



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 359**

51 Int. Cl.:

C07C 257/18 (2006.01) **C07D 241/08** (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) **A61K 31/197** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) **A61K 31/495** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) **A61K 31/551** (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03743600 .3**

96 Fecha de presentación : **04.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1481966**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54 Título: **Nuevo derivado de arilamidina o sal del mismo.**

30 Prioridad: **06.03.2002 JP 2002-60618**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **TOYAMA CHEMICAL Co., Ltd.**
2-5, Nishishinjuku 3-chome
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, JP

72 Inventor/es: **Hayashi, Kazuya;**
Ojima, Katsuji;
Hori, Kozo;
Okujo, Noriyuki;
Mitsuyama, Junichi;
Kunitani, Kazuto y
Tohdo, Keisuke

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Nuevo derivado de arilamidina o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de arilamidina que tiene una actividad antifúngica o una sal del mismo. Además, se refiere a un agente antifúngico que contiene el derivado de arilamidina como ingrediente activo.

10 **Antecedentes de la técnica**

La micosis profunda grave tal como candidiasis invasiva con frecuencia se convierte en una enfermedad letal. Originalmente, se ha considerado que un mecanismo protector principal en el lado de un organismo huésped a Mycomycetes tal como *Candida* sería inmunización no específica por neutrófilos. Cuando este mecanismo protector actúa normalmente, existe algo de riesgo de infectarse con Mycomycetes. Sin embargo, en años recientes, ha aumentado el riesgo de desarrollar micosis profunda debido al aumento del número de pacientes con enfermedades subyacentes que reducen la función inmunológica de un organismo, tales como tumores malignos (en particular, tumores malignos hematopoyéticos tales como leucemia aguda o linfoma maligno) o SIDA, uso intensivo de agentes neoplásicos o agentes inmunosupresores, uso intensivo de antibióticos antibacterianos u hormonas esteroideas, uso a largo plazo de hiperalimentación venosa central o cateterización venosa y así sucesivamente (Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 17, pág. 265, 1990).

El número de agentes aplicados a un tratamiento para tales micosis profundas es mucho menor que el de agentes antibacterianos. Existen sólo 6 tipos de agentes, tales como anfotericina B, flucitosina, miconazol, fluconazol, itraconazol y micafungina.

La anfotericina B tiene una acción fungicida extremadamente fuerte para Mycomycetes. Sin embargo, al mismo tiempo, tiene un problema con respecto a efectos secundarios fuertes tales como nefrotoxicidad y, por lo tanto, el uso del agente en una situación clínica está limitado. Además, la flucitosina tiene el problema de que el agente provoca desarrollo rápido de resistencia cuando se usa de forma crónica. En consecuencia, en la actualidad este agente rara vez se usa en solitario. La micafungina tiene una actividad baja para las especies de *Cryptococcus*. Otros agentes se denominan genéricamente agentes antifúngicos de azol por lo que respecta a sus características estructurales. Existe una tendencia general de que la acción fungicida de estos agentes para Mycomycetes sea inferior que la de anfotericina B. Sin embargo, considerando ambas eficacias y seguridad, los agentes antifúngicos de azol se usan más frecuentemente en la actualidad (Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 21, pág. 277, 1994).

Actualmente, se ha detectado *Candida albicans* (*C. albicans*) resistente a fluconazol con una alta frecuencia de 30 % o más en lesión de candidiasis orofaríngea de pacientes de SIDA a los que se ha administrado de forma repetida fluconazol. Además, la mayoría de las cepas resistentes muestran resistencia cruzada a itraconazol y otros agentes de azol. Además, la separación de las cepas resistentes también se ha indicado con respecto a pacientes no de SIDA que desarrollan candidiasis mucocutánea crónica o candidiasis profunda (Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 28, pág. 57, 2001).

Por lo tanto, si un número limitado de agentes tiene un problema con respecto a resistencia, afectará inevitablemente al tratamiento de pacientes con micosis profunda, el número de los cuales está aumentando (Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 28, pág. 51, 2001).

En consecuencia, se desea fuertemente desarrollar un agente antifúngico, cuyo mecanismo de acción difiera de los de los agentes existentes y que tenga efectos en Mycomycetes resistentes a agentes de azol, teniendo a la vez pocos efectos secundarios.

El documento EP 1178038 A1 describe derivados de fenilamidina fungicidas, su proceso de preparación y las composiciones fungicidas que los contienen.

El documento EP 0805149 A1 se refiere a un derivado de 2,3-dicetopiperacidina o una sal del mismo, que tiene un efecto inhibidor en la agregación plaquetaria debido a antagonismo del receptor de glucoproteína IIb/IIIa y de este modo es útil como un agente profiláctico y terapéutico para enfermedades asociadas con agregación plaquetaria.

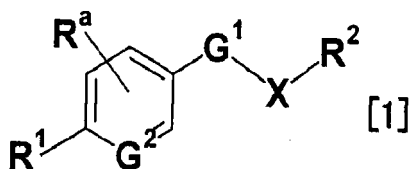
Bioorganic and Medical Chemistry, vol. 7, pág. 521 a 526, 1997 describe inhibidores de fibrinógeno activos por vía oral que se diseñaron racionalmente basándose en un estudio metabólico del inhibidor peptídico de fibrinógeno, 4-(4-amidinofenoxi)butanoilaspartil valina.

Journal and Medical Chemistry, vol. 33, pág. 1252 a 1257, 1990 describe análogos de 1,5-bis(4-amidinofenoxi)pentano en el tratamiento de neumonía por *Pneumocytis carinii*.

El documento GB 868552 describe amidinas y la preparación de las mismas que se ha descubierto que son activas contra infecciones de amebiasis en animales experimentales.

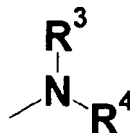
Descripción de la invención

En estas circunstancias, los presentes inventores han estudiado de forma intensa. Como resultado, han descubierto que un derivado de arilamidina formado introduciendo un grupo amidino a un anillo de arilo, representado por la fórmula general [1] descrita a continuación, o una sal del mismo, tiene una excelente actividad antifúngica, completando de esta manera la presente invención:

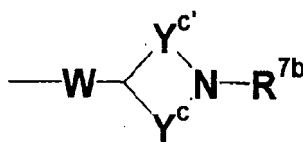


en la que X representa un grupo alquileo inferior o alquilenilo sin sustituir o sustituido; G^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino; G^2 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R^a representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; R^1 representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido; y R^2 representa un grupo representado por la siguiente fórmula (1), (2) o (3):

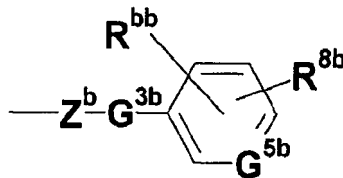
(1)



en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:

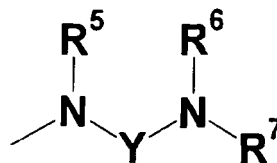


en la que W representa un grupo alquileo inferior sin sustituir o sustituido o un enlace directo; Y^c representa un grupo alquileo inferior C_{2-4} sin sustituir o sustituido; $Y^{c'}$ representa un grupo alquileo inferior C_{1-4} sin sustituir o sustituido; y R^{7b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:

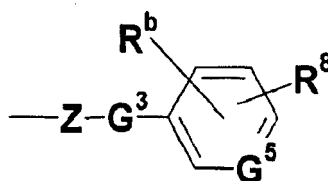


en la que Z^b representa un grupo alquileo inferior o alquilenilo sin sustituir o sustituido; G^{3b} representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino o un enlace directo; G^{5b} representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R^{bb} representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; y R^{8b} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que está unido a la posición para o meta de la posición conectada a G^{3b} ; R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido;

(2)

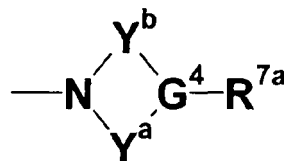


en la que Y representa un grupo alquileo inferior C₂₋₆ o alquenileno C₃₋₆ sin sustituir o sustituido; cada uno de R⁵ y R⁶, que puede ser igual o diferente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; o un grupo representado por la siguiente fórmula:

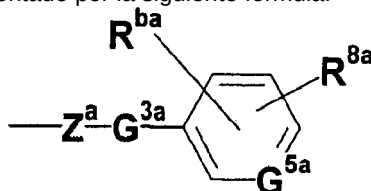


en la que Z representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido; G³ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino o un enlace directo; G⁵ representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R^b representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; y R⁸ representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que está unido a la posición para o meta de la posición conectada a G³; o

(3)



en la que Y^a representa un grupo alquileo inferior C₂₋₄ sin sustituir o sustituido; Y^b representa un grupo alquileo inferior C₁₋₄ sin sustituir o sustituido; G⁴ representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R^{7a} representa un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo sulfo, un grupo fosforilo, un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo amino desprotegido o protegido, un grupo carbamoilo desprotegido o protegido, un grupo hidroxycarbamoilo desprotegido o protegido, un grupo aminosulfonilo desprotegido o protegido, un grupo amino cíclico desprotegido o protegido, un grupo alquilamino inferior desprotegido o protegido, un grupo alquenilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilideno inferior, un grupo mercapto, un grupo amidinofenilariloxi, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alquilaminosulfonilo inferior, un grupo alquenilo inferior de carboxilo, un grupo hidroxilo heterocíclico, un grupo alquilo inferior heterocíclico, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior y un grupo alcoxiimino inferior, o un grupo fenilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que Z^a representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido; G^{3a} representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino, o un enlace directo; G^{5a} representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R^{ba} representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; y R^{8a} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que está unido a la posición para o meta de la posición conectada a G^{3a} (con la condición de que cuando G¹ represente un grupo imino, X represente un grupo alquileo inferior C₃₋₆ sin sustituir o sustituido, o un grupo alquenileno sin sustituir o sustituido), como se define adicionalmente por la reivindicación 1.

Además, estos compuestos o sus sales son sumamente seguros y muestran excelentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por consiguiente, son útiles como excelentes agentes antifúngicos.

La presente invención también se refiere a un agente antifúngicos de este tipo, como se define en la reivindicación 10.

A continuación, el compuesto de la presente invención se describirá de forma detallada.

En la presente invención, a menos que se especifique otra cosa, la expresión "átomo de halógeno" se usa para referirse a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; la expresión "grupo alquilo" se usa para referirse a un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo u octilo; la expresión "grupo alquilo inferior" se usa para referirse a un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o isopentilo; la expresión "grupo halógeno-alquilo inferior" se usa para referirse a un grupo halógeno-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como fluorometilo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo o cloropropilo; la expresión "grupo alcoxi inferior-alquilo inferior" se usa para referirse a un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, metoxietilo o etoxietilo; la expresión "grupo hidroxialquilo inferior" se usa para referirse a un grupo hidroxialquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo; la expresión "grupo amino-alquilo inferior" se usa para referirse a un grupo amino-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como aminometilo, aminoetilo o aminopropilo; la expresión "grupo carboxialquilo inferior" se usa para referirse a un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, que está sustituido con un grupo carboxilo; la expresión "grupo alqueno" se usa para referirse a un grupo alqueno C₂₋₁₂ lineal o ramificado, tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo u octenilo; la expresión "grupo alqueno inferior" se usa para referirse a un grupo alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo o pentenilo; la expresión "grupo cicloalquilo" se usa para referirse a un grupo cicloalquilo C₃₋₇, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; la expresión "grupo alqueno inferior" se usa para referirse a un grupo alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno, butileno, amileno o hexileno; la expresión "grupo alqueno" se usa para referirse a un grupo alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como vinileno, propenileno, 2-butenileno, 1-butenileno o isopropenileno; la expresión "grupo arilo" se usa para referirse a un grupo tal como fenilo, toliilo o naftilo; la expresión "grupo aralquilo" se usa para referirse a un grupo aralquilo-alquilo C₁₋₁₂, tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, 4-metilbencilo o naftilmetilo; la expresión "grupo arilo" se usa para referirse a un grupo, tal como fenoxi o naftoxi; la expresión "grupo ariloxicarbonilo" se usa para referirse a un grupo como fenoxicarbonilo o naftoxicarbonilo; la expresión "grupo amidinofenilarilo" se usa para referirse a un grupo arilo sustituido con un grupo aminofenilo, tal como 4-(4-amidinofenil)fenilo, 7-(4-amidinofenil)-2-fluoro-fenilo o 4-(3-amidinofenil)fenilo; la expresión "grupo alcoxi" se usa para referirse a un grupo alcoxi C₁₋₁₂ lineal o ramificado, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi u octiloxi; la expresión "grupo alcoxi inferior" se usa para referirse a un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi o isopentiloxi; la expresión "grupo alcoxycarbonilo inferior" se usa para referirse a un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo o n-propoxycarbonilo; la expresión "grupo alcoxycarbonilo inferior-alquilo inferior" se usa para referirse a un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, n-propoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo o etoxycarboniletilo; la expresión "grupo alcoxiiimino inferior" se usa para referirse a un grupo alcoxiiimino C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoxiiimino o etoxiiimino; la expresión "grupo alquilamino inferior" se usa para referirse a un grupo monoalquilamino o dialquilamino C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metilamino, etilamino, isopropilamino, n-propilamino, dimetilamino, dietilamino o metiletilamino; la expresión "grupo alquilamino inferior-alquilo inferior" se usa para referirse a un grupo monoalquilamino o dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, tal como metilaminometilo, metilaminoetilo, etilaminometilo, metilaminopropilo, isopropilaminometilo, n-propilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo o dimetilaminopropilo; la expresión "grupo alquilideno inferior" se usa para referirse a un grupo alquilideno C₁₋₆, tal como metileno, etilideno, propilideno o isopropilideno; la expresión "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" se usa para referirse a un grupo heterocíclico de anillo de 5 ó 6 miembros, anillo condensado o anillo puente, que contiene al menos un átomo de nitrógeno como un átomo heterocíclico que forma el anillo heterocíclico que se ha descrito anteriormente de un grupo como pirrolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, tetrahidropiridilo, pirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinolilo, quinolizínilo, tetrahidroquinolínilo, tetrahidroisoquinolínilo, quinclidinilo, quinazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo o indazolilo, y que además puede contener al menos un átomo de oxígeno o azufre; la expresión "grupo heterocíclico" se usa para incluir el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que se ha descrito anteriormente y un grupo heterocíclico de anillo de 5 ó 6 miembros, anillo condensado o anillo puente, que contiene al menos un átomo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que además puede contener al menos un átomo de oxígeno o azufre como un átomo heterocíclico que forma el anillo heterocíclico que se ha descrito anteriormente de un grupo furilo, tienilo, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihidroquinoxalínilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzopirrolilo, 2,3-dihidro-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo [b] dioxanilo, imidazo [2,3-a] piridilo, benzo [b] piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo,

