilo,

60 siendo seguida esta reacción, en el caso en que se opte por la reacción con el compuesto de la fórmula general (IV'), por una hidrólisis en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo el ácido trifluoroacético.

Preparación de los compuestos de la fórmula general (II)

65 Los intermedios de la fórmula general (II), no comerciales, se obtienen o bien a partir de la separación de un grupo protector, o bien a partir de la reducción de un precursor de tipo azido o bien nitro, como se ilustra en los esquemas sintéticos que siguen.

Desprotección del grupo amino

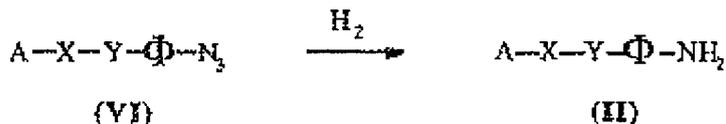
Los intermedios de la fórmula general (II), en los que A, X, Y y Φ son tal como se han definido antes, se pueden preparar a partir de los intermedios de la fórmula general (V), esquema 2, que son compuestos que llevan una amina protegida (N=Gp') bajo la forma, por ejemplo, de ftalimida o de 2,5-dimetilpirrol. En el caso de las ftalimidias, éstas se desprotegen de manera clásica con ayuda de hidrato de hidrazina a reflujo con etanol y en el caso de los pirroles, la desprotección tiene lugar por calentamiento en presencia de hidrocloreuro de hidroxilamina, para llegar finalmente a las aminas primarias de la fórmula general (II).

Esquema 2

*Reducción de los precursores de tipo azido*

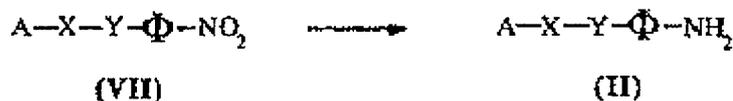
Los intermedios sintéticos de la fórmula general (VI), esquema 3, en los que A, X, Y y Φ son tal como se han definido antes, son derivados de azida que se transforman en amina primaria de la fórmula general (II), por ejemplo, con la ayuda de hidrógeno en presencia de Pd/C en un disolvente apropiado tal como etanol.

Esquema 3

*Reducción de los precursores de tipo nitro*

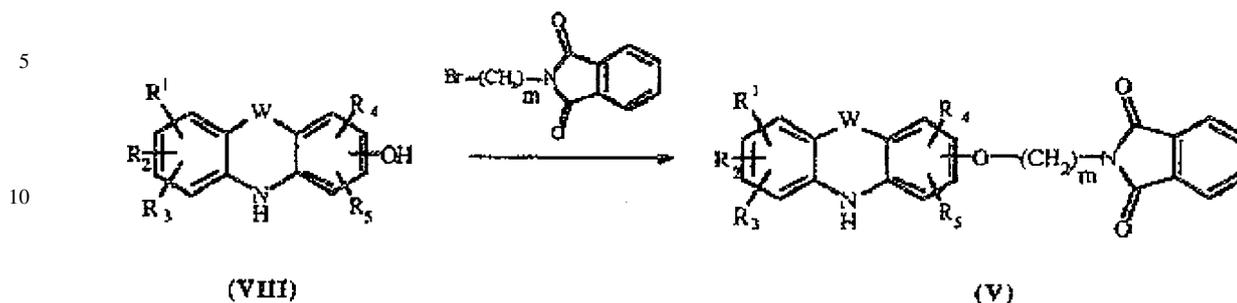
La reducción de la función nitro de los intermedios de la fórmula general (VII), esquema 4, en los que A, X, Y y Φ son tal como se han definido antes, se realiza generalmente por hidrogenación catalítica, en etanol, en presencia de Pd/C, salvo en los casos de moléculas sensibles a estas condiciones en las que el grupo nitro es reducido selectivamente, por ejemplo, calentando el producto en un disolvente apropiado tal como acetato de etilo con un poco de etanol en presencia de SnCl_2 (J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25 (8), 839-842), con ayuda igualmente de SnCl_2 en presencia de Zn (Synthesis (1996), (9), 1076-1078), o bien con ayuda de $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$ (Synth. Com. (1995) 25 (23), 3799-3803) en un disolvente tal como etanol, o si no utilizando Ni Raney con adición de hidrato de hidrazina (Monatshfte für Chemie, (1995), 126, 725-732; Pharmazie (1993) 48 (11), 817-820) en el caso, por ejemplo, de los nitrocarbazoles.

Esquema 4

*Preparación de los compuestos de la fórmula general (V)*

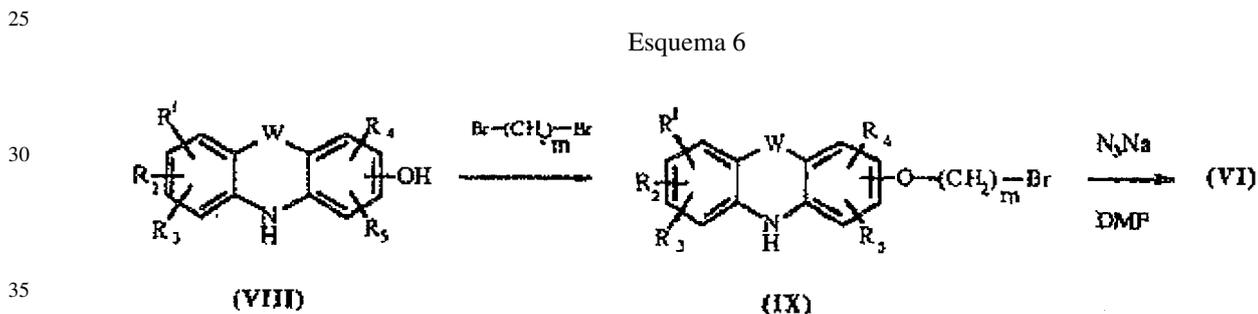
Los intermedios de la fórmula general (V), esquema 5, que tienen una amina protegida bajo forma de ftalimida, en los que $X = -O-$, $Y = -(CH_2)_m-$ con A, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, W, m$ y Φ tal como se han definido antes, se pueden preparar a partir de los ciclos aromáticos hidroxilados de la fórmula general (VIII). En el caso particular de los hidroxicarbazoles, los compuestos de la fórmula general (VIII) se preparan según un protocolo experimental de la bibliografía (J. Chem. Soc. (1955), 3475-3477; J. Med. Chem. (1964) 7, 158-161) y en el de las hidroxifenotiazinas el protocolo está descrito en J. Med. Chem. (1992) 35, 716. Los compuestos de la fórmula general (VIII) se condensan sobre las halogenoalquil-ftalimidias comerciales en presencia de una base, por ejemplo NaH, en un disolvente tal como la DMF, para llegar a los intermedios de la fórmula general (V).

Esquema 5



15 *Preparación de los compuestos de la fórmula general (VI)*

20 Los intermedios de la fórmula general (VI), esquema 6, en los que A, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W, m y Φ son tal como se han definido antes, son derivados de tipo azido. Se preparan en dos etapas a partir de los intermedios de la fórmula general (VIII) (esquema 5). El radical OH de los compuestos de la fórmula general (VIII) puede ser alquilado por derivados dihalogenados del tipo dibromoalcano, en presencia de una base, por ejemplo NaH o NaOH, para llegar a los compuestos de la fórmula general (IX) que son sustituidos a continuación con ayuda de azida de sodio en DMF para llegar a los intermedios de la fórmula general (VI).



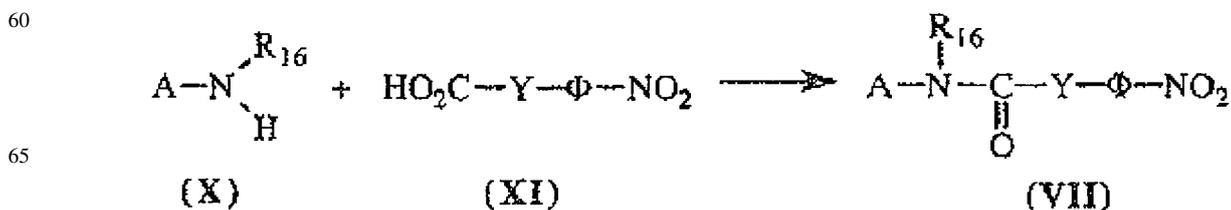
40 *Preparación de los compuestos de la fórmula general (VII)*

Las síntesis de los compuestos de la fórmula general (VII), que llevan un grupo nitro terminal, en los que A, X, Y m y Φ son tal como se han descrito antes, se ilustran en los esquemas sintéticos siguientes.

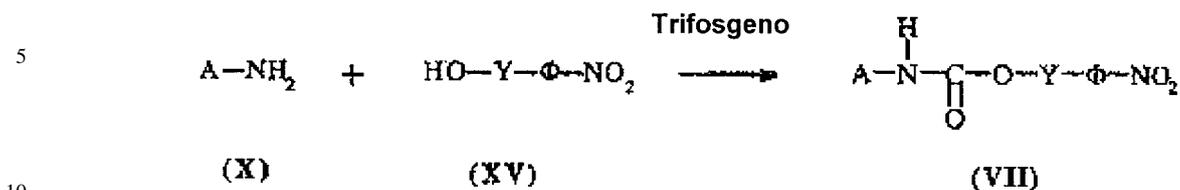
45 *Síntesis de las carboxamidas de la fórmula general (VII)*

50 Las carboxamidas de la fórmula general (VII), esquema 7, en las que X representa -NR₁₆-CO- y A, Y, Φ y R₁₆ son tal como se han definido antes, se preparan por condensación de las aminas comerciales de la fórmula general (X) con los ácidos comerciales de la fórmula general (XI). Los enlaces de carboxamidas se forman en las condiciones clásicas de síntesis peptídica (M. Bodanszky and A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) en THF, diclorometano o DMF en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC), el 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (*J. Med. Chem.* (1992), 35 (23), 4464-4472) o el hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC o WSCI) (*John Jones, The chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)). Las síntesis de las aminas de la fórmula general (X) no comerciales y las síntesis de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (XI) no comerciales están descritas en el capítulo Preparación de los Intermedios.

Esquema 7



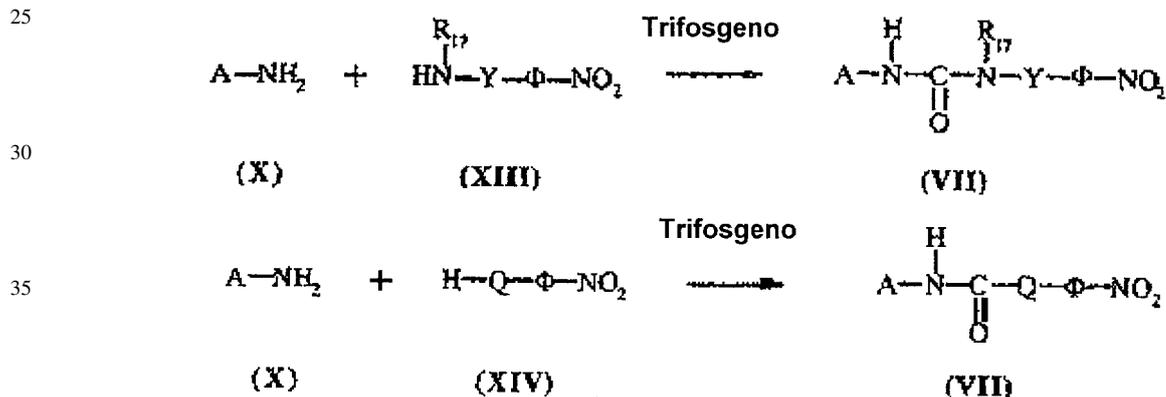
Esquema 11



Síntesis de las ureas de la fórmula general (VII)

Las ureas de la fórmula general (VII) en las que X = -NH-CO-NR₁₇- e Y = -(CH₂)_m- o X-Y = -NH-CO-Q- (en el caso de un heterociclo nitrogenado) con A, R₁₇, m, Q y Φ tal como se han definido antes, se preparan, esquema 12, a partir de las aminas primarias de la fórmula general (X) (esquema 7) y de las aminas de la fórmula general (XIII) o (XIV) (esquema 8) en presencia de trifosgeno y de una amina terciaria, tal como, por ejemplo, la diisopropilamina, en un disolvente neutro tal como diclorometano (J. Org. Chem. (1994), 59 (7), 1937-1938).

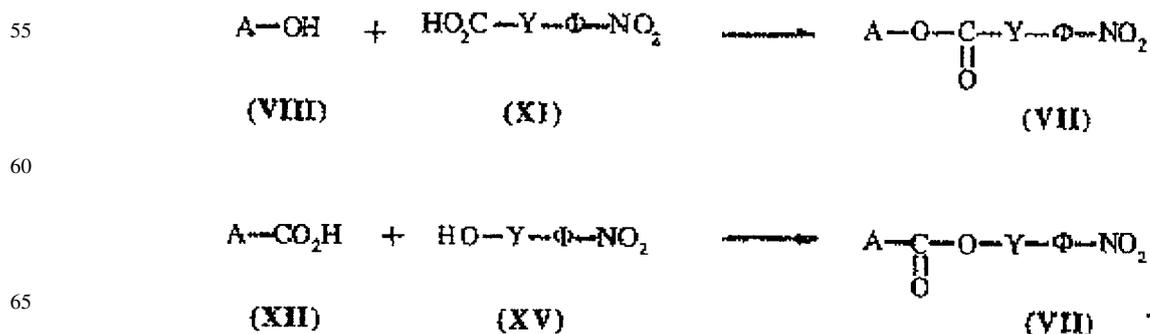
Esquema 12



Síntesis de los ésteres de la fórmula general (VII)

Los ésteres carboxílicos de la fórmula general (VII) en los que X = -O-CO- o -CO-O- e Y = -(CH₂)_m- con A, m y Φ tal como se han definido antes, se preparan en una sola etapa a partir de los alcoholes de la fórmula general (VIII) (esquema 8) y de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (XI) (esquema 7) o de los ácidos de la fórmula general (XII) (esquema 8) y de los alcoholes de la fórmula general (XV) (esquema 11) en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, el carbonildiimidazol o la dicitclohexilcarbodiimida, en un disolvente apropiado tal como diclorometano, por ejemplo.