isoindolilo o isoquinolilo; la expresión "grupo acilo" se usa para referirse a, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo alcanolilo C_{2-12} lineal o ramificado, tal como acetilo, isovalerilo o propionilo, un grupo aralquilcarbonilo, tal como bencilcarbonilo, un grupo aroilo, tal como benzoilo o naftoilo, y un grupo carbonilo heterocíclico, tal como un grupo nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo o furoilo; la expresión "grupo amino cíclico" se usa para referirse a, por ejemplo, un grupo amino cíclico saturado o insaturado, que puede contener uno o más átomos heterocíclicos, tales como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre y carbono de carbonilo, y que pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Los ejemplos específicos de un grupo amino cíclico de este tipo pueden incluir: grupos amino cíclicos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen un átomo de nitrógeno, tales como aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, pirolin-1-ilo, pirrol-1-ilo, dihidropiridin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, dihidroazepin-1-ilo o perhidroazepin-1-ilo; grupos amino cíclicos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen dos átomos de nitrógeno, tales como imidazol-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 4-metilhomopiperazin-1-ilo, perhidropirazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo; grupos amino cíclicos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen 3 o más átomos de nitrógeno, tales como 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2-dihidro-1,2,4-triazin-1-ilo o perhidro-S-triazin-1-ilo; grupos amino cíclicos monocíclicos saturados o insaturados de 3 a 7 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de oxígeno y azufre, así como átomos de nitrógeno, tales como oxazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolino, tiazolidin-3-ilo, isotiazolidin-2-ilo, tiomorfolino, homotiomorfolin-4-ilo o 1,2,4-tiadiazolin-2-ilo; grupos amino bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados, tales como isoindolin-2-ilo, indolin-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, purin-7-ilo o tetrahidroquinolin-1-ilo; y grupos amino cíclicos saturados o insaturados espiro o puentes de 5 a 12 miembros, tales como quinucridin-1-ilo, 5-azaspiro [2.4] heptan-5-ilo, 2,8-diazabicyclo [4.3.0] nonan-8-ilo, 3-azabicyclo [3.1.0] hexan-3-ilo, 2-oxa-5,8-diazabicyclo [4.3.0] nonan-8-ilo, 2,8-diazaspiro [4.4] nonan-2-ilo o 7-azabicyclo [2.2.1] heptan-7-ilo. La expresión "grupo alquiltio inferior" se usa para referirse a un grupo alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio o isopentiltio; la expresión "grupo alquilsulfonilo" se usa para referirse a un grupo alquilsulfonilo C_{1-12} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo u octilsulfonilo; la expresión "grupo arilsulfonilo" se usa para referirse a un grupo arilo- SO_2 -, tal como fenilsulfonilo o naftilsulfonilo; la expresión "grupo alquilsulfonilo inferior" se usa para referirse a un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo o hexilsulfonilo; la expresión "grupos alquilsulfonilo inferior" se usa para referirse a un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo o pentilsulfonilo; la expresión "grupos alquilcarbamoilo inferior" se usa para referirse a un grupo monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo C_{1-6} , tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, o metiletilcarbamoilo; la expresión "grupo alquilsulfonilamino inferior" se usa para referirse a un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} lineal o ramificado como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino o pentilsulfonilamino; la expresión "grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior" se usa para referirse a un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C_{1-6} lineal o ramificado como metilsulfonilcarbamoilo, etilsulfonilcarbamoilo, n-propilsulfonilcarbamoilo, isopropilsulfonilcarbamoilo, n-butilsulfonilcarbamoilo, isobutilsulfonilcarbamoilo, sec-butilsulfonilcarbamoilo, terc-butilsulfonilcarbamoilo o pentilsulfonilcarbamoilo; la expresión "grupo alquilaminosulfonilo inferior" se usa para referirse a un grupo monoalquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo C_{1-6} , tal como metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo o metiletilaminosulfonilo; la expresión "grupo carboxilo-alquenilo inferior" se usa para referirse a, por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-6} lineal o ramificado sustituido con un grupo carboxilo; la expresión "grupo hidroxilo-heterocíclico" se usa para referirse a, por ejemplo, un grupo heterocíclico sustituido con un grupo hidroxilo; la expresión "grupo alquilo inferior-heterocíclico" se usa para referirse a, por ejemplo, un grupo heterocíclico sustituido con un alquilo inferior lineal o ramificado; la expresión "grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior" se usa para referirse a un grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado sustituido con un grupo alcoxi inferior; la expresión "grupo saliente" se usa para incluir átomos de halógeno, tales como un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo, grupos alquilsulfonilo, tales como grupos metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo, grupos arilsulfonilo, tales como grupos paratoluensulfonilo o bencenosulfonilo y grupos aciloxi, tales como acetiloxi o trifluoroacetiloxi.

Cualquier grupo protector puede usarse como un grupo protector de un grupo carboxilo, siempre y cuando pueda usarse como un grupo protector carboxilo ordinario. Los ejemplos de un grupo protector de este tipo pueden incluir: grupos alquilo, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo o terc-butilo; grupos arilo, tales como fenilo o naftilo; grupos aralquilo, tales como bencilo, difenilmetilo, tritilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo o bis(p-metoxifenil)metilo; grupos acilalquilo, tales como acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo o p-metanosulfonilbenzoilmetilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno, tales como 2-tetrahidropirano o 2-tetrahidrofuranilo; grupos halógeno-alquilo, tales como 2,2,2-tricloroetilo; grupos alquilsililalquilo, tales como 2-(trimetilsilil)etilo; grupos aciloxialquilo, tales como acetoximetilo, propioniloximetilo o pivaloiloximetilo; grupos alquilo heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como ftalimidometilo o succinimidometilo; grupos cicloalquilo, tales como ciclohexilo; grupos alcoxialquilo, tales como metoximetilo, metoxietoximetilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo; grupos aralcoxialquilo, tales como benciloximetilo; grupos

alquiltioalquilo inferiores, tales como metiltioetilo o 2-metiltioetilo; grupos ariltioalquilo, tales como feniltioetilo; grupos alqueno, tales como 1,1-dimetil-2-propeno, 3-metil-3-butenilo o alilo; y grupos sililo sustituidos, tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo o terc-butilmetoxifenilsililo. Los ejemplos preferidos pueden incluir los grupos alquilo, los grupos aralquilo y los grupos sililo sustituidos.

Cualquier grupo protector puede usarse como un grupo protector de un grupo amino, siempre y cuando pueda usarse como un grupo protector amino ordinario. Los ejemplos de este grupo protector pueden incluir: grupos acilo, tales como (mono, di o tri)cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, ftaloilo, succinilo, o un residuo de aminoácido con un N-terminal desprotegido o protegido (los ejemplos de aminoácido pueden incluir glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina); grupos alquiloxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo; 2-etilhexiloxicarbonilo; terc-pentiloxicarbonilo; terc-butoxicarbonilo o 1-adamantiloxicarbonilo; grupos aralquiloxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo o 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo; grupos ariloxicarbonilo, tales como feniloxicarbonilo, 4-fluorofeniloxicarbonilo, 4-metoxifeniloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo o 2-furfiloxicarbonilo; grupos aralquilo, tales como bencilo, difenilmetilo o tritilo; grupos alcoxialquilo, tales como metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o 1-etoxietilo; grupos ariltio, tales como 2-nitrofeniltio o 2,4-dinitrofeniltio; grupos alquilsulfonilo o arilsulfonilo, tales como metanosulfonilo o p-toluensulfonilo; grupos dialquilaminoalquilideno, tales como N,N-dimetilaminometileno; grupos aralquilideno, tales como bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno o 2-hidroxi-1-naftilmetileno; grupos alquilideno heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como 3-hidroxi-4-piridilmetileno; grupos cicloalquilideno, tales como ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno o 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno; grupos diaril- o dialquilfosforilom, tales como difenilfosforilo o dibencilfosforilo; grupos alquilo heterocíclicos que contienen oxígeno, tales como 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo; y grupos sililo sustituidos, tales como trimetilsililo.

Cualquier grupo protector puede usarse como un grupo protector de un grupo hidroxilo, siempre y cuando pueda usarse como un grupo protector hidroxilo ordinario. Los ejemplos de este grupo protector pueden incluir: grupos acilo, tales como benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfiloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo o benzoilo; grupos alquilo, tales como metilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo o 2-trimetilsililetilo; grupos alqueno, tales como alilo; grupos aralquilo, tales como bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo o tritilo; grupos heterocíclicos que contienen oxígeno o azufre, tales como tetrahidrofurilo, tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano; grupos alcoxialquilo, tales como metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o 1-etoxietilo; grupos alquilsulfonilo o arilsulfonilo, tales como metanosulfonilo o p-toluensulfonilo; y grupos sililo sustituidos, tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo o terc-butilmetoxifenilsililo.

Cualquier grupo protector puede usarse como un grupo protector de un grupo aldehído, siempre y cuando pueda usarse como un grupo protector aldehído ordinario. Los ejemplos de este grupo protector pueden incluir: dialquiacetales, tales como dimetilacetal y acetales cíclicos de 5 ó 6 miembros, tales como 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano.

Cualquier grupo protector puede usarse como un grupo protector de un grupo amidino, siempre y cuando pueda usarse como un grupo protector amidino ordinario. Los ejemplos de este grupo protector pueden incluir: grupos acilo, tales como (mono, di o tri)cloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, ftaloilo, succinilo o un residuo de aminoácido con un N-terminal desprotegido o protegido (los ejemplos de aminoácido pueden incluir glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina); grupos alquiloxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, heptiloxicarbonilo, morfolinoetoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, 1-acetoxietoxicarbonilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metoxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo o 1-adamantiloxicarbonilo; grupos cicloalquiloxicarbonilo, tales como ciclopentiloxi o ciclohexiloxi; grupos aralquiloxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo, o-bromobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo o 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo; grupos ariloxicarbonilo como feniloxicarbonilo, 4-fluorofeniloxicarbonilo, 4-metoxifeniloxicarbonilo u 8-quinoliloxicarbonilo; grupos alquiltiocarbonilo, tales como etiltiocarbonilo; grupos aralquilo, tales como bencilo, difenilmetilo o tritilo; grupos alcoxialquilo, tales como

metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo o 1-etoxietilo; grupos ariltio, tales como 2-nitrofeniltio o 2,4-dinitrofeniltio; grupos alquilsulfonilo o arilsulfonilo, tales como metanosulfonilo o p-toluensulfonilo, grupos dialquilaminoalquilideno, tales como N,N-dimetilaminometileno; grupos aralquilideno, tales como bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno o 2-hidroxi-1-naftilmetileno; grupos alquilideno heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como 3-hidroxi-4-piridilmetileno; grupos cicloalquilideno, tales como ciclohexilideno, 2-etoxycarbonilciclohexilideno, 2-etoxycarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno o 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno; grupos alquilo heterocíclicos que contienen oxígeno, tales como 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo; y grupos sililo sustituidos, tales como trimetilsililo.

Con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, los ejemplos de una sal de este tipo del compuesto pueden incluir sales públicamente conocidas de grupos básicos, tales como un grupo amino, o de grupos ácidos, tales como un grupo hidroxilo o carboxilo. Los ejemplos de una sal de este tipo de un grupo básico pueden incluir: sales producidas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico; sales producidas con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético; y sales producidas con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido mesitilensulfónico o ácido naftalensulfónico. Los ejemplos de una sal de este tipo de un grupo ácido pueden incluir: sales producidas con metales alcalinos, tales como sodio o potasio; sales producidas con metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio; sales de amonio; y sales producidas con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-(3-fenetilamina o N,N'-dibenciletilendiamina. Entre las sales que se han descrito anteriormente, las sales preferidas del compuesto representado por la fórmula general [1] pueden incluir sales farmacológicamente aceptables.

Los sustituyentes de la presente invención, R^3 , R^{3c} , R^{3f} , R^4 , R^{4c} , R^{4f} , R^5 , R^{5d} , R^{5g} , R^6 , R^{6d} , R^{6g} , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7d} , R^{7g} , R^a , R^b , R^{ba} y R^{bb} , pueden estar sustituidos adicionalmente con cuando al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo sulfo, un grupo fosforilo, grupos carboxilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, amino cíclico, alquilamino inferior y alquilamino inferior-alquilo inferior desprotegidos o protegidos, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilideno inferior, un grupo mercapto, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo alquilsufonilo inferior, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo alquilaminosulfonilo inferior, un grupo carboxilo-alquilo inferior, un grupo carboxilo-alquenilo inferior, un grupo hidroxilo-heterocíclico, un grupo alquilo inferior-heterocíclico, un grupo alcoxi inferior-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior, un grupo alcocarbonilo inferior-alquilo inferior y un grupo alcoxiimino inferior.

Los sustituyentes, R^1 , R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8g} y R^{8h} , pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo.

Los sustituyentes, X, Y, Y^a , Y^c , Y^d , Y^e , Y^g , Y^h , Z, Z^a , Z^b , Z^d , Z^e , Z^g , Z^h y W, pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo amino, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo y alquilamino inferior desprotegidos o protegidos, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo alcocarbonilo inferior.

Los sustituyentes, Y^b , Y^c , Y^e y Y^h , pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo amino, carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo e hidroxilo desprotegidos o protegidos, un grupo alquilamino inferior, un grupo alcocarbonilo inferior, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo inferior, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcocarbonilo inferior y un grupo ceto.

Los sustituyentes que se han descrito anteriormente pueden estar sustituidos adicionalmente con grupos ejemplificados como sustituyentes de cada sustituyente.

Además, un grupo heterocíclico y un grupo amino cíclico como los sustituyentes anteriores de cada sustituyente también pueden estar sustituidos con grupos ceto.

Los siguientes compuestos pueden usarse preferiblemente como compuestos de la presente invención:

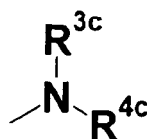
Se prefiere un compuesto en el que R^1 sea un grupo amidino desprotegido o protegido. Es más preferible un compuesto en el que R^1 sea un grupo amidino.

Se prefiere un compuesto en el que X sea un grupo alquileo inferior sin sustituir o sustituido. Es más preferible un compuesto en el que X sea un grupo alquileo inferior y es mucho más preferible un compuesto en el que X sea un grupo alquileo inferior C₂₋₄.

- 5 Se prefiere un compuesto en el que G¹ sea un átomo de oxígeno.
- Se prefiere un compuesto en el que G² sea un átomo de carbono.
- 10 Se prefiere un compuesto en el que R^a sea al lo menos un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y es más preferible un compuesto en el que R^a sea un átomo de hidrógeno.

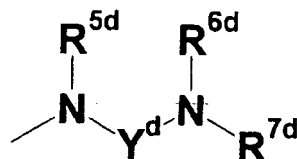
En un compuesto preferido, R² representa preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula (1), (2) o (3):

(1)

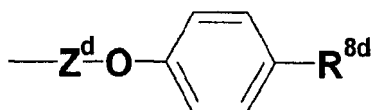


- 15 en la que R^{3c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo cicloalquilo sin sustituir o sustituido o un grupo alquenilo; y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido,

(2)

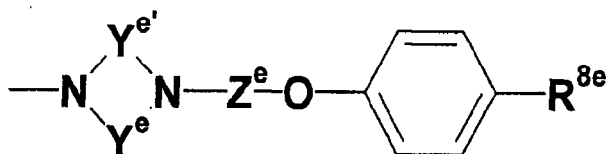


- 20 en la que Y^d representa un grupo alquileo inferior C₂₋₆ o alquenileno C₃₋₆ sin sustituir o sustituido; cada uno de R^{5d} y R^{6d}, que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; y R^{7d} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; o un grupo representado por la siguiente fórmula:

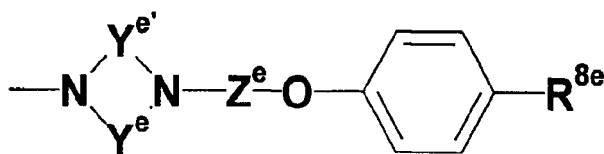


- 25 en la que Z^d representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido, R^{8d} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, o

(3)



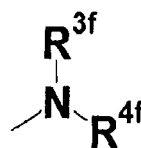
- 30 en la que cada uno de Y^e y Y^{e'}, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo inferior C₂₋₄ sin sustituir o sustituido; Z^e representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido, y R^{8e} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido. En un compuesto más preferido, R² representa más preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que cada uno de Y^e y $Y^{e'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo inferior C_{2-4} sin sustituir o sustituido; Z^e representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido, y R^{8e} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido.

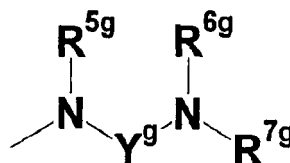
5 Además, en un compuesto preferido, R^2 representa preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula (1), (2) o (3):

(1)

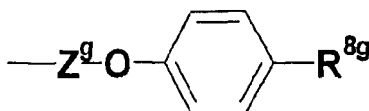


10 en la que R^{3f} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; y R^{4f} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido,

(2)

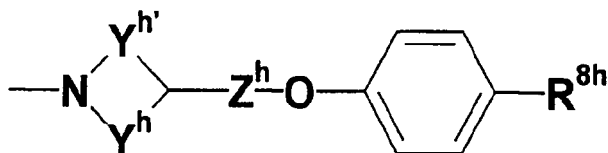


15 en la que Y^g representa un grupo alquileo inferior C_{2-6} o alquenileno C_{3-6} sin sustituir o sustituido; cada uno de R^{5g} y R^{6g} , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; y R^{7g} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; o un grupo representado por la siguiente fórmula:

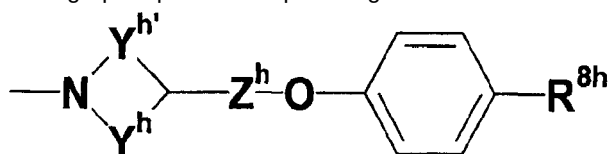


20 en la que Z^g representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido, R^{8g} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, o

(3)



25 en la que cada uno de Y^h y $Y^{h'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo inferior C_{2-4} sin sustituir o sustituido; Z^h representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido; y R^{8h} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido. Además, en un compuesto más preferido, R^2 representa más preferiblemente un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que cada uno de Y^h y $Y^{h'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo inferior C_{2-4} sin sustituir o sustituido; Z^h representa un grupo alquileo inferior o alquenileno sin sustituir o sustituido; y R^{8h} representa

Además, en un compuesto preferido, $Y^{h'}$, un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior C_{2-4} . En un compuesto más preferido, $Y^{h'}$, un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior C_{2-3} .

- 5 Además, en un compuesto preferido, Z^g , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior sin sustituir o sustituido. En un compuesto más preferido, Z^g , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior. En un compuesto mucho más preferido, Z^g , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior C_{2-4} .

- 10 Además, en un compuesto preferido, Z^h , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior sin sustituir o sustituido. En un compuesto más preferido, Z^h , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior. En un compuesto mucho más preferido, Z^h , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo alquileo inferior C_{2-4} .

- 15 Además, en un compuesto preferido, R^{8h} , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo amidino desprotegido o protegido. En un compuesto más preferido, R^{8h} , un sustituyente preferido de R^2 , es un grupo amidino.

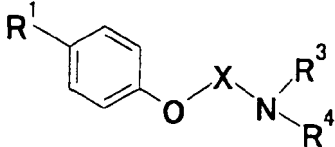
- 20 En la presente invención, los ejemplos de un grupo protector amino preferido pueden incluir un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo dialquilaminoalquilideno, un grupo aralquilideno, un grupo heterocíclico-aralquilideno que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilideno, un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno y un grupo sililo sustituido. Los ejemplos de un grupo protector amino más preferido pueden incluir un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo aralquilo y un grupo alcoxialquilo.

- 25 En la presente invención, los ejemplos de un grupo protector amidino preferido pueden incluir un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo ariltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno y un grupo sililo sustituido. Los ejemplos de un ejemplo más preferido pueden incluir un grupo acilo, un grupo aralquilo y un grupo alcoxialquilo.

- 30 Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 13 que se indican a continuación son compuestos representativos de la presente invención. En las tablas, Me representa metilo; Et representa etilo; Pr representa propilo; Bu representa butilo; Bn representa bencilo; c-Pr representa ciclopropilo; Cbz representa benciloxycarbonilo; Ac representa acetilo; Ph representa fenilo; Boc representa terc-butoxicarbonilo; y Phe representa un residuo de fenilalanina.

35

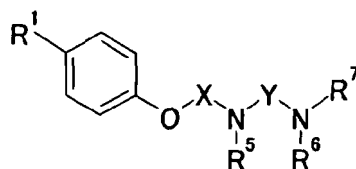
[Tabla 1]



R^1	X	R^3	R^4
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	Acetilo
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	Me
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	n-Pr
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	n-Bu
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	n-hexilo
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	Alilo
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	c-Pr
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ COOH
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ COOH
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	(CH ₂) ₃ COOH
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₄ COOH
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₅ COOH
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ OH
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Alilo	Alilo
Amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	c-Pr	c-Pr
Amidino	-CH ₂ CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₅ COOH
Amidino	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H
Amidino	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	H	H

R ¹	X	R ³	R ⁴
N'-hidroxiamidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H
N-metilamidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H
N-Cbz-amidino	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H

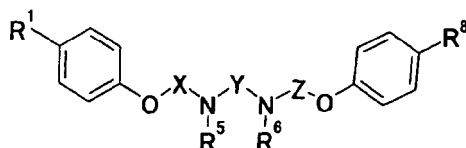
[Tabla 2]



R ¹	X	Y	R ⁵	R ⁶	R ⁷
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Acetilo
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Me
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Et
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-Pr
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-Bu
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-pentilo
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-hexilo
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Alilo
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	c-Pr
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-CH ₂ COOH
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-CH ₂ CH ₂ COOH
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₃ COOH
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₄ COOH
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₅ COOH
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Aminoetilo
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	Me	Me	H
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-hexilo
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₅ COOH
Amidino	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
Amidino	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
N'-hidroxiamidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
N-metilamidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
N-Cbz-amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H

5

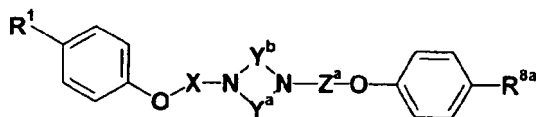
[Tabla 3]



R ¹	X	Y	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁸
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Boc	Boc	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Me	Me	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Alilo	Alilo	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	c-Pr	c-Pr	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	H	H	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₅ -	H	H	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	H	H	Amidino
Amidino	-CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H	Amidino
Amidino	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H	Amidino
Amidino	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	H	H	Amidino

R ¹	X	Y	Z	R ^b	R ⁶	R ⁸
N'-hidroxiamidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	Amidino
N-metilamidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	Amidino
N-Cbz-amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	Amidino

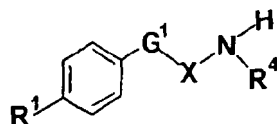
[Tabla 4]



R ¹	X	Y ^a	Y ^b	Z ^a	R ^{8a}
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₃ -	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₂ -	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₃ -	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₂ -	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₄ -	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₆ -	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	Carbonilo	-(CH ₂) ₃ -	Amidino
Amidino	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₃ -	Amidino