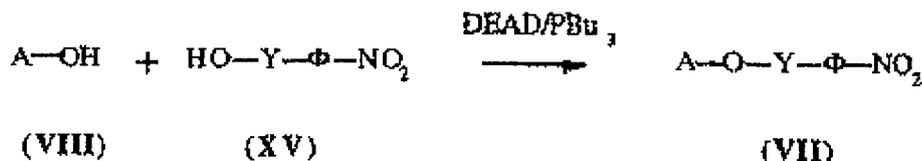
Esquema 13



Síntesis de los éteres de la fórmula general (VII)

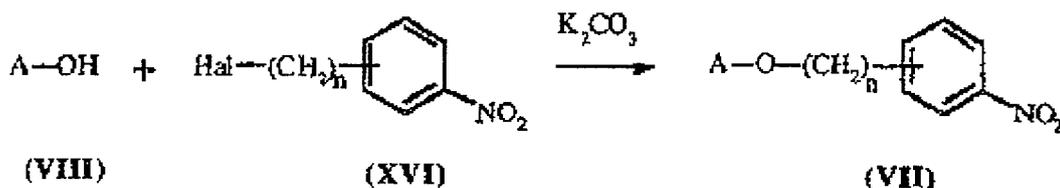
Los éteres de la fórmula general (VII) en los que X = -O- e Y = -(CH₂)_m- con A, m y Φ tal como se han definido antes, esquema 14, se preparan en una sola etapa por condensación de los alcoholes aromáticos de la fórmula general (VIII) (esquema 5) y de los alcoholes de la fórmula general (XV) (esquema 11) en las condiciones clásicas de Mitsunobu (Synthesis (1981), 1) en presencia, por ejemplo, de dietilazodicarboxilato y de tributilfosfina, en un disolvente tal como, por ejemplo, THF.

Esquema 14



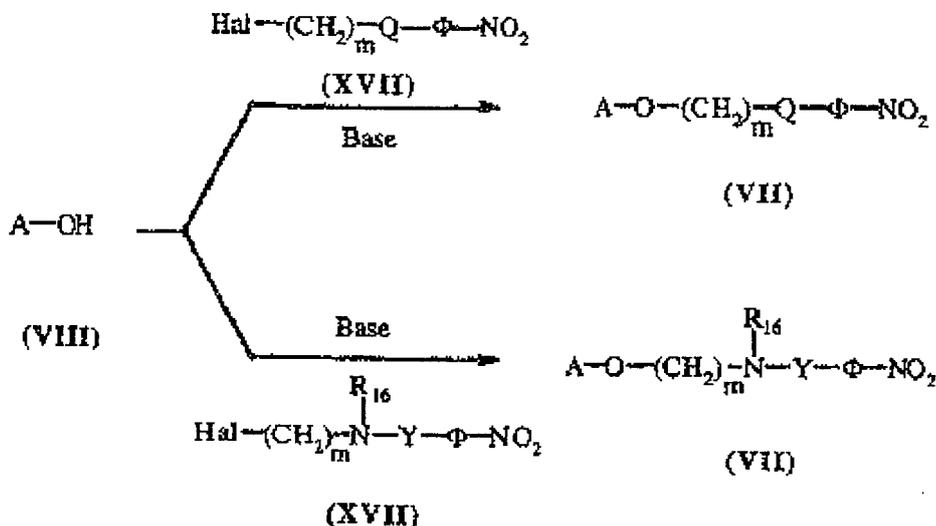
Cuando X = -O-, Y es un enlace y Φ = fenileno, con A y n tal como se han definido antes, los éteres de la fórmula general (VII), esquema 15, se pueden preparar igualmente en una sola etapa por condensación de los alcoholes aromáticos de la fórmula general (VIII) (esquema 5) sobre derivados halogenados de la fórmula general (XVI), en la que Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o NaH, en un disolvente polar tal como, por ejemplo, THF o DMF, a una temperatura de reacción comprendida entre 20 y 140°C.

Esquema 15



Cuando X = -O- e Y = -(CH₂)_m-Q- con A, Φ, Q y m tal como se han definido antes, los éteres de la fórmula general (VII), esquema 16, se pueden preparar igualmente por condensación de los alcoholes aromáticos de la fórmula general (VIII) (esquema 5) sobre los derivados halogenados de la fórmula general (XVII), en la que Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, CH₂Cl₂, a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La síntesis de los compuestos de la fórmula general (XVII) está descrita en el capítulo Preparación de los Intermedios.

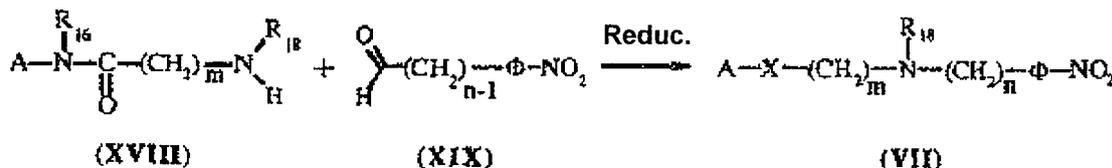
Esquema 16



Síntesis de las aminas de la fórmula general (VII) por aminación reductora

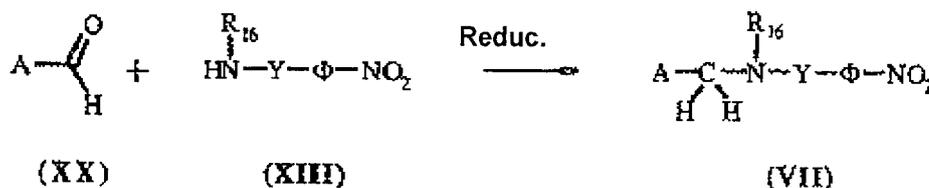
Las aminas de la fórmula general (VII), en las que X = -NR₁₆-CO- e Y = -(CH₂)_m-NR₁₈-(CH₂)_n- con A, Φ, R₁₆, R₁₈, m y n tal como se han definido antes, se preparan, esquema 17, por condensación de un aldehído de la fórmula general (XIX) con una amina de la fórmula general (XVIII) en un medio reductor. La reacción tiene lugar en un disolvente alcohólico tal como, por ejemplo, metanol en presencia de tamices moleculares 4 Å pulverulentos, previamente activados, y de un agente reductor tal como por ejemplo NaBH₄ o NaBH₃CN. Las síntesis de las aminas de la fórmula general (XVIII), no comerciales, están descritas en el capítulo de Preparación de los Intermedios.

Esquema 17



De forma análoga, las aminas de la fórmula general (VII), en las que X = -CH₂-NR₁₆-, con A, Y, Φ y R₁₆, tal como se han definido antes, se preparan, esquema 18, por condensación de los aldehídos de la fórmula general (XX) con las aminas de la fórmula general (XIII) (esquema 8) en un medio reductor en las condiciones descritas precedentemente. La preparación de los aldehídos de la fórmula general (XX), no comerciales, está descrita en el capítulo de Preparación de los Intermedios.

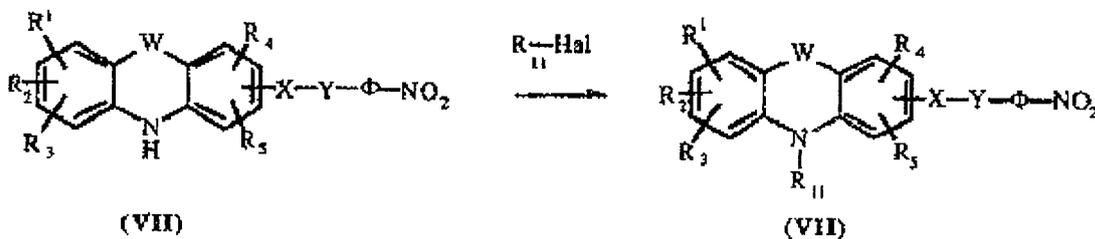
Esquema 18



Modificación del radical A en los compuestos de la fórmula general (VII)

Los intermedios de la fórmula general (VII), en los que A, X, Y, Φ, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son tal como se han descrito antes, pueden sufrir modificaciones químicas a nivel del radical A, esquema 19, en particular a nivel del átomo de nitrógeno que puede ser alquilado con ayuda de un reactivo R₁₁-Hal, tal como se ha definido antes, y en particular con la ayuda de yoduro de metilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente inerte tal como THF por ejemplo.

Esquema 19



Preparación de los diferentes intermedios de síntesis

Síntesis de los intermedios (X)

Los intermedios de la fórmula general (X) en los que A es una difenilamina (W no existe), son accesibles a partir de los métodos descritos en la bibliografía (Synthesis (1990) 430; Indian J. Chem. (1981) 20B, 611-613; J. Med. Chem. (1975) 18 (4), 386-391) que pasan por la reducción de un intermedio de nitrodifenilamina. La reducción de la función nitro se realiza clásicamente por hidrogenación en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C para acceder a las aminodifenilaminas de la fórmula general (X).

ES 2 310 045 T3

Cuando A es un derivado carbazol (W representa entonces un enlace directo), los métodos de preparación de los aminocarbazoles de la fórmula general (X) pasan por la síntesis de un intermedio nitrocarbazol. Estos métodos están descritos en Pharmazie (1993) 48 (11), 817-820; Synth. Commun. (1994) 24 (1), 1-10; J. Org. Chem. (1980) 45, 1493-1496; J. Org. Chem. (1964) 29 (8), 2474-2476; Org. Prep. Proced. Int. (1981) 13 (6), 419-421 o J. Org. Chem. (1963) 28, 884. La reducción de la función nitro de los intermedios nitrocarbazoles se realiza, en este caso, con preferencia con la ayuda de hidrato de hidrazina en presencia de Níquel de Raney.

Los intermedios de la fórmula general (X) en los que A es un derivado de fenotiazina (W representa un átomo de azufre), son accesibles a partir de métodos de la bibliografía que pasan por la síntesis de un derivado de nitrofenotiazina. En particular la 3-nitrofenotiazina está descrita en J. Org. Chem. (1972) 37, 2691. La reducción de la función nitro para acceder a las aminofenotiazinas de la fórmula general (X) se realiza clásicamente por hidrogenación en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C en un disolvente tal como etanol.

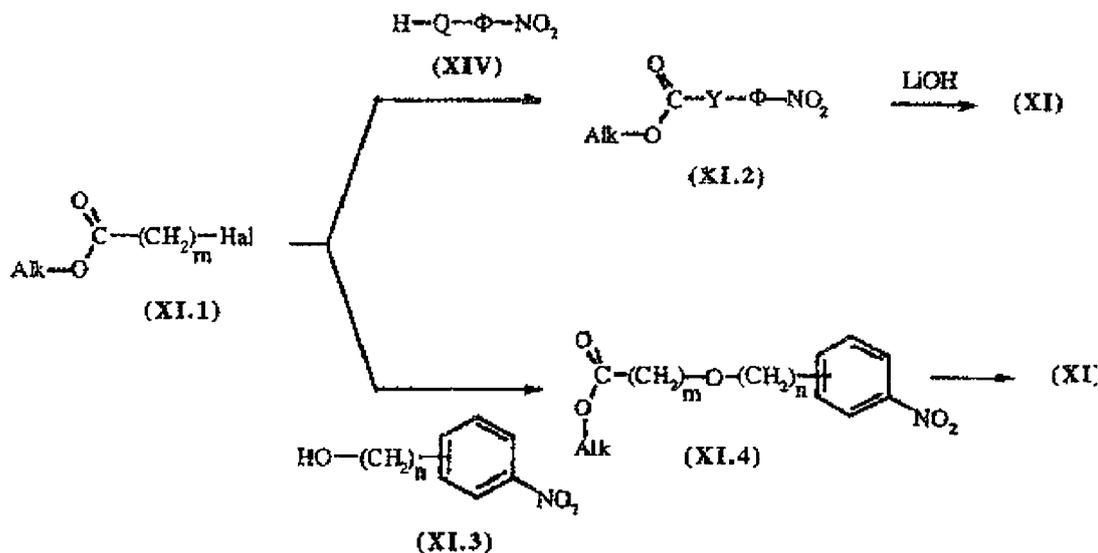
Síntesis de los intermedios (XI)

Las síntesis de los ácidos de la fórmula general (XI), no comerciales, están descritas en los esquemas 7.1 y 7.2.

En el caso particular en que $Y = -(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ y Φ es un radical fenileno, con Q, m y n tal como se han descrito anteriormente, los ácidos carboxílicos de la fórmula general (XI), esquema 7.1, se preparan, en 2 etapas, a partir de una amina heterocíclica de la fórmula general (XIV) (esquema 8), por ejemplo la 4-nitrofenilpiperazina, y de un halogenoéster de la fórmula general (XI.1) tal como por ejemplo el bromoacetato de etilo. La condensación se realiza a 20°C en presencia de una base tal como, por ejemplo, la trietilamina en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano para llegar a los intermedios de la fórmula general (XI.2). La saponificación por LiOH a 20°C lleva a los ácidos carboxílicos de la fórmula general (XI).