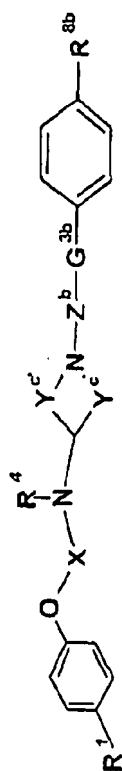
5

[Tabla 5]



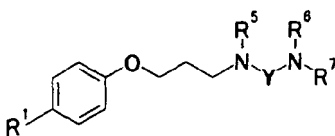
R ¹	G ¹	X	R ⁴
Amidino	O	-(CH ₂) ₂ -	H
Amidino	O	-(CH ₂) ₄ -	H
Amidino	NH	-(CH ₂) ₃ -	H
Amidino	S	-(CH ₂) ₃ -	H
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	Et
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	n-pentilo
N-Ac-amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	H
Amidino	O	-(CH ₂) ₂ -	2-(4-amidinofenoxi)etilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	3-(4-amidinofenoxi)propilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	4-(4-amidinofenoxi)butilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	5-(4-amidinofenoxi)pentilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	6-(4-amidinofenoxi)hexilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₂ -	4-(4-amidinofenoxi)butilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₄ -	4-(4-amidinofenoxi)butilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₅ -	5-(4-amidinofenoxi)pentilo
Amidino	O	-(CH ₂) ₆ -	6-(4-amidinofenoxi)hexilo
N-metilamidino	O	-(CH ₂) ₃ -	
N-Ac-amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	
N'-hidroxiamidino	O	-(CH ₂) ₃ -	
N-Cbz-amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	

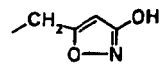
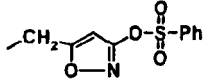
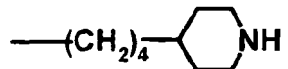
[Tabla 6]



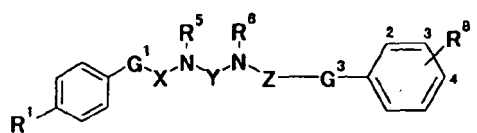
R ¹	X	Y	R ⁴	Y	c	Z	c'	G	b	R	3b	8b
Amidino	-(CH ₂) ₂ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₄ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₅ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₆ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ -		-	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₄ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₅ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₆ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₆ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₆ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₃ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	Amidino
N-metilamidino	-(CH ₂) ₃ -		CH ₃		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	N-metilamidino
N-Ac-amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	N-Ac-amidino
N'-hidroxiamidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	N'-hidroxiamidino
N-Cbz-amidino	-(CH ₂) ₃ -		H		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₂ -		-(CH ₂) ₃ -		O	N-Cbz-amidino

[Tabla 7]



R ¹	Y	R ⁵	R ⁶	R ⁷
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
N-Boc-amidino	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	Me	Me	Me
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
N-Ac-amidino	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H

[Tabla 8]

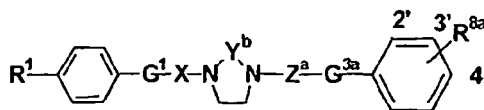


R ¹	G ¹	X	Y	Z	R ⁵	R ⁶	G ³	R ⁸
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	O	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	H	H	O	4-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	H	H	O	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	N	4-amidino
Amidino	NH	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	N	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Ac	Ac	O	4-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	3-amidino
N-metilamidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N-metilamidino (4-ilo)
N-Ac-amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N-Ac-amidino (4-ilo)
N'-hidroxiamidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N'-hidroxiamidino (4-ilo)
N-Cbz-amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N-Cbz-amidino (4-il)

[Tabla 9]

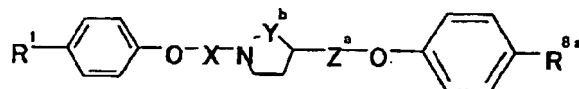
R ¹	X	R ^{7a}
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₄ -NH ₂
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₆ -NH ₂
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₆ -NHAc
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	
Amidino	-(CH ₂) ₅ -	
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	
N-metilamidino	-(CH ₂) ₃ -	
N-Ac-amidino	-(CH ₂) ₃ -	
N'-hidroxiamidino	-(CH ₂) ₃ -	
N-Cbz-amidino	-(CH ₂) ₃ -	

[Tabla 10]



R ¹	G ¹	X	Y ^b	Z ^a	G ^{3a}	R ^{8a}
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₆ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	Oxalilo	-CH ₂ CH:CHCH ₂ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₃ -	O	3'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	Carbonil	-(CH ₂) ₃ -	O	3'-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH(OBn)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(OBn)CH ₂ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₃ -	NH	4'-amidino
Amidino	NH	-(CH ₂) ₃ -	Oxalilo	-(CH ₂) ₃ -	NH	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₅ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH:CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH:CHCH ₂ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	3'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH(CO ₂ H)-	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino
Amidino	O	-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-amidino

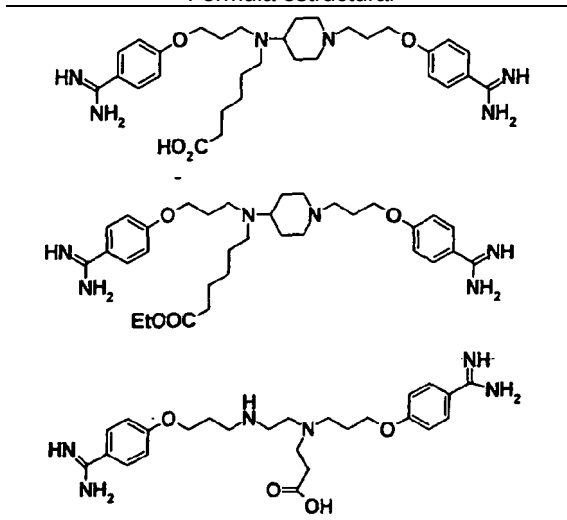
[Tabla 12]



R ¹	X	Y ^b	Z ^a	R ^{8a}
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	(CH ₂) ₃ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	4'-amidino
Amidino	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-amidino
N-metilamidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-metilamidino
N-Ac-amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-Ac-amidino
N'-hidroxiamidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N'-hidroxiamidino
N-Cbz-amidino	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-Cbz-amidino

[Tabla 13]

Fórmula estructural



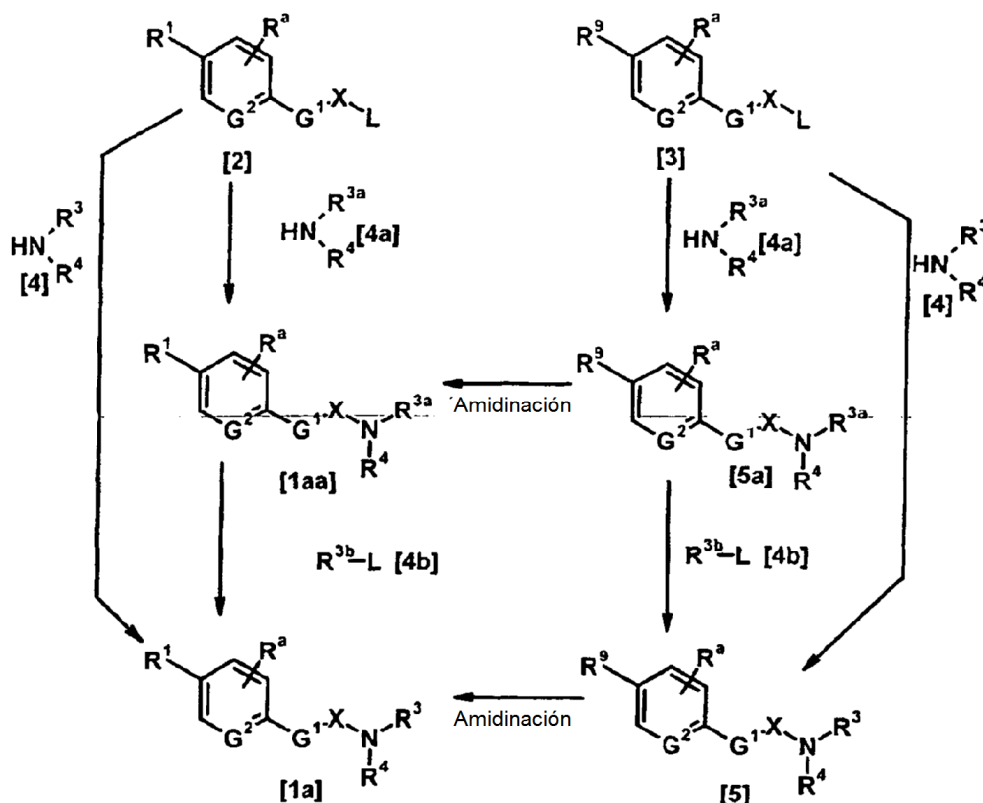
5 Cuando existe un existe isómero (por ejemplo, isómero óptico, isómero geométrico, tautómero, etc.) en el compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, estos isómeros se incluyen en la presente invención. Además, también se incluyen en la presente invención un solvato, un hidrato y diversas formas de cristales.

10 A continuación, se describirá un método para producir el compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención se produce mediante el uso combinado de métodos conocidos. Por ejemplo, puede producirse mediante los siguientes esquemas.

15 [Esquema 1]

Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula general [1a] puede producirse mediante el siguiente esquema:



en el que R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, R^{3b} representa el mismo sustituyente que para R^3 , excepto para un átomo de hidrógeno; R^9 representa un grupo ciano o un grupo amida; L representa un grupo saliente; cada uno de X, R^1 , R^3 , R^4 , R^a , G^1 y G^2 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

Los compuestos representados por las fórmulas generales [2] y [3] pueden producirse mediante un método descrito en la Publicación Internacional WO96/16947, o métodos equivalentes al mismo.

(1-a)

Los compuestos representados por las fórmulas generales [1a] y [1aa] pueden producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con los compuestos representados por las fórmulas generales [4] y [4a], respectivamente, en presencia o ausencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de una base que se usa en esta reacción según se desee pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, étoxido sódico, terc-butoxido potásico o terc-butoxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Una base de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

En esta reacción, los compuestos representados por las fórmulas generales [4] y [4a] pueden usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(1-b)

El compuesto representado por la fórmula general [1a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [1aa] con el compuesto representado por la fórmula general [4b] en presencia o ausencia de una base.

Esta reacción puede realizarse de la misma manera que la reacción que se ha descrito en el esquema 1-a.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [4b] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1aa] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(1-c)

Cada uno de los compuestos representados por las fórmulas generales [5] y [5a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con cada uno de los compuestos representados por las fórmulas generales [4], [4a] y [4b] de acuerdo con los esquemas 1-a y 1-b.

(1-d)

Los compuestos [1a] y [1aa] pueden producirse sometiendo a amidinación los compuestos [5] y [5a], respectivamente.

Cuando R⁹ es un grupo ciano, la amidinación puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos en la Publicación Internacional WO96/16947; the Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), volumen 36, págs. 1811 a 1819, 1993; the Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), volumen 64, págs. 12 a 13, 1999; y the Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), volumen 107, págs. 2.743 a 2.748, 1985, o métodos equivalentes a los mismos.

De otra manera, cuando la amidinación se realiza por medio de amidoxima o un análogo de la misma, la reacción puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos en Tetrahedron, volumen 51, págs. 12.047 a 12.068, 1995; Synthetic Communication, volumen 26, págs. 4.351 a 4.367, 1996; the Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), volumen 43, págs. 4.063 a 4.070, 2000; la misma publicación, volumen 44, págs. 1.217 a 1.230, 2001; y the Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull.), volumen 49, págs. 268 a 277, 2001, o métodos equivalentes a los mismos.

Más específicamente, la reacción puede realizarse mediante el método descrito como "esquema 2".