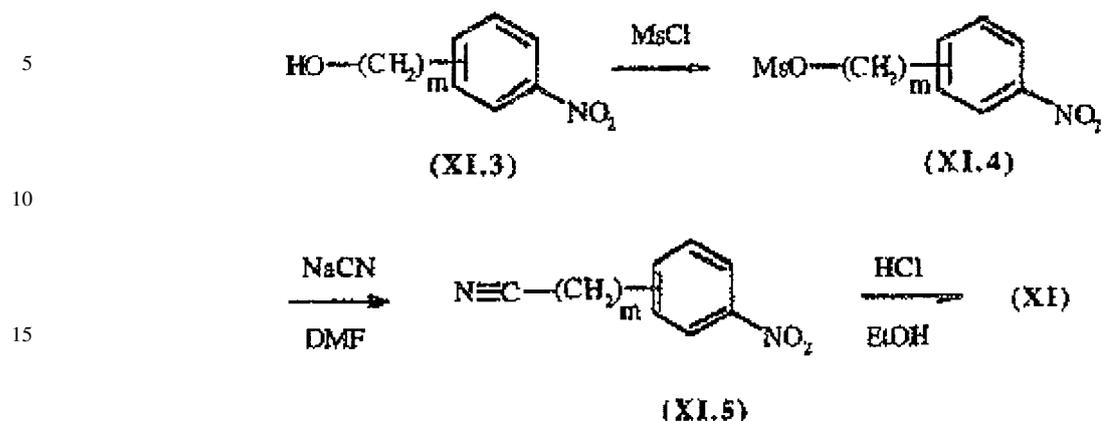
En los casos en que $Y = -(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ y Φ es un radical fenileno, con m y n tal como se han descrito anteriormente, la síntesis de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (XI), esquema 7.1, pasa por la condensación de los derivados halogenados de la fórmula general (XI.1) sobre los alcoholes de la fórmula general (XI.3) en presencia de una base tal como, por ejemplo, la trietilamina o el carbonato de potasio a reflujo de un disolvente polar tal como, por ejemplo, THF o DMF. La desprotección de la función éster del intermedio de la fórmula general (XI.4) se realiza a continuación de forma clásica en presencia de una base o bien de un ácido fuerte en el caso de los ésteres de *tert*-butilo.

Esquema 7.1



Los ácidos carboxílicos de la fórmula general (XI) en los que $Y = -(CH_2)_m-$ y Φ representa un grupo fenileno sustituido, con m tal como se ha descrito antes, se preparan en 3 etapas a partir de los alcoholes comerciales de la fórmula general (XI.3), esquema 7.2. La activación del alcohol se realiza clásicamente mediante cloruro de metanosulfonilo (MsCl) en presencia de una base tal como la trietilamina en un disolvente inerte como diclorometano para llegar a los intermedios de la fórmula general (XI.4). A continuación se desplaza el mesilato por cianuro de sodio en DMF para llegar a los intermedios de la fórmula general (XI.5). La función nitrilo se hidroliza a continuación por calentamiento en una mezcla de etanol y de HCl concentrado para dar los ácidos de la fórmula general (XI).

Esquema 7.2



25 *Síntesis de los intermedios (XII)*

La síntesis de los derivados de ácidos carboxílicos de las fenotiazinas de la fórmula general (XII) está descrita en la bibliografía (J. Med. Chem. (1992) 35 (4), 716-724).

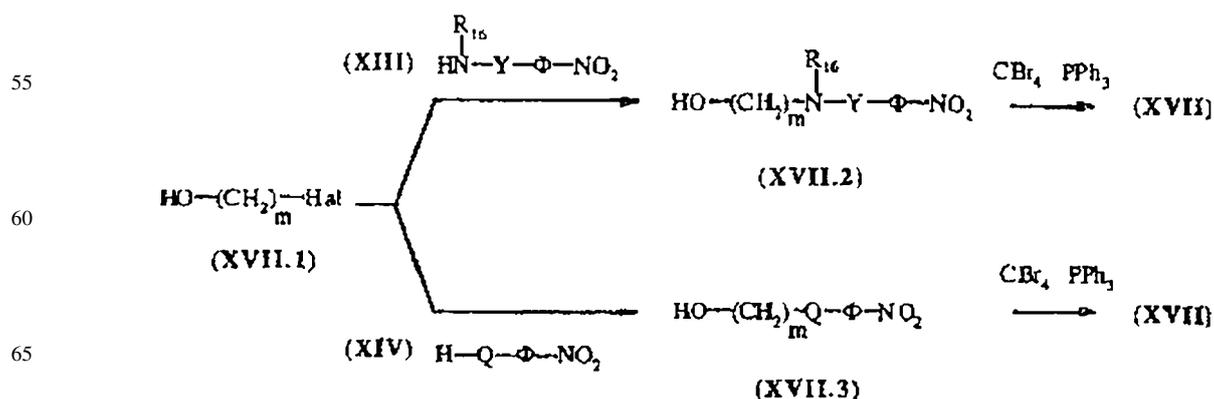
30 *Síntesis de los intermedios (XIV)*

Las aminas no comerciales de la fórmula general (XIV) definida precedentemente en las que Q representa homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-aminopiperidina, se sintetizan en tres etapas a partir de las diaminas comerciales correspondientes. Las diaminas son monoprotegidas selectivamente bajo la forma de carbamato (Synthesis (1984), (12), 1032-1033; Synth. Commun. (1990), 20, (16), 2559-2564) antes de reaccionar por sustitución nucleófila sobre un halogenonitrobenzenceno, en particular el 4-fluoronitrobenzenceno. Las aminas, previamente protegidas, son liberadas en la última etapa, según métodos descritos en la bibliografía (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)), para llegar a los intermedios de la fórmula general (XIV).

35 *Síntesis de los intermedios (XVII)*

Los derivados halogenados de la fórmula general (XVII) definida precedentemente, esquema 16.1, son accesibles en dos etapas a partir de las aminas de la fórmula general (XIII) o (XIV) (esquema 8) y de los derivados halogenados comerciales de la fórmula general (XVII.1). La condensación para llegar a los intermedios de la fórmula general (XVII.2) o (XVII.3) se hace clásicamente en presencia de una base tal como, por ejemplo, K_2CO_3 en un disolvente inerte apropiado tal como, por ejemplo, diclorometano. A continuación se activa la función alcohol bajo la forma de un derivado halogenado con ayuda, por ejemplo, de tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina para llegar a los intermedios de la fórmula general (XVII).

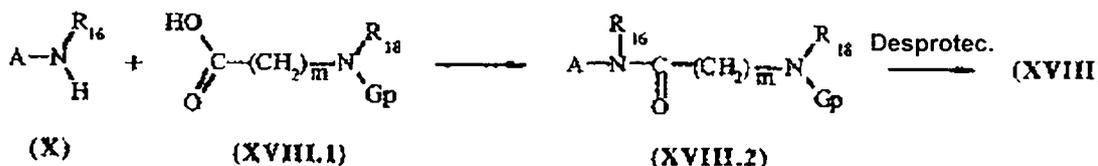
40 Esquema 16.1



Síntesis de los intermedios (XVIII)

Las aminas de la fórmula general (XVIII) definida precedentemente, esquema 17.1, en las que A, R₁₆, R₁₈ y m son tal como se han definido antes, se preparan por condensación de las aminas de la fórmula general (X) (esquema 7) sobre los aminoácidos protegidos (Gp: Grupo protector) de la fórmula general (XVIII.1), en las condiciones clásicas de la síntesis peptídica (véase el capítulo de síntesis de las carboxamidas). La desprotección de la amina de los compuestos de la fórmula general (XVIII.2) se realiza a continuación clásicamente según las condiciones descritas en la bibliografía (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)).

Esquema 17.1

*Síntesis de los intermedios (XX)*

La síntesis de los aldehídos de las fenotiazinas de la fórmula general (XX) definida precedentemente está descrita en la bibliografía (J. Chem. Soc. (1951), 1834; Bull. Soc. Chim. Fr. (1969), 1769).

A menos que no se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el normalmente comprendido por un experto ordinario del campo al que pertenece esta invención. Igualmente, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y todas las otras referencias mencionadas aquí se incorporan como referencia.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no deben ser considerados en ningún caso como un límite al alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Hidroyoduro de N-[4-(fenilamino)fenil]-2-tiofeno-carboximidamida: 1

En un matraz de 50 ml bajo atmósfera de argón, se mezclan 0,92 g (5 mmol) de 4-aminodifenilamina y 2,85 g (10 mmol) de hidroyoduro de S-metil-2-tiofeno-tiocarboximida en 15 ml de isopropanol. Se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante 48 horas. Se evapora el disolvente parcialmente a vacío y se filtra el sólido obtenido y se lava varias veces sucesivamente con isopropanol y éter etílico. Se obtiene un polvo amarillo con un rendimiento del 98%. Punto de fusión: 216,3-216,8°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 6,90 (m, 1H, arom.); 7,10-7,30 (m, 8H, arom.); 7,40 (m, 1H, tiofeno); 8,10-8,20 (m, 2H, tiofeno); 8,50 (s, 1H, NH); 8,75 (s, 1H, NH+); 9,70 (s, 1H, NH+); 11,15 (s, 1H, NH+).

IR: ν_{C=N} (amidina): 1590 cm⁻¹.

Ejemplo 2

Hidrocloreto de 4-[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida: 2

2.1) 4-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida:

En un matraz de 100 ml, se disuelven sucesivamente 1,84 g (10 mmol) de 4-aminodifenilamina, 1,81 g (10 mmol) de ácido 4-nitrofenilacético y 1,48 g (11 mmol) de hidroxibenzotriazol en 40 ml de THF. Se añaden a continuación 2,27 g (11 mmol) de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y se agita la mezcla de reacción durante 15 horas. Se forma un precipitado de diciclohexilurea (DCU) que se filtra y se lava con 100 ml de acetato de etilo. A continuación se lava el filtrado sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de Na₂CO₃, 50 ml de agua, 50 ml de una solución molar de HCl y finalmente 2 x 50 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo rápidamente sobre una columna de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 1/1). Las fracciones más puras se recogen y se evaporan a vacío para llegar a un polvo marrón. El producto se pasa tal cual a la etapa siguiente.

ES 2 310 045 T3

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 1,61 (s ancho, 1H, NH); 3,82 (s, 2H, CH₂); 5,70 (s ancho, 1H, NH); 6,85-7,50 (m, 10H, arom., NH-CO); 7,90 (AB, 4H, Ph-NO₂).

5 2.2) 4-amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida:

En un autoclave de acero inoxidable equipado con una barra magnética, se introduce una solución del intermedio 2.1 (0,54 g, 1,54 mmol) en 40 ml de una mezcla de acetato de etilo/etanol (1/1) así como 0,1 g de Pd/C al 10%. Se agita la mezcla de reacción bajo presión de hidrógeno (1,5 bar) durante 1 hora 30 min a una temperatura de 20°C. A continuación se elimina el Pd/C por filtración y se concentra el filtrado a vacío. Se purifica el residuo de evaporación sobre una columna de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 4/6), se recogen las fracciones puras y se concentran a vacío. Se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 90%. Punto de fusión: 162-163°C.

15 RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 1,61 (s ancho, 1H, NH); 3,61 (s, 2H, CH₂); 3,70 (s ancho, 2H, NH₂); 5,62 (s ancho, 1H, NH-CO); 6,68-7,40 (m, 13H, arom.).

2.3) Hidrocloruro de 4-[[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida: 2

20 En un matraz de 50 ml, se disuelven 0,44 g (1,39 mmol) del intermedio 2.2 y 0,47 g (1,67 mmol) de hidroyoduro de S-metil-2-tiofeno-tiocarboximida en 15 ml de isopropanol. Se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a una temperatura de 60°C. Después de evaporación del disolvente a vacío, se recoge el residuo en 100 ml de una mezcla (1/1) de sosa 1 N y de acetato de etilo. Después de decantación, se lava la fase orgánica con 50 ml de agua seguido de 50 ml de salmuera. Se seca la solución orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra a vacío y se purifica el residuo sobre una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). Las fracciones puras se recogen y se concentran a vacío. Se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 25%. Se disuelve el compuesto a continuación en metanol y se salifica por adición de una solución de HCl 1 N en éter etílico (1 ml). Después de una hora de agitación a 20°C, se concentra la mezcla de reacción a vacío para llegar a un polvo amarillo pálido. Punto de fusión: el producto se transforma en espuma.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 3,71 (s, 2H, CH₂); 4,60 (s ancho, 1H, NH); 6,75 (m, 1H, tiofeno); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 3H, arom.); 7,55 (m, 4H, arom.); 8,14 (m, 2H, tiofeno); 8,95 (s ancho, 1H, NH+); 9,86 (s ancho, 1H, NH+); 10,41 (s, 1H, NH-CO); 11,60 (s ancho, 1H, NH+).

35 IR: ν_{C=O} (amida): 1649 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1597 cm⁻¹.

Ejemplo 3

40 Hidroyoduro de 4-[[2-tienil(imino)metil]amino]fenoxi)-N-[4-(fenilamino)fenil]-acetamida: 3

3.1) 4-nitrofenoxiacetato de terciobutilo:

45 Bajo atmósfera de nitrógeno, en un matraz de 250 ml que contiene 100 ml de THF, se introducen 3 g (21,6 mmol) de paranitrofenol, 8,94 g (64,8 mmol) de carbonato de potasio y 8,42 g (43,2 mmol) de bromoacetato de terciobutilo. Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se filtra el sólido y se concentra el filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo con 50 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Después de purificación sobre columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:8) y concentración a vacío de las fracciones puras, se obtiene un polvo blanco con el 50% de rendimiento. Punto de fusión: 81-83°C.

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 1,50 (s, 9H, 3 x CH₃); 4,60 (s, 2H, CH₂); 7,57 (AB, 4H, Ph-NO₂).

55 3.2) Ácido 4-nitrofenoxiacético:

60 En un matraz de 100 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 2,58 g (10,2 mmol) del intermedio 3.1 en 45 ml de diclorometano. Se enfría el conjunto a 0°C y se añaden gota a gota 7,85 ml (102 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas y media a temperatura ambiente. La solución se concentra a continuación a presión reducida. Se recoge el residuo de evaporación con 30 ml de acetato de etilo y se lava con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 89%. El producto obtenido es suficientemente puro para ser utilizado directamente en la etapa siguiente. Punto de fusión: 190-192°C.

65 RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 2,00 (s ancho, 1H, COOH); 4,80 (s, 2H, CH₂); 7,60 (AB, 4H, Ph-NO₂).

ES 2 310 045 T3

3.3) (4-nitrofenoxi)-N-[(4-fenilamino)fenil]acetamida:

En un matraz de 100 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1,65 g (8,98 mmol) de 4-aminodifenilamina, 1,77 g (8,98 mmol) del intermedio 3.2 y 1,27 g (9,42 mmol) de hidroxibenzotriazol en 40 ml de THF. Cuando se ha disuelto todo, se añaden 1,94 g (9,42 mmol) de 1,3-diciclohexilcarbodiimida y se deja en agitación durante 15 horas. Se filtra el precipitado formado de diciclohexilurea y se lava con acetato de etilo. Se evapora el filtrado a vacío y se recoge el residuo de evaporación con acetato de etilo, se forma entonces un precipitado que se filtra y se lava con la ayuda del mismo disolvente. Se obtiene un sólido verdoso con un rendimiento del 65%. El producto obtenido es suficientemente puro para ser utilizado directamente en la etapa siguiente. Punto de fusión: 192-195°C.

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 4,75 (s, 2H, CH₂-O); 5,70 (s ancho, 1H, NH); 7,10 (m, 9H, arom.); 7,85 (AB, 4H, Ph-NO₂); 8,05 (s ancho, 1H, NH-CO).

3.4) (4-aminofenoxi)-N-[(4-fenilamino)fenil]acetamida:

En un autoclave de 300 ml, se introduce 1 g (2,75 mmol) del intermedio 3.3 disuelto en 200 ml de una mezcla de disolventes (etanol/diclorometano/THF 1:1:1) y 0,1 g de paladio sobre carbón al 10%. Se pone el conjunto bajo una presión de hidrógeno de 1,5 bar y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se filtra el catalizador y se concentran los disolventes a presión reducida para dar un sólido beige rosado con un rendimiento del 71%. Punto de fusión: 146-148°C.

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 3,50 (s ancho, 2H, NH₂); 4,50 (s, 2H, CH₂-O); 5,70 (s ancho, 1H, NH); 6,70 (m, 4H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,25 (m, 5H, arom.); 8,20 (s ancho, 1H, NH-CO).

3.5) Hidroyoduro de [4-[[imino(2-tienil)metil]amino]fenoxi]-N-[(4-fenilamino)fenil]acetamida: 3

Se calienta a 50°C, durante 15 horas, una mezcla de 0,3 g (0,9 mmol) del intermedio 3.4 en presencia de 0,25 g (0,9 mmol) de hidroyoduro de S-metil-2-tiofeno-tiocarboximida en solución en 20 ml de isopropanol. Se filtra la mezcla de reacción y el sólido obtenido se lava con éter etílico. Se obtiene un polvo amarillo con un rendimiento del 78%. Punto de fusión: 163-166°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 4,75 (s, 2H, CH₂O); 6,77 (m, 1H, tiofeno); 7,04 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 4H, arom.); 7,40 (m, 3H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,12 (m, 2H, tiofeno); 8,81 (s ancho, 1H, NH+); 9,70 (s ancho, 1H, NH+); 10,01 (s, 1H, CO-NH); 11,20 (s ancho, 1H, NH+).

IR: ν_{C=O} (amida): 1647 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1598 cm⁻¹.

Ejemplo 4

4-[[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida: 4

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2. Se obtiene el producto bajo la forma de base libre (sólido blanco). Punto de fusión: 164-167°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,86 (m, 2H, CH₂); 2,35 (m, 2H, CH₂); 2,55 (m, 2H, CH₂); 6,37 (s ancho, 2H, NH₂); 6,76 (m, 3H, arom.); 6,87 (m, 2H, arom.); 6,96 (m, 1H, tiofeno); 7,10 (m, 3H, tiofeno); 7,18 (m, 2H, arom.); 7,25 (m, 1H, arom.); 7,33 (s, 1H, NH); 7,52 (m, 1H, tiofeno); 7,73 (m, 1H, tiofeno); 9,36 (s, 1H, NH-CO).

IR: ν_{C=O} (amida): 1627 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1591 cm⁻¹.

Ejemplo 5

Hidrocioruro de 4-[[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida: 5

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2. Se obtiene el hidrocioruro bajo la forma de un polvo salmonado. Punto de fusión: 167-170°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,90 (m, 2H, CH₂); 2,35 (m, 2H, CH₂); 2,70 (m, 2H, CH₂); 6,70 (m, 1H, tiofeno); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,20 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 5H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, tiofeno); 8,90 (s, 1H, NH+); 9,85 (s, 1H, NH+); 9,90 (s, 1H, NHCO); 11,55 (s, 1H, NH+).

IR: ν_{C=O} (amida): 1654 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1597 cm⁻¹.

ES 2 310 045 T3

Ejemplo 6

Hidrocloruro de 4-{{2-tienil(imino)metil}amino}-N-[4-(4-metoxifenilamino)fenil]-bencenobutanamida: 6

5 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, con el intermedio 6.2 reemplazando a la 4-amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un polvo beige con un rendimiento del 65%. Punto de fusión: 200-202°C.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,91 (m, 2H, CH₂); 2,33 (m, 2H, CH₂); 2,67 (m, 2H, CH₂); 3,69 (s, 3H, O-CH₃); 4,71 (s ancho, 1H, NH); 6,81-7,00 (m, 6H, arom.); 7,37-7,45 (m, 7H, arom.); 8,20 (m, 2H, tiofeno); 8,90 (s ancho, 1H, NH+); 9,87 (s ancho, 1H, NH+); 9,92 (s, 1H, NH-CO); 11,67 (s ancho, 1H, NH+).

IR: ν_{C=O} (amida): 1664 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1603 cm⁻¹.

15 Ejemplo 7

Hidrocloruro de [4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-{4-{{2-tienil(imino)metil}amino}fenil}-etilo: 7

20 7.1) *[4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-(4-nitrofenil)-etilo:*

En un matraz de 250 ml, bajo argón, se disuelven 1,18 g (3,9 mmol) de trifosgeno en 15 ml de diclorometano. Por medio de una jeringa motorizada, se adiciona en 1 hora una solución de 2 g (12 mmol) de 4-nitrofeniletanol y 1,7 ml (13 mmol) de N, N-dimetilanilina en 40 ml de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción unos minutos a 20°C antes de la adición en una sola vez de una solución de 2,2 g (12 mmol) de 4-aminodifenilamina y 1,7 ml (13 mmol) de N,N-dimetilanilina en 40 ml de diclorometano. Después de una hora de agitación a 20°C, se vierte el contenido del matraz en 100 ml de agua. Se diluye la mezcla con 100 ml de diclorometano y se agita. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. El sólido obtenido se recoge con éter etílico, se tritura y se filtra. Después de secado, se obtiene un polvo verdoso con un rendimiento del 22%. Punto de fusión: 146,4-148°C.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 3,10 (m, 2H, CH₂); 4,40 (m, 2H, CH₂); 5,65 (s, 1H, NH); 6,50 (s, 1H, NH); 6,80-7,60 (m, 11H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

35 7.2) *[4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-(4-aminofenil)-etilo:*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.2, con el intermedio 7.1 reemplazando a la 4-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 48%. Punto de fusión: 140-140,5°C.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 2,75 (m, 2H, CH₂); 4,15 (m, 2H, CH₂); 5,20 (s, 2H, NH₂); 6,50 (m, 2H, arom.); 6,70 (m, 1H, arom.); 7,00 (m, 6H, arom.); 7,15 (m, 2H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 8,00 (s, 1H, NH); 9,40 (s, 1H, NH).

45 7.3) *Hidrocloruro de [4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-{4-{{2-tienil(imino)metil}amino}fenil}-etilo: 7*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, con el intermedio 7.2 reemplazando a la 4-amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 34%. Punto de fusión: 153-159°C.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 3,00 (m, 2H, CH₂); 4,30 (m, 2H, CH₂); 6,60-7,70 (m, 14H, arom.); 8,20 (m, 2H, tiofeno); 8,90 (s, 1H, NH+); 9,50 (s, 1H, NH-CO); 9,90 (s, 1H, NH+); 11,70 (s, 1H, NH+).

55 IR: ν_{C=O} (carbamato): 1719 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1598 cm⁻¹.

Ejemplo 8

60 *Hidrocloruro de N-[2-{4-{{2-tienil(imino)metil}amino}fenil}etil]-N'-[4-(fenilamino)fenil]-urea: 8*

8.1) *N-[2-(4-nitrofenil)-etil]-N'-[4-(fenilamino)fenil]-urea:*

En un matraz de 100 ml, bajo argón, se disuelven 0,5 g (1,7 mmol) de trifosgeno en 8 ml de diclorometano. Por medio de una jeringa motorizada, se adiciona en 1 hora una solución de 0,92 g (5 mmol) de 4-aminodifenilamina y 1,44 ml (8,2 mmol) de diisopropiletilamina en 15 ml de diclorometano. Cinco minutos después del fin de la adición, se añaden en una sola porción 1,01 g (5 mmol) de hidrocloreuro de 4-nitrofenilamina seguidos de una solución de 1,44 ml (8,2 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de diclorometano. Después de dos horas de agitación a 20°C, se

ES 2 310 045 T3

diluye la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano y 20 ml de agua. La fase orgánica se decanta y se vuelve a lavar con 20 ml de agua. Después del secado sobre MgSO_4 y filtración, se concentra parcialmente la solución orgánica a vacío. El precipitado formado se recoge por filtración y se lava con diclorometano. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 40%. Punto de fusión: 204-205°C.

5

RMN ^1H (100 MHz, DMSO d_6 , δ): 2,96 (m, 2H, CH_2); 3,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 5,78 (m, 1H, HN-CH_2); 6,45 (s ancho, 1H, Ph-NH-CO); 6,72-7,49 (m, 11H, arom.); 7,81 (s ancho, 1H, NH); 8,15 (m, 2H, arom.).

10 8.2) *N*-[2-(4-aminofenil)-etil]-*N'*-[4-(fenilamino)fenil]-urea:

En un autoclave de acero inoxidable equipado con una barra magnética, se introduce una solución del intermedio 8.1 (0,68 g, 1,81 mmol) en 40 ml de una mezcla THF/etanol (3/1) así como 0,1 g de Pd/C al 10%. Se agita la mezcla de reacción bajo presión de hidrógeno (1,5 bar) durante 1 hora a una temperatura de 20°C. Se elimina a continuación el Pd/C por filtración y se concentra el filtrado a vacío. El sólido obtenido se lava sucesivamente con acetato de etilo y diclorometano. Se obtiene un polvo beige con un rendimiento del 61%. Punto de fusión > 260°C.

15

RMN ^1H (100 MHz, DMSO d_6 , δ): 2,70 (m, 2H, CH_2); 3,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 5,18 (s ancho, 2H, NH_2); 6,07 (m, 1H, HN-CH_2); 6,60-7,45 (m, 13H, arom.); 8,00 (s ancho, 1H, NH); 8,41 (s ancho, 1H, Ph-NH-CO).

20

8.3) Hidrocloruro de *N*-{2-[4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil]-etil}-*N'*-[4-(fenilamino)fenil]-urea: 8

En un matraz de 50 ml, se disuelven 0,38 g (1,10 mmol) del intermedio 8.2 y 0,34 g (1,21 mmol) de hidroyoduro de *S*-metil-2-tiofeno-tiocarboximida en 20 ml de isopropanol. Se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a una temperatura de 60°C. Después de evaporación del disolvente a vacío, se recoge el residuo en 50 ml de una mezcla 1/1 de una solución saturada de Na_2CO_3 y de acetato de etilo. Se agita fuertemente el medio de reacción y después de algunos instantes aparece un precipitado. Se recoge éste, se filtra y se lava sucesivamente con acetato de etilo y agua. Después de secado, se purifica el precipitado sobre una columna de gel de sílice (eluyente THF). Se recogen las fracciones puras y se concentran a vacío. El sólido obtenido (300 mg) se redissuelve en 80 ml de THF a los que se añaden 2 ml de una solución de HCl 1 N en éter etílico. El hidrocloruro formado precipita, se filtra y se lava con la ayuda de THF seguido de éter etílico para obtener un polvo gris claro. Punto de fusión: el producto se transforma en espuma.

25

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ): 2,80 (m, 2H, CH_2); 3,37 (m, 2H, CH_2); 4,46 (s ancho, 1H, NH); 6,40 (s ancho, 1H, NH-CH_2); 6,70 (m, 1H, tiofeno); 6,94 (m, 4H, arom.); 7,15 (m, 2H, arom.); 7,28 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 5H, arom.); 8,17 (m, 2H, tiofeno); 8,78 (s ancho, 1H, Ph-NH-CO); 8,93 (s ancho, 1H, NH^+); 9,84 (s ancho, 1H, NH^+); 11,52 (s ancho, 1H, NH^+).

35

IR: $\nu_{\text{C=O}}$ (urea): 1654 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ (amidina): 1598 cm^{-1} .