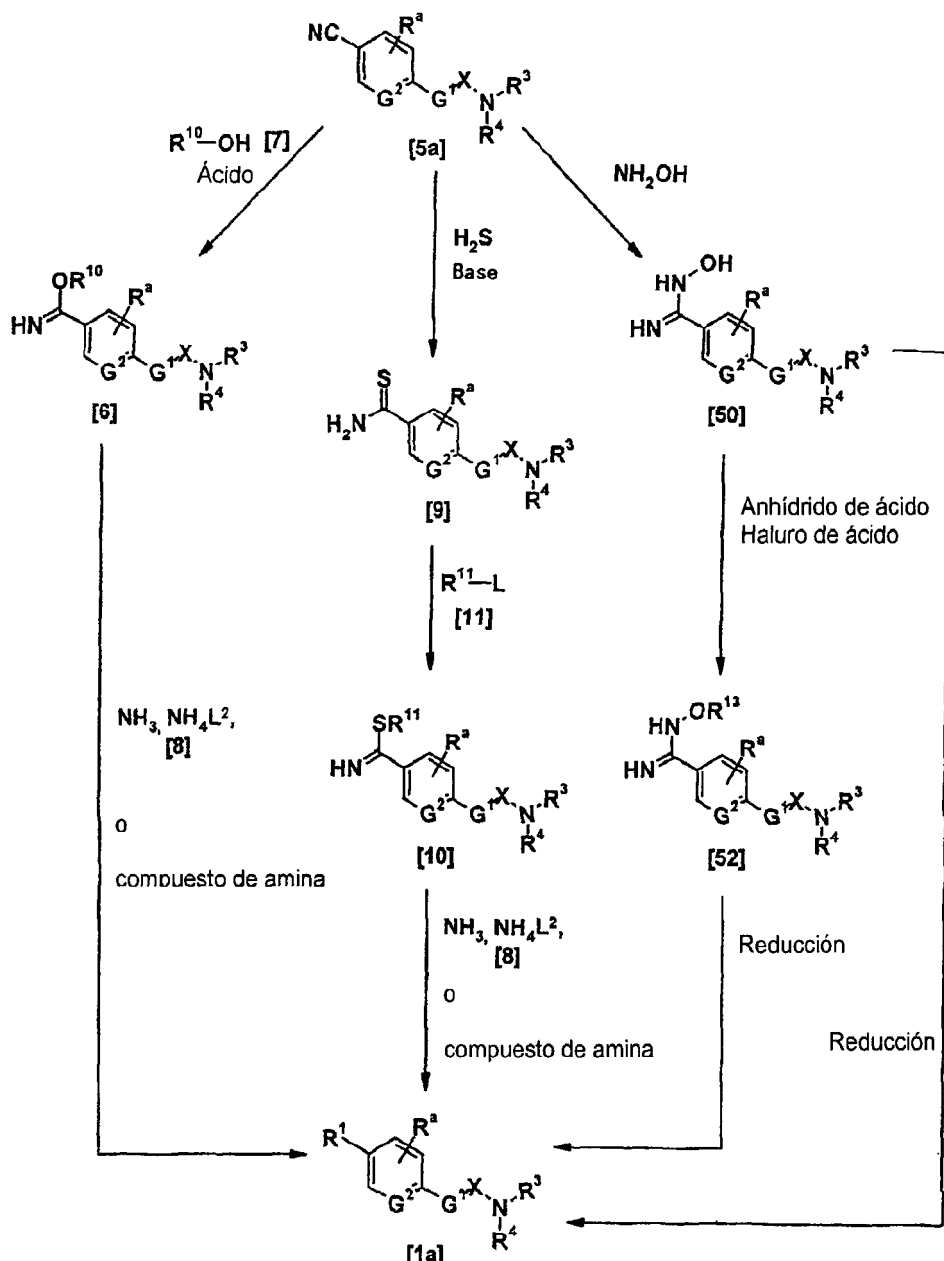
Cuando R⁹ es un grupo amida, la amidinación puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos en the Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), volumen 33, págs. 1.679 a 1.681, 1968, o métodos equivalentes a los mismos.

(1-e)

Puede producirse un compuesto a partir del cual se elimina un grupo protector amino, según sea apropiado, de los compuestos representados por las fórmulas generales [1aa] y [5a] en las que, en los compuestos representados por las fórmulas generales [1a] y [5], tanto R³, como R⁴ son grupos protectores amino, o uno de R³ y R⁴ es un grupo protector amino.

[Esquema 2]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1a], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de X, R^a, R¹, R³, R⁴, G¹, G² y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; cada uno de R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo; L² representa un átomo de halógeno o un grupo aciloxi; y R¹³ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo acilo sin sustituir o sustituido.

5

(2-a)

El compuesto representado por la fórmula general [6] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [5a] con el compuesto representado por la fórmula general [7] en presencia de ácido.

10

Como un disolvente usado en esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [7] puede usarse como el disolvente, o puede usarse cualquier otro disolvente siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol o dietilenglicol dietil éter; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; e hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

15

Los ejemplos de ácido usado en esta reacción pueden incluir cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido p-toluensulfónico y ácido metanosulfónico. El ácido puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5a] en una relación molar de 1:1 a 200:1 y preferiblemente en una relación

20

molar de 5:1 a 100:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [7] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5a] en una relación molar de 1:1 a 1.000:1 y preferiblemente en una relación molar de 10:1 a 100:1.

Esta reacción puede realizarse de -30 °C a 150 °C y preferiblemente de 10 °C a 50 °C, durante 30 minutos a 24 horas.

El compuesto representado por la fórmula general [1a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [6] con amoníaco, el compuesto representado por la fórmula general [8], o un compuesto de amina o una sal del mismo, en presencia o ausencia de una base.

Pueden usarse cualquier disolvente en esta reacción, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del compuesto representado por la fórmula general [8] pueden incluir sales de amonio, tales como cloruro de amonio, bromuro de amonio o acetato de amonio.

Los ejemplos de un compuesto de amina pueden incluir aminas alifáticas, tales como metilamina, etilamina, alilamina o metoxiamina; e hidroxilamina. Un compuesto de amina de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [6] o una sal del mismo en una relación molar de 1:1 a 100:1 y preferiblemente 1:1 a 10:1.

Esta reacción puede realizarse normalmente de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 20 °C a 120 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(2-b)

El compuesto representado por la fórmula general [9] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [5a] con sulfuro de hidrógeno en presencia de una base.

Los ejemplos de una base usada en esta reacción pueden incluir amoníaco, piridina, trietilamina y diisopropiletilamina.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y heteroaromáticos, tales como piridina. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

El sulfuro de hidrógeno y una base pueden usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5a] en una relación molar de 1:1 a 500:1 y 1:1 a 100:1, respectivamente.

Esta reacción puede realizarse normalmente de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 10 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

El compuesto representado por la fórmula general [10] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [9] con el compuesto representado por la fórmula general [11].

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y ésteres, tales como acetato de etilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

El compuesto representado por la fórmula general [11] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [9] en una relación molar de 1:1 a 100:1 y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 10:1.

Esta reacción puede realizarse normalmente de -10 °C a 150 °C y preferiblemente de 20 °C a 120 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

El compuesto representado por la fórmula general [1a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto

representado por la fórmula general [10] con amoníaco, el compuesto representado por la fórmula general [8], o un compuesto de amina o una sal del mismo, en presencia o ausencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Como en el caso que se ha descrito anteriormente, los ejemplos del compuesto representado por la fórmula general [8] pueden incluir sales de amonio, tales como cloruro de amonio, bromuro de amonio o acetato de amonio. Los ejemplos de un compuesto de amina pueden incluir aminas alifáticas, tales como metilamina, etilamina, alilamina o metoxiamina; e hidroxilamina. Un compuesto de amina de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [10] en una relación molar de 1:1 a 100:1 y preferiblemente 1:1 a 10:1.

Esta reacción puede realizarse normalmente de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 20 °C a 120 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(2-c)

El compuesto representado por la fórmula general [50] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [5a] con hidroxilamina o una sal de la misma en presencia o ausencia de una base.

Puede usarse cualquier disolvente en esta reacción, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; amidas, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; y heteroaromáticos, tales como piridina. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de una base usada en esta reacción, según se desee, pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico o terc-butóxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina.

La hidroxilamina o una sal de la misma puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [5a] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 50 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

El compuesto representado por la fórmula general [52] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [50] con un anhídrido de ácido o haluro de ácido en presencia o ausencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; ésteres, tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y nitrilos, tales como acetonitrilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un anhídrido de ácido pueden incluir anhídrido acético fórmico, anhídrido acético, anhídrido tricloroacético y anhídrido trifluoroacético. Este anhídrido de ácido puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [50] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Los ejemplos de un haluro de ácido pueden incluir cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y cloruro de trifluoroacetilo.

Los ejemplos de una base usada en esta reacción según se desee pueden incluir metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, trietilamina y piridina.

Cada uno de un anhídrido de ácido, un haluro de ácido y una base de este tipo pueden usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [50] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una

relación molar de 1:1 a 3:1.

Esta reacción puede realizarse de -20 °C a 100 °C y preferiblemente de 0 °C a 50 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

- 5 El compuesto representado por la fórmula general [1a] puede producirse sometiendo los compuestos representados por las fórmulas generales [50] y [52] a una reacción de reducción.

10 Los ejemplos de una reacción de reducción usados en el presente pueden incluir hidrogenación catalítica, reducción con metal o sales metálicas, reducción con un compuesto de hidrógeno metálico, reducción con un compuesto del complejo de hidrógeno metálico y reducción con hidrazina.

Más específicamente, cuando el compuesto representado por la fórmula general [52] se somete a hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico, un disolvente usado en este documento no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; ésteres, tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético; ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico; y nitrilos, tales como acetonitrilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

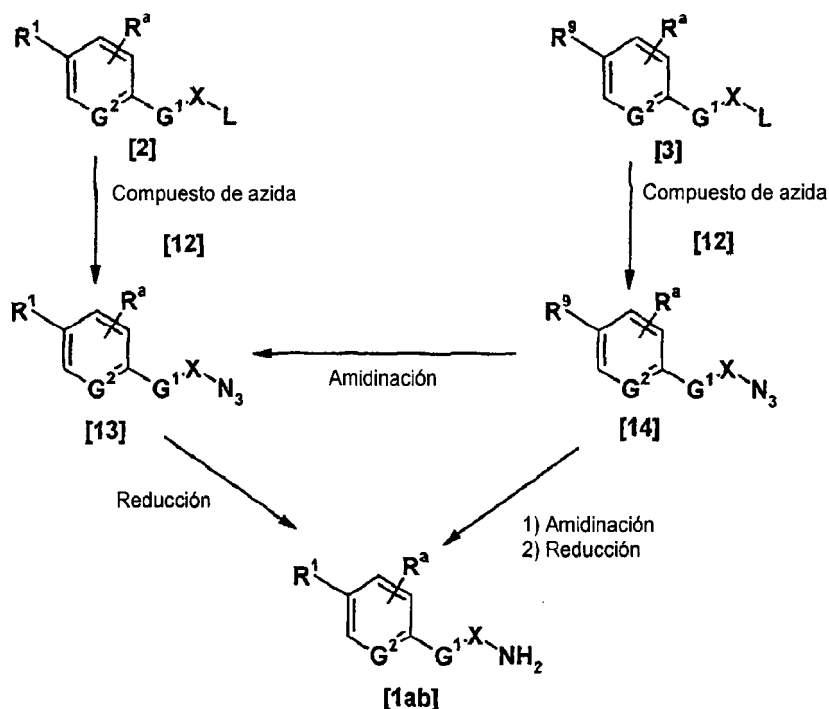
25 Los ejemplos de un catalizador metálico pueden incluir óxido de paladio, óxido de platino y paladio-carbono. Puede usarse un catalizador metálico con respecto a los compuestos representados por las fórmulas generales [50] y [52] en una relación en peso (p/p) de 0,001:1 a 1:1 y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 0,01:1 a 0,5:1.

Los ejemplos de un agente reductor pueden incluir cinc, ácido fórmico, hidrazina, así como hidrógeno. El agente reductor puede usarse con respecto a los compuestos representados por las fórmulas generales [50] y [52] en una relación molar de 1:1 a 100:1 y preferiblemente 1:1 a 10:1.

30 Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

[Esquema 3]

35 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1ab], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de X, R^a, R¹, R⁹, G¹, G² y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(3-a)

El compuesto representado por la fórmula general [13] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [12].

- 5 Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

- 15 Los ejemplos del compuesto representado por la fórmula general [12] usado en esta reacción pueden incluir azida sódica, azida de litio, azida de bario, azida de cesio y azida de trimetilsililo. El compuesto representado por la fórmula general [12] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

- 20 El compuesto representado por la fórmula general [13] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [14] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(3-b)

- 25 El compuesto representado por la fórmula general [1ab] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [13] a las reacciones de reducción conocidas enumeradas a continuación.

- 30 Los ejemplos de una reacción de reducción pueden incluir (1) hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico, (2) una reacción con trifenilfosfina y la reacción posterior de hidrólisis (Tetrahedron Letters, volumen 24, págs. 763 a 764, 1983, etc.), (3) una reacción con borohidruro sódico (Synthesis, págs. 48 a 49, 1987, etc.) y (4) una reacción con mercaptanos inorgánicos y orgánicos (Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), volumen 44, págs. 4.712 a 4.713, 1979, etc.).

- 35 Más específicamente, cuando se aplica la hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico, un disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y nitrilos, tales como acetonitrilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

- 40 Los ejemplos de un catalizador metálico pueden incluir óxido de paladio, óxido de platino y paladio-carbono. Un catalizador metálico puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [13] en una relación en peso (p/p) de 0,001:1 a 1:1 y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 0,01:1 a 0,5:1.

- 45 Los ejemplos de un agente reductor pueden incluir hidrógeno y ácido fórmico. Un agente reductor puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [13] en una relación molar de 1:1 a 100:1 y preferiblemente de 1:1 a 10:1.