40

Ejemplo 9

Hidrocloruro de 4-[4-[2-tienil(imino)metil]amino]fenil]-*N*-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida: 9

45

9.1) 4-(nitrofenil)-1-piperazina acetato de etilo:

En un matraz de 100 ml, se disuelven 3 g (14,5 mmol) de 1-(4-nitrofenil)piperazina y 1,8 ml (15,9 mmol) de bromoacetato de etilo en 60 ml de diclorometano. Después de la adición de 2,42 ml (17,4 mmol) de trietilamina, se agita la mezcla de reacción, a 20°C, durante una hora. A continuación se vierte la solución en 100 ml de agua y se extrae con la ayuda de 100 ml de diclorometano. Después de decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se recoge el sólido obtenido con éter etílico, se tritura y se filtra. Se obtiene un polvo amarillo con un rendimiento del 89%. Punto de fusión: 122,1-122,5°C.

50

55

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,3 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$ Hz); 2,75 (m, 4H, piperazina); 3,30 (s, 2H, CO-CH_2); 3,50 (m, 4H, piperazina); 4,20 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J = 7$ Hz); 7,45 (AB, 4H, Ph-NO_2).

60

9.2) Ácido-4-(nitrofenil)-1-piperazina-acético:

En un matraz que contiene una solución de 3,8 g (13 mmol) del intermedio 9.1 en solución en 80 ml de THF, se añaden gota a gota 32,4 ml de una solución acuosa 1 M de LiOH, a 20°C. Después de una hora de agitación, se acidifica la mezcla de reacción a $\text{pH} = 5$ con una solución 2 N de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido se filtra y se lava con la cantidad mínima de THF y de agua. Se utiliza el producto tal cual en la etapa siguiente.

65

RMN ^1H (100 MHz, D_2O , δ): 3,30 (m, 4H, piperazina); 3,60 (m, 6H, piperazina + CO-CH_2); 7,45 (AB, 4H, Ph-NO_2).

ES 2 310 045 T3

9.3) 4-(4-nitrofenil)-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida:

El protocolo utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.1, con el intermedio 9.2 reemplazando al ácido 4-nitrofenilacético. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 84%. Punto de fusión: 212-213°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,80 (m, 4H, piperazina); 3,25 (s, 2H, CO-CH₂); 3,50 (m, 4H, piperazina); 5,70 (s, 1H, NH); 6,90 (m, 3H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 7,85 (AB, 4H, Ph-NO₂); 8,90 (s, 1H, NHCO).

9.4) 4-(4-aminofenil)-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida:

El protocolo utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.2, con el intermedio 9.3 reemplazando a la 4-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un aceite marrón con un rendimiento del 71%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,80 (m, 4H, piperazina); 3,15 (m, 4H, piperazina); 3,20 (s, 2H, CO-CH₂); 5,70 (s, 1H, NH); 6,70 (m, 2H, arom.); 6,90 (m, 3H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 9,10 (s, 1H, NHCO).

9.5) Hidrocloruro de 4-{4-[[2-tienil(imino)metil]amino]fenil}-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida: 9

El protocolo utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, con el intermedio 9.4 reemplazando a la 4-amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 30%. Punto de fusión: 230-240°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 3,10-3,50 (m, 4H, piperazina); 3,65 (m, 2H, piperazina); 3,90 (m, 2H, piperazina); 4,30 (s, 2H, CO-CH₂); 6,80 (m, 1H, tiofeno); 6,90-7,40 (m, 11H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,15 (m, 2H, tiofeno); 8,75 (s, 1H, NH+); 9,80 (s, 1H, NH+); 10,9 (m, 2H, NHCO + NH+); 11,40 (s, 1H, NH+).

IR: ν_{C=O} (amida): 1680 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1512 cm⁻¹.

Ejemplo 10

Hidrocloruro de 1-[[4-(fenilamino)fenilamino]carbonil]-4-{4-[[2-tienil(imino)metil]amino]fenil}-piperazina: 10

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 8. Se salifica el producto en condiciones idénticas al compuesto 2 salvo que el THF reemplaza al metanol. Se obtiene un polvo amarillo. Punto de fusión: 239-240°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 3,30 (s ancho, 4H, piperazina); 3,70 (s ancho, 4H, piperazina); 5,80 (s ancho, 1H, NH); 6,73 (m, 1H, tiofeno); 6,98 (m, 4H, arom.); 7,17 (m, 2H, arom.); 7,28-7,37 (m, 7H, arom.); 8,16 (m, 2H, tiofeno); 8,65 (s ancho, 1H, Ph-NH-CO); 8,80 (s ancho, 1H, NH+); 9,80 (s ancho, 1H, NH+); 11,52 (s ancho, 1H, NH+).

IR: ν_{C=O} (urea): 1654 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1597 cm⁻¹.

Ejemplo 11

Hidrocloruro de 4-{2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamina: 11

11.1) 4-Nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamina:

En un matraz de tres bocas de 250 ml bajo atmósfera de argón, se disuelven 1,12 g (3 mmol) de 4-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamina (obtenida en las mismas condiciones que el intermedio 2.1) en 50 ml de THF anhidro. Se enfría la solución con la ayuda de un baño de hielo, antes de la adición gota a gota de 15 ml (15 mmol) de una solución de diborano/THF. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 5 horas. Después de volver a 20°C, se añaden 25 ml de una solución de HCl (6 N) lentamente gota a gota y se mantiene el conjunto a reflujo durante 2 horas. A continuación se enfría la solución con la ayuda de un baño de hielo antes de la adición de una solución de sosa al 20% hasta pH básico. Se extrae el producto con la ayuda de éter etílico (2 x 50 ml), se lava la solución orgánica con salmuera (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración y concentración a vacío, se purifica el residuo sobre una columna de gel de sílice (eluyente: heptano/AcOEt 1/1). Se recogen las fracciones puras y se evaporan a vacío para obtener un aceite pardo con un rendimiento del 28%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,55 (m, 2H, CH₂); 1,71 (m, 2H, CH₂); 2,75 (m, 2H, CH₂-arom.); 2,98 (m, 2H, HN-CH₂); 5,29 (m, 1H, NH); 6,51-7,51 (m, 12H, arom. + NH); 8,15 (m, 2H, Ph-NO₂).

ES 2 310 045 T3

11.2) 4-Amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamina:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.2, con el intermedio 11.1 reemplazando a la 4-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un aceite pardo con un rendimiento del 36%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,55 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,44 (m, 2H, CH₂); 2,97 (m, 2H, CH₂); 4,81 (s, 2H, NH₂); 5,27 (m, 1H, NH); 6,47-7,10 (m, 13H, arom.); 7,49 (s, 1H, NH).

11.3) Hidrocloruro de 4-[[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamina: 11

En un matraz de 50 ml, se disuelven 0,10 g (0,3 mmol) del intermedio 11.2 y 0,11 g (0,37 mmol) de hidroyoduro de S-metil-2-tiopeno-tiocarboximida en 5 ml de isopropanol adicionado de 0,05 ml (0,6 mmol) de piridina. Se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a una temperatura de 23°C. Después de evaporación del disolvente a vacío, se recoge el residuo en 25 ml de una mezcla (1/1) de una solución saturada de NaHCO₃ y diclorometano. Después de decantación, se lava la fase orgánica con 2 x 25 ml de salmuera. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra a vacío y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano + 5% de etanol). Se recogen las fracciones puras y se concentran a vacío. Se obtiene un polvo rosado que se salifica añadiendo una solución de HCl 1 N en éter etílico (1 ml) a la solución de la base en acetona. Después de una hora de agitación a 20°C, se filtra la mezcla de reacción y se lava el polvo sucesivamente con 20 ml de acetona y 20 ml de éter etílico. Punto de fusión: 165-166°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,71 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,66 (m, 2H, CH₂); 3,20 (m, 2H, CH₂); 6,85-7,41 (m, 14H, arom.); 8,16 (m, 2H, tiopeno); 8,53 (s ancho, 1H, NH); 8,87 (s ancho, 1H, NH+); 9,83 (s ancho, 1H, NH+); 11,19 (s ancho, 2H, 2 x NH+); 11,56 (s ancho, 1H, NH+).

IR: ν_{C=N} (amidina): 1595 cm⁻¹.

Ejemplo 12

Hidrocloruro de 3-[[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida: 12

12.1) Mesilato de 3-nitrofeniletanol:

A una solución de 10 g (59,8 mmol) de 3-nitrofeniletanol y 8,31 ml (59,8 mmol) de trietilamina en 120 ml de diclorometano, enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota una solución de 4,63 ml (59,8 mmol) de cloruro de metanosulfonilo diluido con 20 ml de diclorometano. Se mantiene la agitación durante 1 hora a 0°C y 2 horas a 20°C. A continuación se concentra la mezcla de reacción a vacío y se recoge el residuo con 125 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. Después de agitación y decantación, se lava la fase orgánica sucesivamente con 100 ml de agua y con 100 ml de salmuera. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo de evaporación sobre una columna de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo 6/4) y se recogen las fracciones puras y se evaporan para obtener un aceite amarillo con un rendimiento del 71%.

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 3,00 (s, 3H, CH₃); 3,20 (t, 2H, CH₂, J = 5,8 Hz); 4,50 (t, 2H, CH₂); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

12.2) 3-nitrobenceno-propanonitrilo:

En un matraz de 100 ml, bajo atmósfera de argón, que contiene una solución de 1,22 g (5 mmol) del intermedio 12.1 en 20 ml de DMF seca, se introducen, en una porción, 0,49 g (10 mmol) de NaCN. Se calienta la mezcla de reacción a 60°C durante 3 horas y, después de volver a 20°C, se vierte en 100 ml de agua. Se extrae la solución con 5 x 50 ml de acetato de etilo, se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera. Después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentra la solución orgánica a vacío y se purifica el residuo sobre columna de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 7/3). Se recogen las fracciones puras y se concentran a vacío para obtener un polvo amarillo claro con un rendimiento del 78%. Punto de fusión: 86-88°C.

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 2,70 (t, 2H, CH₂, J = 5,8 Hz); 3,10 (t, 2H, CH₂); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

12.3) Ácido 3-nitrobencenopropanoico:

Una solución de 2,33 g (19,2 mmol) del intermedio 12.2 en 100 ml de una solución acuosa al 10% de HCl y 100 ml de etanol se mantiene a reflujo durante 72 horas. Después de volver a 20°C, se concentra la mezcla de

ES 2 310 045 T3

reacción hasta sequedad a vacío. Se recoge el residuo con 100 ml de acetato de etilo y se lava con 3 x 100 ml de agua y con 50 ml de salmuera. Después del secado sobre sulfato de sodio, la solución orgánica se filtra y se concentra a vacío. El residuo de evaporación se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 95/5 hasta 80/20). Se obtiene un polvo amarillo pálido con un rendimiento del 21%. Punto de fusión: 107-109°C.

RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃, δ): 2,70 (m, 2H, CH₂); 3,10 (m, 2H, CH₂); 5,40 (s ancho, 1H, 7,50 (m, 2H, arom.); 8,10 (m, 2H, arom.).

12.4) 3-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.1, con el intermedio 12.3 reemplazando al ácido 4-nitrofenilacético. Se obtiene un polvo pardo con un rendimiento del 70%. Punto de fusión: 130-132°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 100 MHz, δ): 2,70 (t, 2H, CH₂, J = 5,8 Hz); 3,20 (t, 2H, CH₂); 5,70 (s ancho, 1H, NH); 6,90-7,60 (m, 13H, arom.).

12.5) 3-amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.2, con el intermedio 12.4 reemplazando a la 4-nitro-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 64%. Punto de fusión: 164-166°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 100 MHz, δ): 2,80 (m, 2H, CH₂); 3,50 (m, 2H, CH₂); 5,10 (s ancho, 2H, NH₂); 6,50 (m, 3H, arom.); 6,80-7,45 (m, 8H, arom.); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,15 (s, 1H, NH); 9,88 (s, 1H, NH-CO).

12.6) Hidrocloruro de 3-[[2-tienil(imino)metil]amino]-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida: 12

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, con el intermedio 12.5 reemplazando a la 4-amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida. Se obtiene, después de salificación, un polvo beige claro con un rendimiento del 78%. Punto de fusión: 228-230°C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 2,70 (m, 2H, CH₂); 2,96 (m, 2H, CH₂); 5,20 (s ancho, 1H, NH); 6,74 (m, 1H, tiofeno); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 2H, arom.); 7,29 (m, 1H, arom.); 7,39 (m, 3H, arom.); 7,47 (m, 3H, arom.); 8,18 (m, 2H, tiofeno); 8,96 (s ancho, 1H, NH+); 9,90 (s ancho, 1H, NH+); 10,07 (s, 1H, NH-CO); 11,60 (s ancho, 1H, NH+).

IR: ν_{C=O} (amida): 1649 cm⁻¹; ν_{C=N} (amidina): 1596 cm⁻¹.

Ejemplo 13

4-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida: 13

13.1) N'-(4-metilfenil)-1,2-bencenodiamina:

La reducción de la función nitro de la N-(4-metilfenil)-2-nitroanilina (Synthesis (1990) 430) se lleva a cabo en presencia de Pd/C en etanol, en las condiciones descritas precedentemente para el intermedio 2.2. Se obtiene un producto violeta bajo una forma semioleosa semicristalina con un rendimiento del 90%.

13.2) 4-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido 4-nitrofenilbútrico y del intermedio 13.1. Se aísla el producto bajo la forma de base libre. Sólido blanco. Punto de fusión: 66-68°C.

ES 2 310 045 T3

Ejemplo 14

4-(4-([amino(2-tienil)metiliden]amino)-fenil)butanoato de 4-anilino-fenilo: 14

5 14.1) *4-(4-nitrofenil)butanoato de 4-anilino-fenilo:*

A una solución de 1,25 g (5,96 mmol) de ácido 4-nitrofenilbutírico en 25 ml de CH₂Cl₂, se añaden lentamente 0,98 g (6,02 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol a 20°C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos antes de la adición de 1 g (5,42 mmol) de 4-hidroxi-difenilamina. Después de 3 horas de agitación, se para la reacción por adición
10 de 3 ml de MeOH y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica el residuo de evaporación sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 100/0 a 80/20). Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 89%.

15 14.2) *4-(4-([amino(2-tienil)metiliden]amino)fenil)butanoato de 4-anilino-fenilo:*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para los intermedios 2.2 y 2.3 a partir del intermedio 14.1. Se aísla el producto bajo la forma de base libre. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 147-148°C.

20 Ejemplo 15

4-(4-([amino(2-tienil)metiliden]amino)fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida: 15

25 15.1) *N'-{4-[4-(4-nitrofenil) butoxi]fenil}-N-fenilamina:*

En un matraz que contiene 10 ml de CH₂Cl₂, se introducen sucesivamente 2,0 g (10,88 mmol) de 4-hidroxi-difenilamina, 2,0 ml (12 mmol) de 4-(4-nitrofenil)-1-butanol y 1,66 ml (12 mmol) de tributilfosfina. Se añaden a continuación, gota a gota, 1,90 ml (12 mmol) de azodicarboxilato de dietilo y se agita el conjunto a 20°C durante 16 horas. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: hepta-
30 no/AcOEt: 100/0 a 80/20). Se obtiene el producto esperado bajo la forma de un aceite rojo oscuro con un rendimiento del 35%.

35 15.2) *N'-{4-[4-(4-anilino-fenoxi)butil]fenil}-2-tiofenocarboximidamida:*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para los intermedios 2.2 y 2.3 a partir del intermedio 14.1. Se aísla el producto bajo la forma de base libre. Sólido blanco. Punto de fusión: 120-121°C.

40 Ejemplo 16

N'-{4-[4-(3-anilino-fenoxi)butil]fenil}-2-tiofenocarboximidamida: 16

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 15, a partir de la 3-hidroxi-difenilamina. Se aísla el producto bajo la forma de base libre. Sólido blanco. Punto de fusión: 73-74°C.

Ejemplo 17

50 *N'-(9H-carbazol-3-il)-2-tiofenocarboximidamida: 17*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 1, a partir del 3-aminocarbazol (Pharmazie (1993) 48 (11), 817-820). Se aísla el producto bajo la forma de base libre. Sólido beige claro. Punto de fusión: 243-244°C.
55

Ejemplo 18

60 *Hidrocloruro de 4-(4-([amino(2-tienil)metiliden]amino)fenil)-N-(9H-carbazol-3-il)butanamida: 18*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del 3-aminocarbazol (Pharmazie (1993) 48 (11), 817-820) y del ácido 4-nitrofenilbutírico. Sólido beige claro. Punto de fusión > 250°C.

65 MS: MH+: 452,2.

ES 2 310 045 T3

Ejemplo 19

Hidroyoduro de N'-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida: 19

5 19.1) *2-(4-nitrofenoxi)-10H-fenotiazina:*

En un matraz, bajo atmósfera de argón, se mezclan 1,1 g (5,11 mmol) de 2-hidroxi-10H-fenotiazina (J. Med. Chem. (1992) 35, 716), 1,34 g (9,71 mmol) de K₂CO₃ y 0,94 g (6,64 mmol) de 4-fluoro-1-nitrobenceno en 25 ml de DMF anhidra. Se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante 18 horas. A continuación se evapora el disolvente a vacío y se recoge el residuo con 50 ml de AcOEt y 50 ml de agua. Después de agitación y decantación, se lava la fase orgánica con 50 ml de salmuera. La solución orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se cristaliza el residuo en éter diisopropílico. Después de secado, se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 83%. Punto de fusión: 210-211°C.

15 19.2) *Hidroyoduro de N'-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida:*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para los intermedios 2.2 y 2.3, a partir del intermedio 19.1. El producto final esperado precipita directamente en la mezcla de reacción, se aísla por filtración y se lava con la ayuda de iPrOH. Sólido amarillo. Punto de fusión: 175-180°C.

Ejemplo 20

25 *Hidrocloreuro de N'-[4-[(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)oxi]fenil]-2-tiofenocarboximidamida: 20*

20.1) *10-metil-10H-fenotiazin-2-il-4-nitrofeniléter:*

En un matraz, bajo atmósfera de argón, que contiene una solución de 0,1 g (0,29 mmol) del intermedio 19.1 en 10 ml de DMF anhidra, se añaden 0,014 g (0,58 mmol) de NaH (60%). Se mantiene la agitación a 20°C, durante 16 horas. Se añaden a continuación 0,04 ml (0,58 mmol) de MeI a la mezcla de reacción, bajo agitación a 20°C. Al final de la reacción, se vierte el conjunto sobre 50 ml de agua helada y se extrae el producto con la ayuda de 50 ml de AcOEt. Se decanta la fase orgánica, se lava con 50 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 80/20). Se obtiene un aceite anaranjado con un rendimiento del 50%.

20.2) *Hidrocloreuro de N'-[4-[(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)oxi]fenil]-2-tiofenocarboximidamida:*

40 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para los intermedios 2.2 y 2.3, a partir del intermedio 20.1. Se obtiene un sólido blanco. Punto de fusión: 256-257°C.

Ejemplo 21

45 *Hidrocloreuro de 4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida: 21*

21.1) *3-amino-10H-fenotiazina:*

50 La reducción de la función nitro de la 3-nitro-10H-fenotiazina (J. Org. Chem. (1972) 37, 2691) se lleva a cabo en presencia de Pd/C en una mezcla de EtOH/THF en las condiciones descritas para el intermedio 2.2. Se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 97%. Punto de fusión: 150-156°C.

55 21.2) *Hidrocloreuro de 4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida:*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido 4-nitrofenilbútrico y del intermedio 21.1. Sólido verde claro. Punto de fusión: 170-176°C.

Ejemplo 22

Dihidrocloreuro de N'-(4-[4-[2-(10H-fenotiazin-2-iloxi)etil]-1-piperazinil]fenil)-2-tiofenocarboximidamida: 22

65 22.1) *2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-1-etanol:*

A una mezcla de 10,35 g (50 mmol) de 1-(4-nitrofenil)piperazina, 7,6 g (55 mmol) de K₂CO₃ y 9 ml (65 mmol) de Et₃N en 200 ml de CH₂Cl₂, bajo atmósfera de argón, se añaden 7,5 g (60 mmol) de 2-bromoetanol. Se calienta

ES 2 310 045 T3

entonces el conjunto a 45°C durante 18 horas. Finalmente se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de agua, se agita y se decanta. La fase orgánica se lava con 50 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se cristaliza el residuo en éter diisopropílico. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 89%. Punto de fusión: 98-99°C.

5

22.2) 1-(2-bromoetil)-4-(4-nitrofenil)piperazina:

A una solución de 5 g (20 mmol) del intermedio 22.1 en 75 ml de CH₂Cl₂, se añaden 8,6 g (26 mmol) de CBr₄. Se enfría el conjunto con la ayuda de un baño de hielo antes de la adición, en porciones, de 6,3 g (24 mmol) de trifenilfosfina. Se mantiene la agitación durante 2 horas a 20°C. Después de adición de 50 ml de agua, agitación y decantación, se lava la fase orgánica con 50 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo de evaporación sobre una columna de sílice (eluyente CH₂Cl₂/EtOH: 95/5) y finalmente se recristaliza en éter etílico. Se obtiene un sólido amarillo anaranjado con un rendimiento del 40%. Punto de fusión: 134-135°C.

15

22.3) 2-[2-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]etoxi]-10H-fenotiazina:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 19.1, a partir del intermedio 22.2. Se obtiene un sólido amarillo con un rendimiento del 43%. Punto de fusión: 224-225°C.

20

22.4) Dihidrocloruro de N'-(4-[4-[2-(10H-fenotiazin-2-iloxi)etil]-1-piperazinil]-fenil)-2-tiofenocarboximidamida:

25

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para los intermedios 2.2 y 2.3 a partir del intermedio 22.3. Sólido beige claro. Punto de fusión: 198-200°C.

30 Ejemplo 23

Hidrocloruro de 4-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-[4-(4-toluidino)fenil]butanamida: 23

23.1) N'-(4-metilfenil)-1,4-bencenodiamina:

35

La reducción de la función nitro de la N-(4-metilfenil)-4-nitroanilina (Indian J. Chem. (1981) 20B, 611-613) se lleva a cabo en presencia de Pd/C en etanol, en las condiciones descritas para el intermedio 2.2. Se obtiene un sólido gris con un rendimiento del 85%.

40

23.2) Hidrocloruro de 4-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-[4-(4-toluidino)fenil]butanamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del intermedio 22.3 y del ácido 4-nitrofenilbutírico. Sólido amarillo. Punto de fusión: 142-145°C.

45

Ejemplo 24

4-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]-fenil]butanoato de 3-anilino fenilo: 24

50

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 14, a partir de la 3-hidroxidifenilamina y del ácido 4-nitrofenilbutírico. Sólido blanco. Punto de fusión: 110-112°C.

55 Ejemplo 25

Hidrocloruro de 2-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-[2-(9H-carbazol-4-iloxi)etil]acetamida: 25

25.1) 3-(2-bromoetoxi)-9H-carbazol:

60

Se calienta durante 5 horas, a reflujo, una mezcla de 1,83 g (10 mmol) de 4-hidroxicarbazol (J. Chem. Soc. (1955), 3475-3477; J. Med. Chem. (1964) 7, 158-161), 1,08 ml (12,5 mmol) de 1,2-dibromoetano y 2,6 ml (10,5 mmol) de una solución acuosa 4 M de NaOH en 2 ml de agua. Después de volver a 20°C, se extrae el producto con la ayuda de 2 veces 30 ml de CH₂Cl₂. Las soluciones orgánicas recogidas se lavan a continuación sucesivamente con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración a vacío, se purifica el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 80/20). Se obtiene un polvo beige con un rendimiento del 32%. Punto de fusión: 135-136°C.

65

ES 2 310 045 T3

25.2) 3-(2-azidoetoxi)-9H-carbazol:

Una mezcla de 0,9 g (3,1 mmol) del intermedio 25.1 y de 0,20 g (3,1 mmol) de NaN₃ en 10 ml de DMF se calienta a 70°C durante 1 hora. A continuación se vierte el conjunto en 30 ml de una mezcla de agua y hielo. Después de adición de 50 ml de AcOEt y agitación, se decanta la fase orgánica y se lava sucesivamente con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera. A continuación se seca la solución orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. Después de secado, se obtiene un polvo beige (rendimiento cuantitativo) que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

25.3) 2-(9H-carbazol-3-iloxi)etilamina:

En un autoclave de acero inoxidable equipado con una barra magnética, se introduce una solución del intermedio 25.2 en 50 ml de EtOH así como 0,3 g de Pd/C (10%). Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas bajo 1,5 bar de H₂ a la temperatura de 25°C. Se elimina a continuación el Pd/C por filtración y el filtrado se concentra a sequedad a vacío. Se recoge el residuo en éter etílico y los cristales formados se filtran y se lavan abundantemente con éter etílico. Después secado, se obtiene un polvo blanco con un rendimiento del 82%. Punto de fusión: 145-146°C.

25.4) Hidrocloruro de 2-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-[2-(9H-carbazol-4-iloxi)etil] acetamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del intermedio 25.3 y del ácido 4-nitrofenilbutírico. Sólido beige claro. Punto de fusión: 233-234°C.

Ejemplo 26

Hidrocloruro de N-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenetil)-2-anilinobenzamida: 26

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido N-fenilnitrílico y de la 4-nitrofenetilamina. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 163-165°C.

Ejemplo 27

Hidrocloruro de N-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenetil)-2-(2,3-dimetilanilino)benzamida: 27

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido mefenámico y de la 4-nitrofenetilamina. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 168-170°C.

Ejemplo 28

Dihidrocloruro de N'-(4-[4-(2-anilinobenzoil)-1-piperazinil]fenil)-2-tiofenocarboximidamida: 28

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido N-fenilnitrílico y de la 4-nitrofenilpiperazina. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 168-170°C.

Ejemplo 29

Dihidrocloruro de N'-(4-[4-[2-(2,3-dimetilanilino)benzoil]-1-piperazinil]fenil)-2-tiofenocarboximidamida: 29

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido mefenámico y de la 4-nitrofenilpiperazina. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 166-168°C.

Ejemplo 30

Hidrocloruro de 4-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-N-(4-fenoxifenil)butanamida: 30

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 14, a partir del ácido 4-nitrofenilbutírico y del 4-fenoxifenol. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 119-123°C.

ES 2 310 045 T3

Ejemplo 31

Hydrocloruro de N-(4-{(amino(2-tienil)metiliden}amino)fenil)-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida: 31

5 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido 4-(4-hidroxifenoxi)benzoico y de la 4-nitrofenetilamina. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión: 155-157°C.

Ejemplo 32

10

N-[2-(9H-carbazol-4-iloxi)etil]-2-tiofenocarboximidamida: 32

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, a partir del intermedio 25.3. El producto esperado se aísla bajo la forma de base libre. Sólido blanco. Punto de fusión: 180-181°C.

15

Ejemplo 33

N-[3-(9H-carbazol-4-iloxi)propil]-2-tiofenocarboximidamida: 33

20

33.1) *2-[3-(9H-carbazol-4-iloxi)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)diona:*

A una suspensión, bajo argón, de 0,23 g (5,73 mmol) de NaH (60%) en 20 ml de DMF anhidra, se añade 1 g (5,46 mmol) de 4-hidroxicarbazol (J. Chem. Soc. (1955), 3475-3477; J. Med. Chem. (1964) 7,158-161). Después de media hora de agitación a 20°C, se añaden gota a gota a la mezcla de reacción 1,46 g (5,46 mmol) de 3-bromopropilftalimida en solución en 10 ml de DMF anhidra. Se calienta el conjunto a 80°C durante 16 horas. Después de volver a 20°C, se añaden 5 ml de agua y se concentra la mezcla a vacío. Se recoge el residuo con 300 ml de CH₂Cl₂ y la solución orgánica se lava sucesivamente con 50 ml de NaOH 1 M, 100 ml de agua y 100 ml de salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración a vacío, se obtiene un residuo oleoso que cristaliza lentamente. Se lavan los cristales con la ayuda de éter etílico. Se obtiene un sólido beige con un rendimiento del 40%. Punto de fusión 171-172°C.