- 50 Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 100 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(3-c)

- 55 El compuesto representado por la fórmula general [14] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [12] de acuerdo con el esquema 3-a.

(3-d)

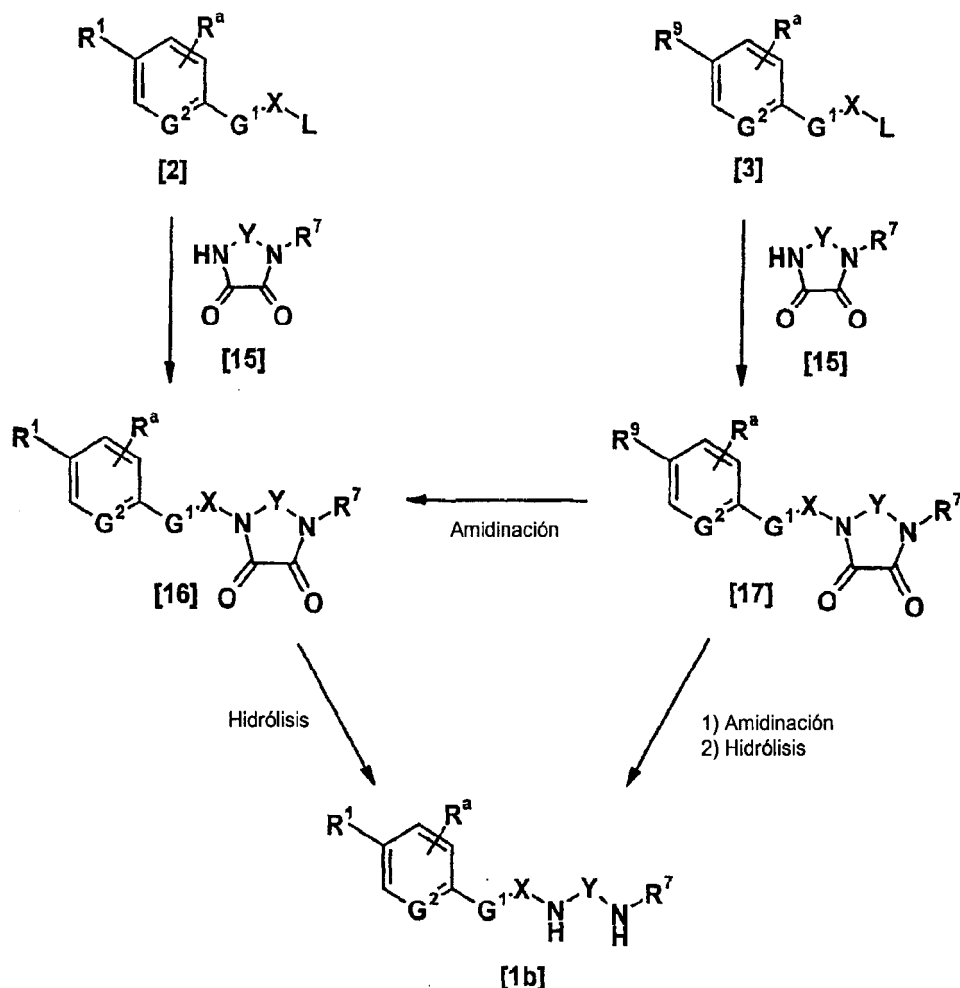
- 60 El compuesto representado por la fórmula general [1ab] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [14] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2 y después sometiendo el producto resultante a una reacción de reducción de acuerdo con el esquema 3-b.

- 65 El compuesto representado por la fórmula general [1ab] se hace reaccionar, por ejemplo, con R^{3a}-L (en la que R^{3a} representa un grupo para R³, distinto de un átomo de hidrógeno; y L representa un grupo saliente), a fin de producir otro compuesto representado por la fórmula general [1a]. Además, el compuesto representado por la fórmula general

[14] se reduce y después el producto resultante se hace reaccionar, por ejemplo, con R^{3a} -L (en la que R^{3a} representa un grupo para R^3 , distinto de un átomo de hidrógeno; y L representa un grupo saliente) seguido de amidinación, a fin de producir un compuesto de interés de la invención de la presente solicitud.

5 [Esquema 4]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1b], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



10 en el que cada uno de X, Y, R^a , R^1 , L, R^7 , R^9 , G^1 y G^2 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(4-a)

15 El compuesto representado por la fórmula general [16] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [15] en presencia o ausencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

25 Los ejemplos de una base que se usa en esta reacción según se desee pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butoxido potásico o terc-butoxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Puede usarse una base de este tipo con

respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

- 5 En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [15] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

- 10 Además, el compuesto representado por la fórmula general [16] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [17] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(4-b)

- 15 El compuesto representado por la fórmula general [1b] puede producirse mediante la hidrólisis del compuesto representado por la fórmula general [16] usando ácido o una base.

- 20 Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano, o anisol; sulfóxido de dimetilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como agua. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

- 25 Los ejemplos de un ácido usado en esta reacción pueden incluir ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. Dicho ácido puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [16] en una relación molar de 1:1 a 1.000:1 y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 100:1.

- 30 Los ejemplos de una base usada en esta reacción pueden incluir hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de bario. Una base de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [16] en una relación molar de 1:1 a 1.000:1 y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 10:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 150 °C y preferiblemente de 0 °C a 100 °C, durante 10 minutos a 24 horas.

(4-c)

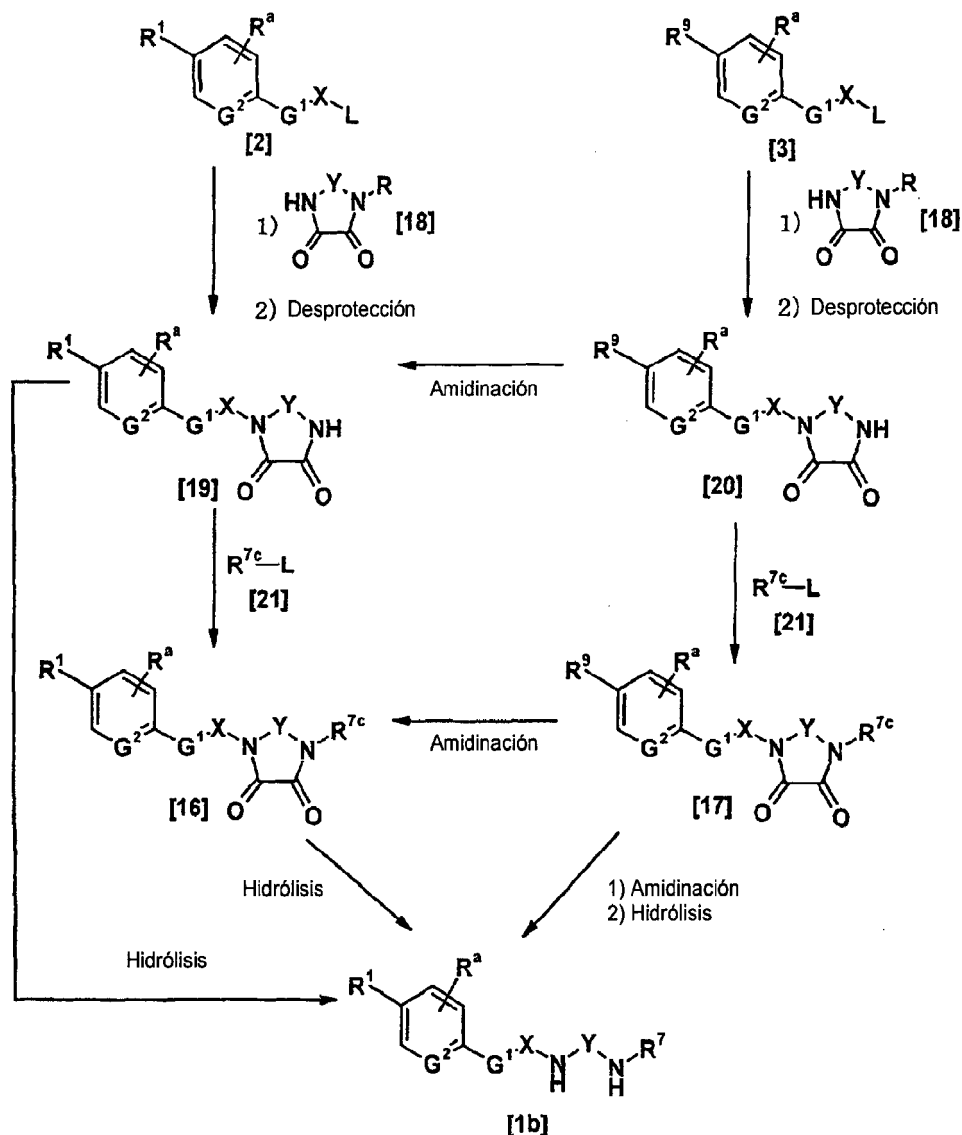
- 35 El compuesto representado por la fórmula general [17] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [15] en presencia o ausencia de una base de acuerdo con el esquema 4-a.

- 40 (4-d)

Además, el compuesto representado por la fórmula general [1b] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [17] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2 y después sometiendo el producto resultante a una reacción de hidrólisis de acuerdo con el esquema 4-b.

- 45 [Esquema 5]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1b], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que R^7 representa cualquiera de los mismos sustituyentes que R^7 , excepto para un átomo de hidrógeno; cada uno de X , Y , R^a , R^1 , R^7 , L , R^9 , G^1 y G^2 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; y R representa un grupo protector amino.

5

El compuesto representado por la fórmula general [18] puede producirse de acuerdo con el método descrito en Yakugaku Zasshi (Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, volumen 99, págs. 929 a 935, 1979) etc., o métodos equivalentes al mismo.

10 Cada uno de los compuestos representados por las fórmulas generales [19] y [20] puede producirse haciendo reaccionar cada uno de los compuestos representados por las fórmulas generales [2] y [3] con el compuesto representado por la fórmula general [18] y después desprotegiendo un grupo protector amino de acuerdo con, por ejemplo, el método descrito en la Publicación Internacional WO96/16947, o métodos equivalentes al mismo.

15 Además, el compuesto representado por la fórmula general [19] puede producirse también sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [20] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(5-a)

20 El compuesto representado por la fórmula general [16] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [19] con el compuesto representado por la fórmula general [21] en presencia o ausencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de una base usada en esta reacción según se desee pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butoxido potásico o terc-butoxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Una base de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [19] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [21] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [19] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

El compuesto representado por la fórmula general [16] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [17] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(5-b)

El compuesto representado por la fórmula general [1b] puede producirse mediante la hidrólisis del compuesto representado por la fórmula general [16] o el compuesto representado por la fórmula general [19] de acuerdo con el esquema 4-b.

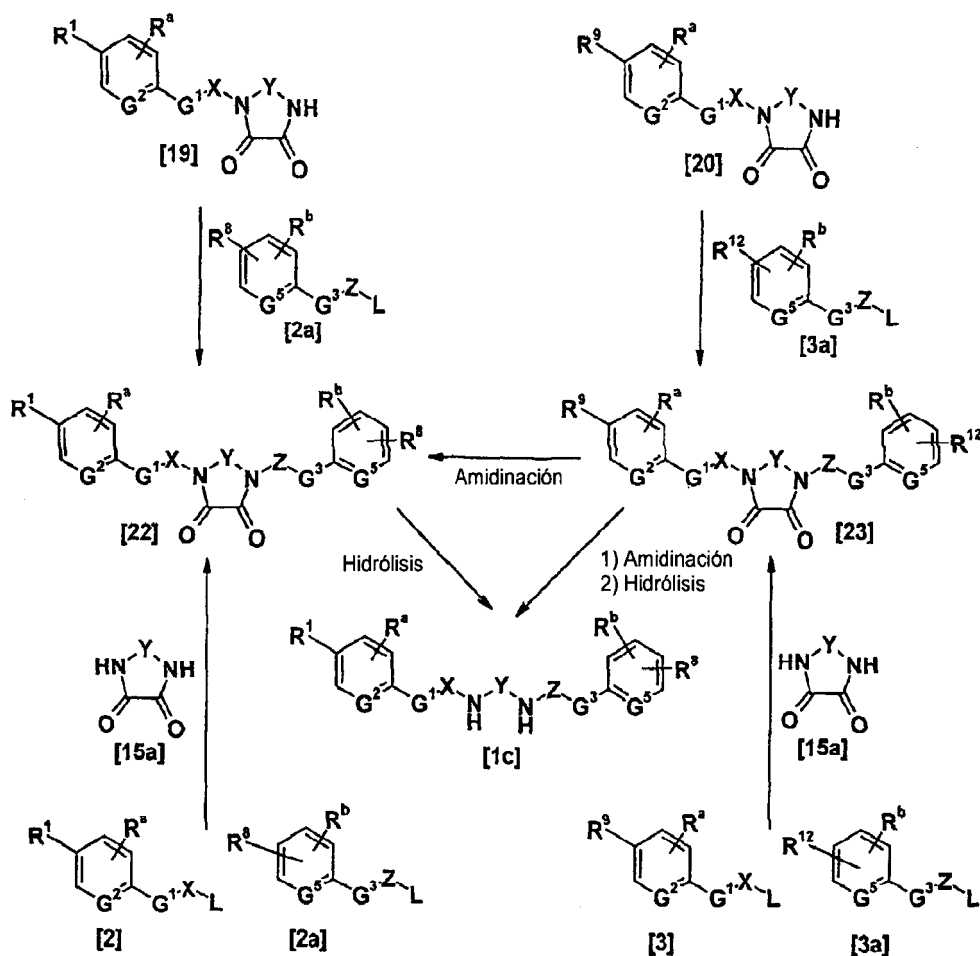
Además, el compuesto representado por la fórmula general [1b] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [17] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2 y después sometiendo el producto resultante a una reacción de hidrólisis de acuerdo con el esquema 4-b.