30

33.2) *3-(9H-carbazol-4-iloxi)propilamina:*

35

A una solución de 0,8 g (2,16 mmol) del intermedio 33.1 en 30 ml de etanol, calentada a reflujo, se añade gota a gota una solución de 0,13 ml (3,24 mmol) de hidrato de hidrazina en 5 ml de etanol. Se agita la mezcla de reacción y se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de volver a 20°C, se somete a reparto el producto entre 100 ml de AcOEt y 50 ml de NaOH 1 M. Después de decantación, la fase orgánica se lava sucesivamente con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un polvo beige con un rendimiento del 41%. Punto de fusión: 146-147°C.

40

33.3) *N-[3-(9H-carbazol-4-iloxi)propil]-2-tiofenocarboximidamida:*

45

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, a partir del intermedio 33.2. El producto esperado se aísla bajo la forma de base libre. Sólido beige pálido. Punto de fusión: 189-190°C.

Ejemplo 34

Hydroyoduro de N-[4-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)butil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida: 34

55 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 15, a partir de 4-(4-nitrofenil)-1-butanol y 2-hidroxi-10H-fenotiazina (J. Med. Chem. (1992) 35, 716). El producto final esperado precipita directamente en la mezcla de reacción, se aísla por filtración y se lava con la ayuda de iPrOH. Sólido amarillo. Punto de fusión: 262-270°C.

Ejemplo 35

Trihidrocloruro de 3-[(3-{[amino(2-tienil)metiliden}amino)-bencil]amino}-N-(4-anilino)fenil]propanamida: 35

65

35.1) *3-(4-anilino)anilino)-3-oxopropil carbamato de terc-butilo:*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.1, a partir de la Boc-β-Alanina y de la 4-aminodifenilamina. Después de una filtración rápida sobre columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 1/1), se obtiene el producto esperado con un rendimiento cuantitativo.

ES 2 310 045 T3

35.2) 3-amino-N-(4-anilino**fenil**)propanamida:

Se disuelven 15 g (42,2 mmol) del intermedio 35.1 en 300 ml de AcOEt y se añaden 120 ml de una solución acuosa de HCl 6 N. Se agita la mezcla de reacción fuertemente, a 20°C, durante 1 hora. Después de decantación, se recoge la fase acuosa y se basicifica (pH > 11) por adición de una solución acuosa de NaOH 2 M. Se extrae entonces el producto con la ayuda de 2 veces 50 ml de CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con 50 ml de salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración a vacío, se purifica el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH (20%): 20/5/0,5). Se obtiene un polvo violeta con un rendimiento del 73%. Punto de fusión: 108-110°C.

35.3) N-(4-anilino**fenil**)-3-[(3-nitrobencil)amino]propanamida:

En un matraz que contiene 100 ml de MeOH anhidro, bajo atmósfera inerte, se añaden sucesivamente 1,40 g (5,5 mmol) del intermedio 35.2, 0,92 g (6 mmol) de 3-nitrobenzaldehído y 3 g de tamices moleculares 4 Å pulverulentos, previamente activados. Se agita la mezcla de reacción vigorosamente durante 15 horas antes de la adición, en porciones, de 0,24 g (6 mmol) de NaBH₄. Se mantiene la agitación durante 4 horas suplementarias antes de la adición de 10 ml de agua. Después de un cuarto de hora, se filtran los tamices y se extrae la mezcla de reacción 2 veces con 100 ml de CH₂Cl₂. Se lava sucesivamente la fase orgánica con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH: 20/1). Se obtiene un aceite anaranjado con un rendimiento del 94%.

35.4) 3-[(3-aminobencil)amino]-N-(4-anilino**fenil**)propanamida:

La reducción de la función nitro del intermedio 35.3 se lleva a cabo en presencia de Pd/C en etanol, en las condiciones descritas para el intermedio 2.2. Después de filtración del Pd/C y concentración a vacío, el producto se utiliza directamente en la etapa siguiente.

35.5) Trihidrocloruro de 3-[(3-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]-bencil)amino]-N-(4-anilino**fenil**)propanamida:

En un matraz de 50 ml, se disuelven 0,50 g (1,40 mmol) del intermedio 35.4 y 0,50 g (1,75 mmol) de hidroyoduro de S-metil-2-tiofeno-tiocarboximida en 15 ml de isopropanol y 15 ml de DMF, en presencia de 0,11 ml (1,40 mmol) de piridina. Se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a 23°C. Después de evaporación del disolvente a vacío, se recoge el residuo en 100 ml de una mezcla (1/1) de sosa 1 N y acetato de etilo. Después de decantación, se lava la fase orgánica con 50 ml de agua seguido de 50 ml de salmuera. Se seca la solución orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra a vacío y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH/ NH₄OH (20%): 20/5/0,5). Se recogen las fracciones puras y se concentran a vacío. Se disuelve a continuación el compuesto en metanol y se salifica por adición de una solución de HCl 1 N en éter etílico (10 ml). Después de una hora de agitación a 20°C, se concentra la mezcla de reacción a vacío para obtener un polvo amarillo pálido. Punto de fusión: 184-186°C.

Ejemplo 36

N'-(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida: 36

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para los intermedios 35.3, 35.4 y 35.5, a partir de 10H-fenotiazina-3-carbaldehído (J. Chem. Soc. (1951), 1834; Bull. Soc. Chim. Fr. (1969), 1769) y de 4-nitrofenetilamina. Espuma beige. MS: MH⁺: 457,1.

Ejemplo 37

Hidrocloruro de N-(4-[[amino(2-tienil)metiliden]amino]fenil)-2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carboxamida: 37

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 2, a partir del ácido 2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carboxílico (J. Med. Chem. (1992) 35 (4), 716-724) y de la 4-nitrofenetilamina. Sólido amarillo pálido. Punto de fusión > 200°C (descomposición).

ES 2 310 045 T3

Ejemplo 38

N'-[4-(2-[(2-metoxi-10H-fenotiazin-1-il)metil]amino)etil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida: 38

5 38.1) 2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carbaldehído:

En un matraz de tres bocas, bajo atmósfera de argón, que contiene 140 ml de éter etílico anhidro, se disuelven 4,6 g (20 mmol) de 2-metoxi-10H-fenotiazina. Se añaden a continuación, gota a gota, 20 ml (50 mmol) de una solución de nBuLi (2,5 M) en hexano, a 20°C. Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 20°C antes de la adición, gota a gota, de 6,2 ml (80 mmol) de DMF anhidra. Se mantiene la agitación a 20°C durante 15 horas suplementarias. A continuación se vierte el conjunto sobre 150 ml de agua helada y se extrae el producto con la ayuda de 2 veces 200 ml de acetato de etilo. Se lava la solución orgánica con 100 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se recoge el residuo de evaporación con éter diisopropílico, se filtra y se seca para obtener un sólido rojo con un rendimiento del 30%. Punto de fusión: 155-160°C.

15

38.2) *N'*-[4-(2-[(2-metoxi-10H-fenotiazin-1-il)metil]amino)etil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el ejemplo 36, a partir del intermedio 38.1 y de la 4-nitrofenetilamina. Sólido gris. MS: MH⁺: 487,2.

20

Ejemplo 39

25 *N'*-[4-[(10H-fenotiazin-2-iloxi)metil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida: 39

39.1) 2-[(4-nitrobencil)oxi]-10H-fenotiazina:

En un matraz, bajo atmósfera de argón, se disuelven 1,08 g (5 mmol) de 2-hidroxi-10H-fenotiazina (J. Med. Chem. (1992) 35, 716) en 20 ml de THF anhidro. Se enfría la solución a 0°C y se añaden, en porciones, 0,22 g (5,5 mmol) de NaH (60%). Después de 15 minutos de agitación, se añaden en porciones 1,2 g (5,5 mmol) de bromuro de 4-nitrobencilo y se agita la mezcla de reacción durante 15 horas, a 20°C, antes de verterla sobre 50 ml de agua helada. Se extrae el producto 2 veces con 25 ml de CH₂Cl₂ y se lava la solución orgánica sucesivamente con 25 ml de agua y 25 ml de salmuera. Después del secado sobre MgSO₄, filtración y concentración a vacío, se purifica el residuo de evaporación sobre una columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH: 99/1 a 98/2). Después de concentración de las fracciones más puras, se obtiene un sólido marrón que se recristaliza con la ayuda de acetato de isopropilo. Se obtiene finalmente un sólido marrón con un rendimiento del 37%.

35

40 39.2) 4-[(10H-fenotiazin-2-iloxi)metil]anilina:

A una solución de 0,65 g (1,86 mmol) del intermedio 39.1 en una mezcla de 9,3 ml de ácido acético glacial y 1,2 ml de HCl (12 N), se añaden sucesivamente 1,02 g (4,52 mmol) de SnCl₂·2H₂O y 0,29 g (4,52 mmol) de Zn. Se agita el conjunto durante 18 horas a 20°C. A continuación se basicifica la mezcla de reacción por adición de una solución acuosa de NaOH al 30%. Se extrae entonces el producto con la ayuda de 2 veces 50 ml de CH₂Cl₂. Se lava la solución orgánica con 50 ml de salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 1/1). Se obtiene un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 20%. Punto de fusión: > 175°C (descomposición).

50

39.3) *N'*-[4-[(10H-fenotiazin-2-iloxi)metil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida:

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para el intermedio 2.3, a partir del intermedio 39.2. Sólido rosa salmón. Punto de fusión: 105-116°C.

55

Estudio farmacológico de los productos de la invención

Estudio de los efectos sobre la NO-sintasa constitutiva neuronal de cerebelo de rata

60

La actividad inhibidora de los productos de la invención se determina por la medida de sus efectos sobre la transformación por la NO-sintasa de la [3H]L-arginina en [3H]L-citrulina de acuerdo con el método modificado de Bredt y Snyder (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1990) 87: 682-685). Se extraen rápidamente los cerebelos de ratas Sprague-Dawley (300 g-Charles River), se diseccionan a 4°C y se homogenizan en un volumen de tampón de extracción (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatina A 10 mg/ml, leupeptina 10 mg/ml). Se centrifugan a continuación los homogenatos a 21000 g durante 15 min a 4°C. La dosificación se hace en tubos de ensayo de vidrio en los que se distribuyen 100 µl de tampón de incubación que contiene HEPES 100 mM (pH 7,4), EDTA 2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, ditiotreitol 2 mM, NADPH 2 mM reducido y 10 µg/ml de calmodulina. Se añaden 25 µl de una solución que contiene [3H] L-

65

ES 2 310 045 T3

5 arginina 100 nM (Actividad específica: 56,4 Ci/mmol, Amersham) y L-arginina 40 μ M no radioactiva. Se inicia la reacción añadiendo 50 μ l de homogenato, siendo el volumen final de 200 μ l (los 25 μ l que faltan son o bien agua, o bien el producto ensayado). Después de 15 min, se para la reacción con 2 ml de tampón de parada (HEPES 20 mM, pH 5,5, EDTA 2 mM). Después pasar las muestras sobre una columna de 1 ml de resina DOWEX, se cuantifica la radiactividad mediante un espectrómetro de centelleo líquido. Los compuestos de los ejemplos 3 a 5, 7, 9 a 12, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 26, 27, 30, 31 y 35 a 37 descritos anteriormente presentan una CI_{50} inferior a 3,5 μ M.

Estudio de los efectos sobre la peroxidación lipídica de la corteza cerebral de rata

10 La actividad inhibidora de los productos de la invención se determina por la medida de sus efectos sobre el grado de peroxidación lipídica, determinada por la concentración en malondialdehído (MDA). El MDA producido por la peroxidación de los ácidos grasos insaturados es un buen índice de la peroxidación lipídica (H Esterbauer and KH Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407-421). Se sacrifican ratas machos Sprague Dawley de 200 a 250 g (Charles River) por decapitación. Se extrae la corteza cerebral, después se homogeniza en un homogenizador potter de 15 Thomas en tampón Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. Se centrifuga el homogenato dos veces a 50000 g durante 10 minutos a 4°C. Se conserva el sedimento a -80°C. El día del experimento, se recoge el sedimento en suspensión a la concentración de 1 g/15 ml y se centrifuga a 515 g durante 10 minutos a 4°C. Se utiliza el sobrenadante inmediatamente para la determinación de la peroxidación lipídica. Se incuba el homogenato de corteza cerebral de rata (500 μ l) a 37°C durante 20 15 minutos en presencia de los compuestos a ensayar o del disolvente (10 μ l). La reacción de peroxidación lipídica se inicia mediante la adición de 50 μ l de $FeCl_2$ 1 mM, de EDTA 1 mM y de ácido ascórbico 4 mM. Después de 30 minutos de incubación a 37°C se para la reacción mediante la adición de 50 μ l de una solución de di-tertiobutiltolueno hidroxilado (BHT, 0,2%). Se cuantifica el MDA con la ayuda de un ensayo colorimétrico, haciendo reaccionar un reactivo cromógeno (R) el N-metil-2-fenilindol (650 μ l) con 200 μ l del homogenato durante 1 hora a 45°C. La condensación de una molécula de MDA con dos moléculas de reactivo R produce un cromóforo estable cuya longitud de onda de absorbancia máxima es igual a 586 nm. (Caldwell et coll. European J. Pharmacol. (1995) 285, 203-206). Los 25 compuestos de los ejemplos 1 a 9, 12 a 19, 21 a 23, 30 y 35 a 37 descritos anteriormente presentan una CI_{50} inferior a 30 μ M.