(5-c)

El compuesto representado por la fórmula general [17] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [20] con el compuesto representado por la fórmula general [21] en presencia o ausencia de una base de acuerdo con el esquema 5-a.

[Esquema 6]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [le], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que R^{12} representa un grupo ciano, grupo amida, o grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que se une con el sitio de unión de G^3 en su posición para o meta; y cada uno de X , Y , Z , R^a , R^b , R^1 , R^8 , R^9 , L , G^1 , G^2 , G^3 y G^5 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(6-a)

El compuesto representado por la fórmula general [22] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [19] con el compuesto representado por la fórmula general [2a], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [15a], en presencia o ausencia de una base.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de una base usada en esta reacción según se desee pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butoxido potásico o terc-butoxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Una base de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [19] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [2a] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [19] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [15a] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [2] en una relación molar de 0,5:1 o mayor.

5 Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(6-b)

10 El compuesto representado por la fórmula general [22] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [23] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(6-c)

15 El compuesto representado por la fórmula general [23] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [20] con el compuesto representado por la fórmula general [3a], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [15a], en presencia o ausencia de una base de acuerdo con el esquema 6-a.

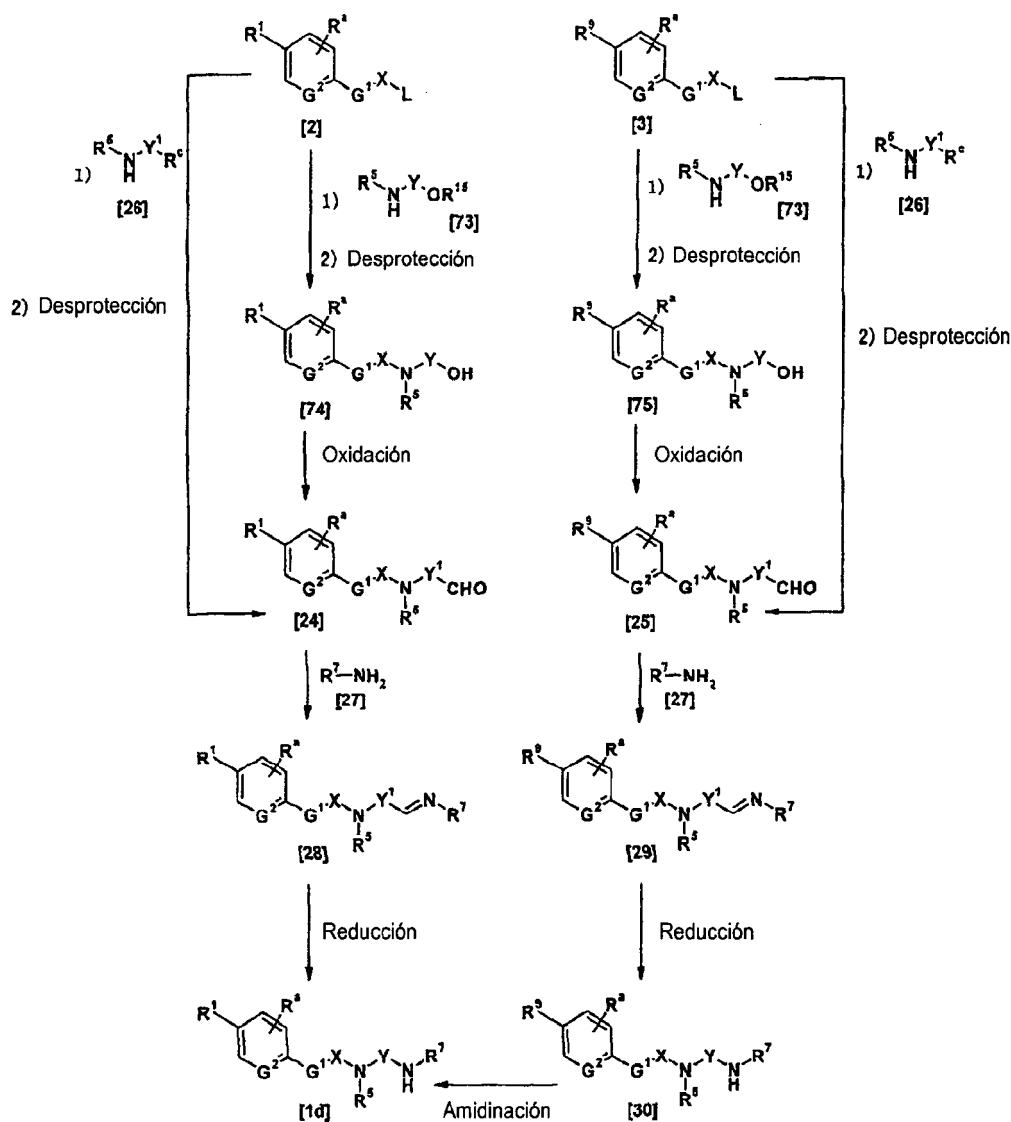
(6-d)

20 El compuesto representado por la fórmula general [1c] puede producirse mediante la hidrólisis del compuesto representado por la fórmula general [22] de acuerdo con el esquema 4-b.

25 Además, el compuesto representado por la fórmula general [1c] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [23] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2, y después sometiendo el producto resultante a una reacción de hidrólisis de acuerdo con el esquema 4-b.

[Esquema 7]

30 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1d], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R^1 , R^5 , R^7 , R^9 , R^a , X , Y , G^1 , G^2 y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; R^c representa un grupo aldehído protegido; R^{15} representa un átomo de hidrógeno o grupo protector hidroxilo; Y^1 representa un grupo alquileo inferior C_{1-5} o grupo alquenileno C_{2-5} sin sustituir o sustituido.

(7-a)

El compuesto representado por la fórmula general [24] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [26] de acuerdo con el esquema 1-a y desprotegiendo después un grupo protector aldehído.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [24] también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [73] de acuerdo con el esquema 1-a, y eliminando R^{15} , según se desee, para obtener un compuesto representado por la fórmula general [74] y después sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [74] a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula general [74] puede realizarse de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, "Yukikagaku jikken no Tebiki [3] -Gosei Hanno [1]-" ("Guide for Organic Chemistry Experiments [3], Synthetic Reaction [1]", Kagaku Dojin, págs. 1 a 5).

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano;

hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente oxidante o método de oxidación usado en esta reacción pueden incluir: ácidos crómicos, tales como el reactivo de Collins (óxido de cromo (IV)-piridina), clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC); un método para realizar la reacción por medio de sales alcoxisulfonio (oxidación de DMSO); y el reactivo de Dess-Martin descrito en Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem.), volumen 48, págs. 4.155 a 4.156, 1983.

La cantidad de uso de un agente oxidante es diferente dependiendo del tipo del agente oxidante. Por ejemplo, puede usarse un agente oxidante de este tipo con respecto al compuesto representado por la fórmula general [74] en una relación molar de 1:1 o mayor. Más preferiblemente, cuando el agente oxidante es ácido crómico, puede usarse en una cantidad mucho más grande que el compuesto representado por la fórmula general [74], y cuando el agente oxidante es distinto al ácido crómico, puede usarse con respecto al compuesto anterior en una relación molar de 1:1 a 5:1.

(7-b)

El compuesto representado por la fórmula general [28] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [24] y el compuesto representado por la fórmula general [27] a una reacción de deshidratación en presencia o ausencia de un agente de deshidratación.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, n-hexanol, ciclopentanol o ciclohexanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente de deshidratación usado en esta reacción según se desee pueden incluir sulfato de magnesio anhidro, sulfato sódico, cloruro cálcico, Zeolum y tamices moleculares. Un agente de deshidratación de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [24] en una relación en peso (p/p) de 1:1 a 50:1, y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 1:1 a 10:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [27] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [24] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(7-c)

El compuesto representado por la fórmula general [1d] también puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [28] a una reacción de reducción.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, n-hexanol, ciclopentanol o ciclohexanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; nitrilos, tales como acetonitrilo; y éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente reductor usado en esta reacción pueden incluir: hidruros metálicos, tales como borohidruro sódico de triacetoxi, hidruro de diisobutilaluminio, un compuesto de hidruro de estaño, borano, dialquilborano o hidrosilano; compuestos del complejo de hidruro de boro, tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico o borohidruro cálcico; y compuestos del complejo de hidruro de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio. La cantidad de uso de un agente reductor es diferente dependiendo del tipo del agente reductor. Por ejemplo, en el caso de un compuesto del complejo de hidruro de boro, puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [28] en una relación molar de 0,25:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Además, la hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico puede aplicarse como una reacción de reducción. Los ejemplos de un catalizador metálico usado en la misma pueden incluir óxido de paladio, óxido de

platino y paladio-carbono. Un catalizador metálico puede usarse con respecto a los compuestos representados por las fórmulas generales [28] y [29] en una relación en peso (p/p) de 0,001:1 a 1:1 y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 0,01:1 a 0,5:1.

5 Esta reacción puede realizarse de -50 °C a 120 °C y preferiblemente de 0 °C a 80 °C, durante 10 minutos a 24 horas.

(7-d)

10 El compuesto representado por la fórmula general [1d] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [24] y el compuesto representado por la fórmula general [27] a una reacción de aminación reductora sin aislar el compuesto representado por la fórmula general [28].

15 Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, n-hexanol, ciclopentanol o ciclohexanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; nitrilos, tales como acetonitrilo; y éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

20 Los ejemplos de un agente reductor usado en esta reacción pueden incluir: hidruros metálicos, tales como borohidruro sódico de triacetoxi, hidruro de diisobutilaluminio, un compuesto de hidruro de estaño, un complejo de borano y tetrahidrofurano, diborano, dialquilborano o hidrosilano; compuestos del complejo de hidruro de boro, tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico, borohidruro cálcico o borohidruro sódico de triacetoxi; y compuestos del complejo de hidruro de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio, que se describen en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), volumen 43, pág. 27 a 58, 2000. La cantidad de uso de un agente reductor es diferente dependiendo del tipo del agente reductor. Por ejemplo, en el caso de borohidruro sódico de triacetoxi, puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [24] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

30 Además, la hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico puede aplicarse como una reacción de reducción. Los ejemplos de un catalizador metálico usado en el presente pueden incluir óxido de paladio, óxido de platino y paladio-carbono. Un catalizador metálico puede usarse con respecto a los compuestos representados por las fórmulas generales [24] y [25] en una relación en peso (p/p) de 0,001:1 a 1:1 y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 0,01:1 a 0,5:1.

Esta reacción puede realizarse de -50 °C a 120 °C y preferiblemente de 0 °C a 80 °C, durante 10 minutos a 24 horas.

(7-e)

40 El compuesto representado por la fórmula general [25] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [26] de acuerdo con el esquema 1-a y desprotegiendo después un grupo protector aldehído.

45 Además, el compuesto representado por la fórmula general [25] también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [73] de acuerdo con el esquema 1-a, y eliminando R¹⁵, según se desee, para obtener un compuesto representado por la fórmula general [75] y después sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [75] a una reacción de oxidación de acuerdo con el esquema 7-a.

50 El compuesto representado por la fórmula general [29] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [25] y el compuesto representado por la fórmula general [27] a una reacción de deshidratación en presencia o ausencia de un agente de deshidratación de acuerdo con el esquema 7-b.