30

35

40

45

50

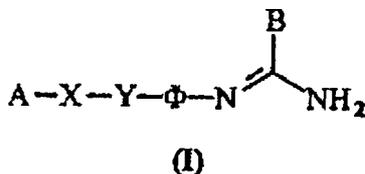
55

60

65

REIVINDICACIONES

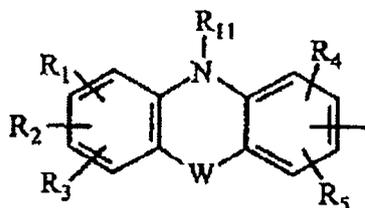
1. Un producto de la fórmula general (I)



en la que

15 Φ representa un radical fenileno que, además de las dos cadenas ya representadas en la fórmula general (I), puede contar con hasta dos sustituyentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo OH, y un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

20 A representa un radical



30 en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

35 representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-\text{COR}_8$,

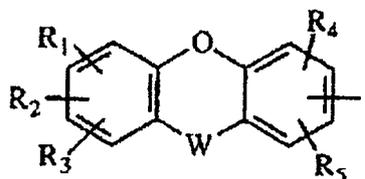
representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

40 representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R_{11} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical $-\text{COR}_{12}$,

45 y representando R_{12} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

50 o un radical



60 en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-\text{COR}_8$,

65 representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

ES 2 310 045 T3

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

B representa $-\text{CH}_2\text{-NO}_2$, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, arilo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S, N y especialmente los radicales tiofeno, furano, pirrol o tiazol, estando el radical arilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los radicales alquilo, alquenoilo o alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono,

o B representa un radical $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, en el que R_{13} y R_{14} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical ciano o nitro, o R_{13} y R_{14} forman con el átomo de nitrógeno un heterociclo no aromático de cinco a seis miembros, siendo elegidos los elementos de la cadena entre un grupo compuesto de $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

W no existe, o representa un enlace, u O, S o NR_{15} en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical $(\text{CH}_2)_k\text{-NR}_{16}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}_{16}\text{-CO}-$, $-\text{CO-NR}_{16}-$, $-\text{O-CO}-$, $-\text{CO-O}-$, $-\text{NR}_{16}\text{-CO-O}-$, $-\text{NR}_{16}\text{-CO-NR}_{17}-$,

representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{18}\text{-(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_{18}\text{-CO-(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-NR}_{18}\text{-(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-Q-(CH}_2)_n-$,

representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

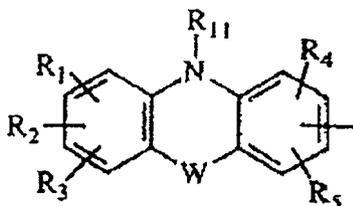
siendo m y n números enteros de 0 a 6 ambos inclusive;

R_{16} , R_{17} y R_{18} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal de dicho producto.

2. El producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

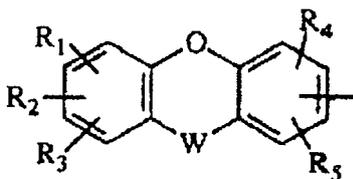
A representa un radical



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R_{11} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o un radical



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

B representa un radical arilo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S, N y especialmente los radicales tiofeno, furano, pirrol o tiazol, estando el radical arilo even-

ES 2 310 045 T3

tualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los radicales alquilo, alqueniilo o alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

W no existe, o representa un enlace, S o NR₁₅, en el que R₁₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical -(CH₂)_k-NR₁₆-, -O-, -S-, -CO-, -NR₁₆-CO-, -CO-NR₁₆-, -O-CO-, -CO-O-, -NR₁₆-CO-O-, -NR₁₆-CO-NR₁₇-,

representando k, 0 ó 1;

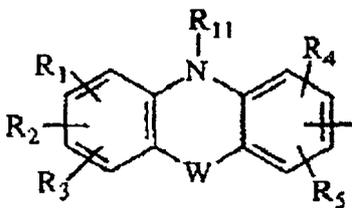
Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR₁₈-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR₁₈-CO-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CO-NR₁₈-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-Q-(CH₂)_n-,

representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6 ambos inclusive.

3. El producto según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque:

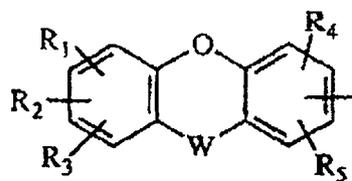
A representa un radical



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R₁₁ un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

o un radical



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

B representa uno de los radicales fenilo, tiofeno, furano, pirrol o tiazol eventualmente sustituidos con uno o varios grupos elegidos entre los radicales alquilo, alqueniilo o alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

W no existe, o representa un enlace, S o NR₁₅, en el que R₁₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical -(CH₂)_k-NR₁₆-, -O-, -S-, -CO-, -NR₁₆-CO-, -CO-NR₁₆-, -O-CO-, -CO-O-, -NR₁₆-CO-O-, -NR₁₆-CO-NR₁₇-,

representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR₁₈-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-NR₁₈-CO-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-CO-NR₁₈-(CH₂)_n-, -(CH₂)_m-Q-(CH₂)_n-,

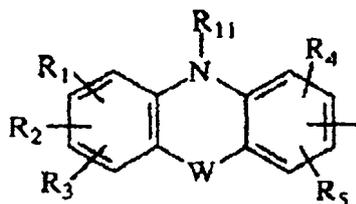
representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6 ambos inclusive.

ES 2 310 045 T3

4. El producto según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:

A representa un radical



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical metilo, representando R_{11} un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

B representa el radical tiofeno;

W no existe, representa un enlace sencillo o S;

X no existe o representa un radical $-(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$,

representando Q piperazina,

siendo m y n números enteros de 0 a 6 ambos inclusive;

R_{16} , R_{17} y R_{18} representan un átomo de hidrógeno.

5. El producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se trata de uno de los compuestos siguientes:

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenoacetamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenoxi}-N-[4-(fenilamino)fenil]-acetamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(4-metoxifenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-[4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-etil);

-N-{2-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}etil}-N'-[4-(fenilamino)fenil]-urea;

-4-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida;

-1-{[(4-fenilamino)fenilamino]carbonil}-4-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-piperazina;

-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;

-3-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-fenil)butanoato de 4-anilino fenilo;

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida;

-N'-[4-[4-(3-anilino fenoxi)butil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

ES 2 310 045 T3

- 4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(9H-carbazol-3-il)butanamida;
-N'-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
5 -N'-[4-(10-metil-10H-fenotiazin-2-il)oxi]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida;
-N'-[4-{4-[2-(10H-fenotiazin-2-iloxi)etil]-1-piperazinil}fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
10 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[4-(4-toluidino)fenil]butanamida;
-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-fenil)butanoato de 3-anilino fenilo;
15 -2-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(9H-carbazol-4-iloxi)etil]acetamida;
-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-anilinobenzamida;
-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-(2,3-dimetilanilino)benzamida;
20 -N'-[4-(4-(2-anilinobenzoil)-1-piperazinil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
-N'-[4-(4-[2-(2,3-dimetilanilino)benzoil]-1-piperazinil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
25 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(4-fenoxifenil)butanamida;
-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida;
-N-[4-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)butil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
30 -3-[(3-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-bencil)amino]-N-(4-anilino fenil)propanamida;
-N'-[4-(2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
35 -N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carboxamida;
-N'-[4-(2-{[2-metoxi-10H-fenotiazin-1-il]metil]amino}etil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
-N'-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)metil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
40 o una de sus sales.

6. Un producto según la reivindicación 5, **caracterizado** porque se trata de uno de los compuestos siguientes:

- 45 -[4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenoxi]-N-[4-(fenilamino)fenil]-acetamida;
-4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
50 -4-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
-[4-(fenilamino)fenil]-carbamato de 2-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-etilo;
-4-{4-{[2-tienil(imino)metil]amino}fenil}-N-[4-(fenilamino)fenil]-1-piperazina-acetamida;
55 -3-{[2-tienil(imino)metil]amino}-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenopropanamida;
-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-[2-(4-toluidino)fenil]butanamida;
60 -N'-[4-[4-(3-anilino fenoxi)butil]fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(9H-carbazol-3-il)-butanamida;
-N'-[4-(10H-fenotiazin-2-iloxi)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
65 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida;
-N'-[4-{4-[2-(10H-fenotiazin-2-iloxi)etil]-1-piperazinil}fenil]-2-tiofenocarboximidamida;

ES 2 310 045 T3

-4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil(-N-(4-fenoxifenil)butanamida;
-3-[(3-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-bencil)amino]-N-(4-anilino)fenil)propanamida;
5 -N'-(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
-N-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenetil)-2-metoxi-10H-fenotiazina-1-carboxamida;
o una de sus sales.

7. El producto según la reivindicación 6, **caracterizado** porque se trata de uno de los compuestos siguientes:

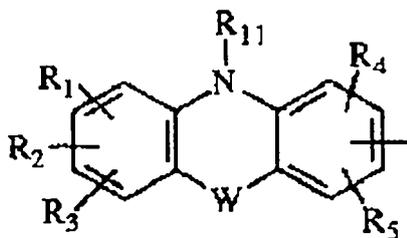
-4-{[2-tienil(imino)metil]amino-N-[2-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
15 -4-{[2-tienil(imino)metil]amino-N-[4-(fenilamino)fenil]-bencenobutanamida;
-N'-[4-(10H-fenotiazin-2-ilo)fenil]-2-tiofenocarboximidamida;
20 -4-(4-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}fenil)-N-(10H-fenotiazin-3-il)butanamida;
-3-[(3-{[amino(2-tienil)metiliden]amino}-bencil)amino]-N-(4-anilino)fenil)propanamida;
-N'-(4-{2-[(10H-fenotiazin-3-ilmetil)amino]etil}fenil)-2-tiofenocarboximidamida;
25 o una de sus sales.

8. A título de productos industriales nuevos, los compuestos de la fórmula general (IS)



en la que

A representa un radical



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

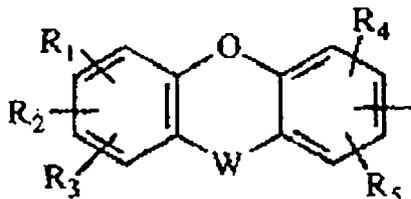
representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

representando R_{11} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical $-COR_{12}$,

y representando R_{12} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

o un radical



en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

W no existe, o representa un enlace, u O, S o NR_{15} , en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

X representa un enlace o un radical $-(CH_2)_k-NR_{16}-$, $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR_{16}-CO-$, $-CO-NR_{16}-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-O-$, $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$,

representando k, 0 ó 1;

Y representa un enlace o un radical elegido entre los radicales $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$,

representando Q piperazina, homopiperazina, 2-metilpiperazina, 2,5-dimetilpiperazina, 4-oxipiperidina o 4-aminopiperidina,

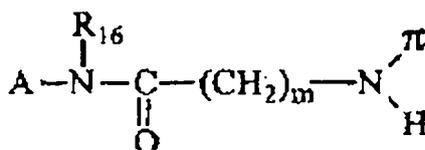
siendo m y n números enteros de 0 a 6;

Φ representa un radical fenileno que, además de las dos cadenas ya representadas en la fórmula general (I), puede contar con hasta dos sustituyentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo OH, y un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

T representa NO_2 o NH_2 ;

R_{16}, R_{17} y R_{18} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

9. A título de productos industriales nuevos, los compuestos de la fórmula general (IS')



(IS')

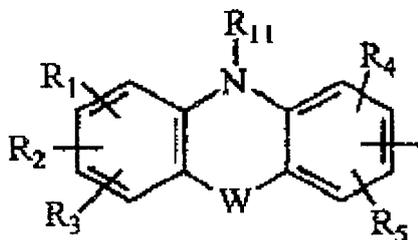
ES 2 310 045 T3

en la que

A representa un radical

5

10



15

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

20

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

25

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

30

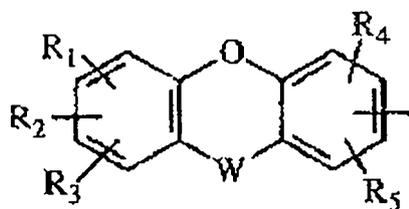
representando R_{11} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical $-COR_{12}$,

y representando R_{12} un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

35

o un radical

40



45

en el que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical ciano, nitro o NR_6R_7 ,

50

representando R_6 y R_7 , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o incluso un grupo $-COR_8$,

representando R_8 un átomo de hidrógeno, el grupo OH, un radical alquilo o alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o NR_9R_{10} ,

55

representando R_9 y R_{10} , independientemente, un átomo de hidrógeno, el grupo OH o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

60

W no existe, o representa un enlace, u O, S o NR_{15} , en el que R_{15} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

π representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de tipo carbamato;

65

R_{16}, R_{17} y R_{18} representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y m representa un número entero de 0 a 6.

ES 2 310 045 T3

10. A título de medicamento, un producto de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho producto.

5 11. Una composición farmacéutica que contiene a título de principio activo al menos un producto según una de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho producto.

10 12. La utilización de un producto de la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho producto, para fabricar un medicamento destinado a inhibir la NO-sintasa.

13. La utilización de un producto de la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho producto, para fabricar un medicamento destinado a inhibir la peroxidación lipídica.

15 14. La utilización de un producto de la fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho producto, para fabricar un medicamento que tiene a la vez una actividad de inhibición de la NO-sintasa y de inhibición de la peroxidación lipídica.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65