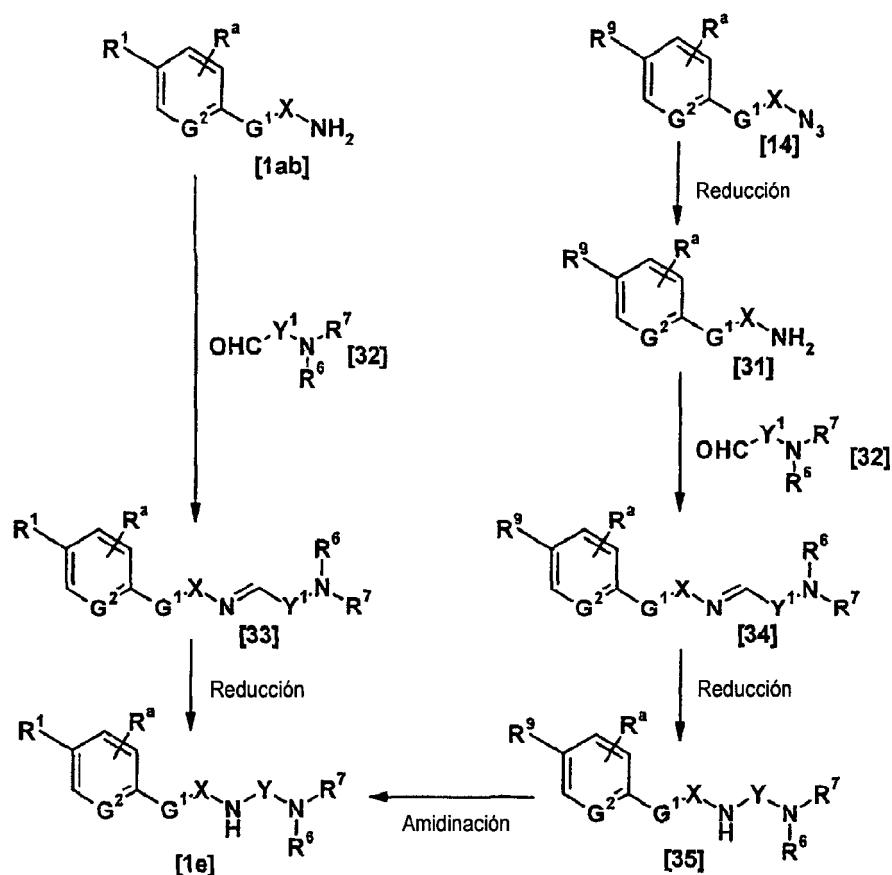
55 El compuesto representado por la fórmula general [30] puede producirse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general [29] de acuerdo con el esquema 7-c.

60 Además, el compuesto representado por la fórmula general [30] también puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [24] y el compuesto representado por la fórmula general [27] a una reacción de aminación reductora de acuerdo con el esquema 7-d.

El compuesto representado por la fórmula general [1d] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [30] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

65 [Esquema 8]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1e], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R¹, R⁶, R⁷, R⁹, R^a, X, Y, Y¹, G¹ y G² tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(8-a)

El compuesto representado por la fórmula general [33] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [1ab] y el compuesto representado por la fórmula general [32] a una reacción de deshidratación en presencia o ausencia de un agente de deshidratación.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente de deshidratación usado en esta reacción según se desee pueden incluir sulfato de magnesio anhidro, tamices moleculares, sulfato sódico, Zeolum y cloruro cálcico. Un agente de deshidratación de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1ab] en una relación en peso (p/p) de 1:1 a 50:1 y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 1:1 a 10:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [32] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1ab] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(8-b)

El compuesto representado por la fórmula general [1e] también puede producirse sometiendo el compuesto

representado por la fórmula general [33] a una reacción de reducción.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, n-hexanol, ciclopentanol o ciclohexanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; nitrilos, tales como acetonitrilo; y éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente reductor usado en esta reacción pueden incluir: hidruros metálicos, tales como hidruro de diisobutilaluminio, un compuesto de hidruro de estaño, borano, dialquilborano o hidrosilano; compuestos del complejo de hidruro de boro, tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico o borohidruro cálcico; y compuestos del complejo de hidruro de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio.

La cantidad de uso de un agente reductor es diferente dependiendo del tipo del agente reductor. Por ejemplo, en el caso de un compuesto del complejo de hidruro de boro, puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [33] en una relación molar de 0,25:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción de reducción puede realizarse de -50 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 80 °C, durante 10 minutos a 24 horas.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [1e] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [35] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(8-c)

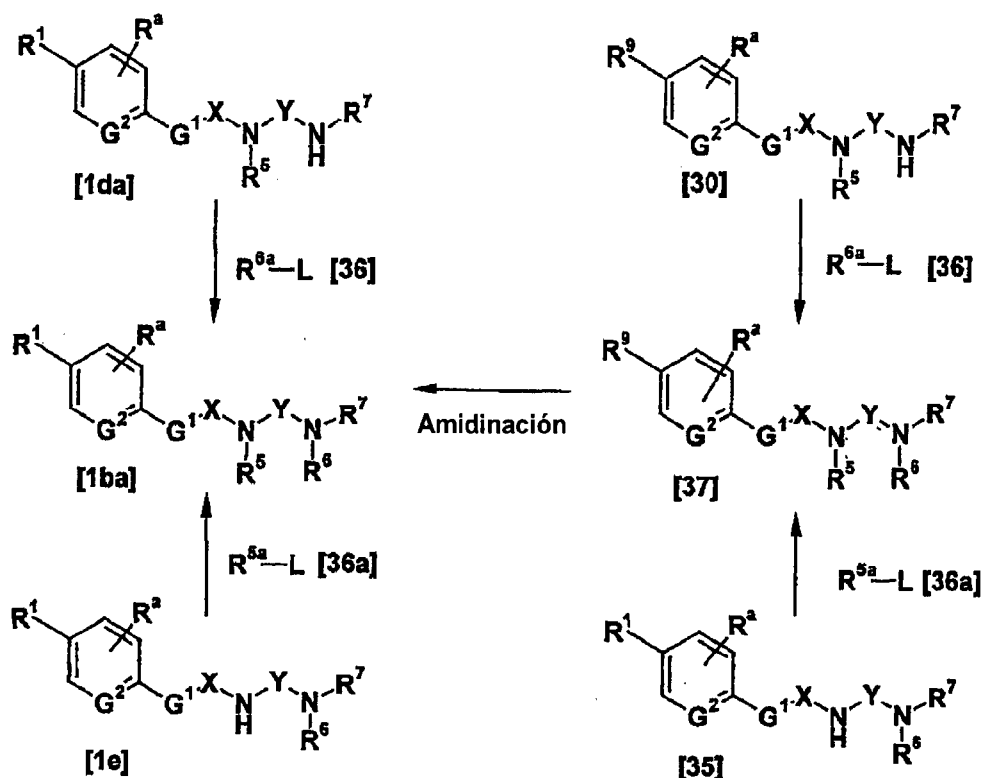
El compuesto representado por la fórmula general [31] puede producirse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general [14] de acuerdo con un método similar al esquema 3-a.

El compuesto representado por la fórmula general [34] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [31] y el compuesto representado por la fórmula general [32] a una reacción de deshidratación en presencia o ausencia de un agente de deshidratación de acuerdo con un método similar al esquema 7-b.

El compuesto representado por la fórmula general [35] puede producirse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general [34] de acuerdo con el esquema 8-a.

[Esquema 9]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1ba], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^a , X , Y , G^1 , G^2 y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; y cada uno de R^{5a} y R^{6a} representa de forma idéntica o distinta un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido.

5

(9-a)

El compuesto representado por la fórmula general [1ba] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [1da] con el compuesto representado por la fórmula general [36], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [1e] con el compuesto representado por la fórmula general [36a], en presencia o ausencia de una base.

10

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

15

20

Los ejemplos de una base usada en esta reacción según se desee pueden incluir metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butoxido potásico, terc-butoxido sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, trietilamina y piridina. Una base de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1da] o el compuesto representado por la fórmula general [1e] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

25

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [36] o el compuesto representado por la fórmula general [36a] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [1da] o el compuesto representado por la fórmula general [1e] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

30

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(9-b)

35

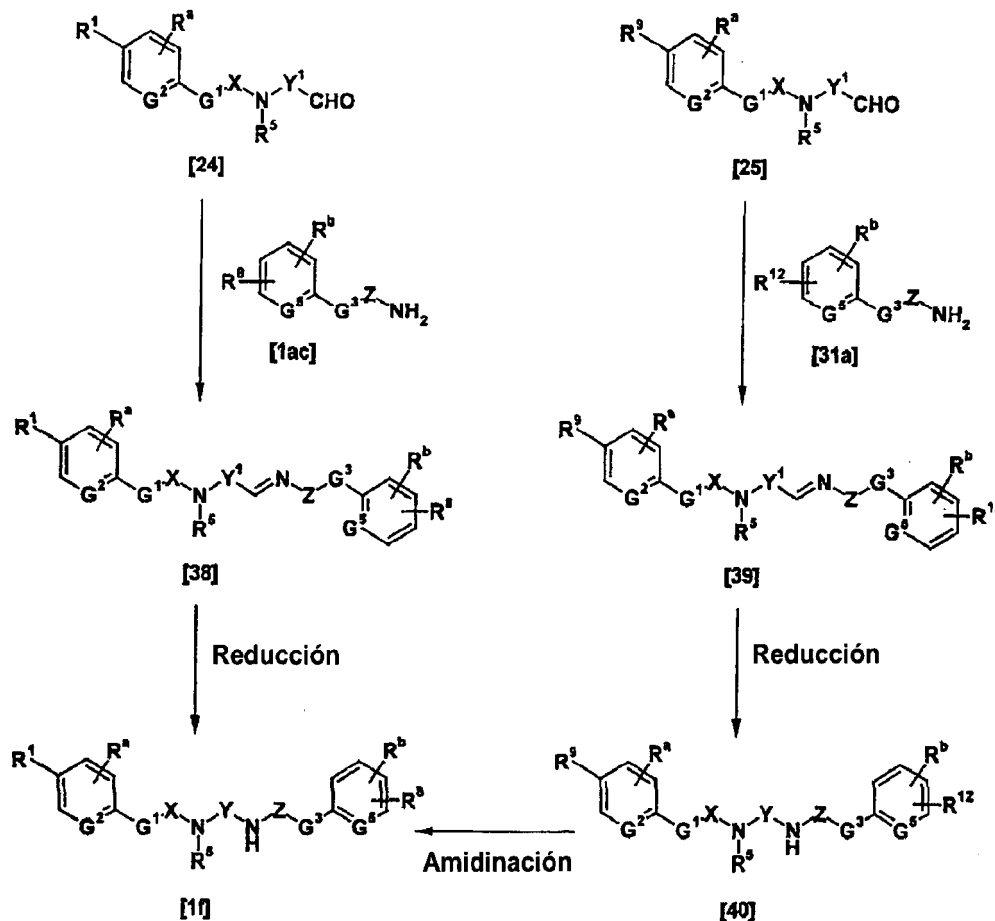
El compuesto representado por la fórmula general [37] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [30] con el compuesto representado por la fórmula general [36], o haciendo

reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [35] con el compuesto representado por la fórmula general [36a], en presencia o ausencia de una base de acuerdo con el esquema 9-a.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [1ba] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [37] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

[Esquema 10]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1f], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R^1 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^a , R^b , X , Y , Y^1 , Z , G^1 , G^2 , G^3 y G^5 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(10-a)

El compuesto representado por la fórmula general [38] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [24] y el compuesto representado por la fórmula general [1ac] a una reacción de deshidratación en presencia o ausencia de un agente de deshidratación de acuerdo con el esquema 7-b.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente de deshidratación usado en esta reacción según se desee pueden incluir sulfato de magnesio anhidro, tamices moleculares, sulfato sódico, Zeolum y cloruro cálcico. Un agente de deshidratación de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [24] en una relación en peso

(p/p) de 1:1 a 50:1 y preferiblemente en una relación en peso (p/p) de 1:1 a 10:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [1ac] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [24] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

(10-b)

El compuesto representado por la fórmula general [1f] también puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [38] a una reacción de reducción de acuerdo con el esquema 7-a.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, n-hexanol, ciclopentanol o ciclohexanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; nitrilos, tales como acetonitrilo; y éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de un agente reductor usado en esta reacción pueden incluir: hidruros metálicos, tales como borohidruro sódico de triacetoxi, hidruro de diisobutilaluminio, un compuesto de hidruro de estaño, un compuesto del complejo de borano-tetrahidrofurano, diborano, dialquilborano o hidrosilano; compuestos del complejo de hidruro de boro, tales como borohidruro sódico, borohidruro de litio, borohidruro potásico, o borohidruro cálcico; y compuestos del complejo de hidruro de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio.

La cantidad de uso de un agente reductor es diferente dependiendo del tipo del agente reductor. Por ejemplo, en el caso de un compuesto del complejo de hidruro de boro, puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [38] en una relación molar de 0,25:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción de reducción puede realizarse generalmente de -50 °C a 120 °C y preferiblemente de 0 °C a 80 °C, durante 10 minutos a 24 horas.

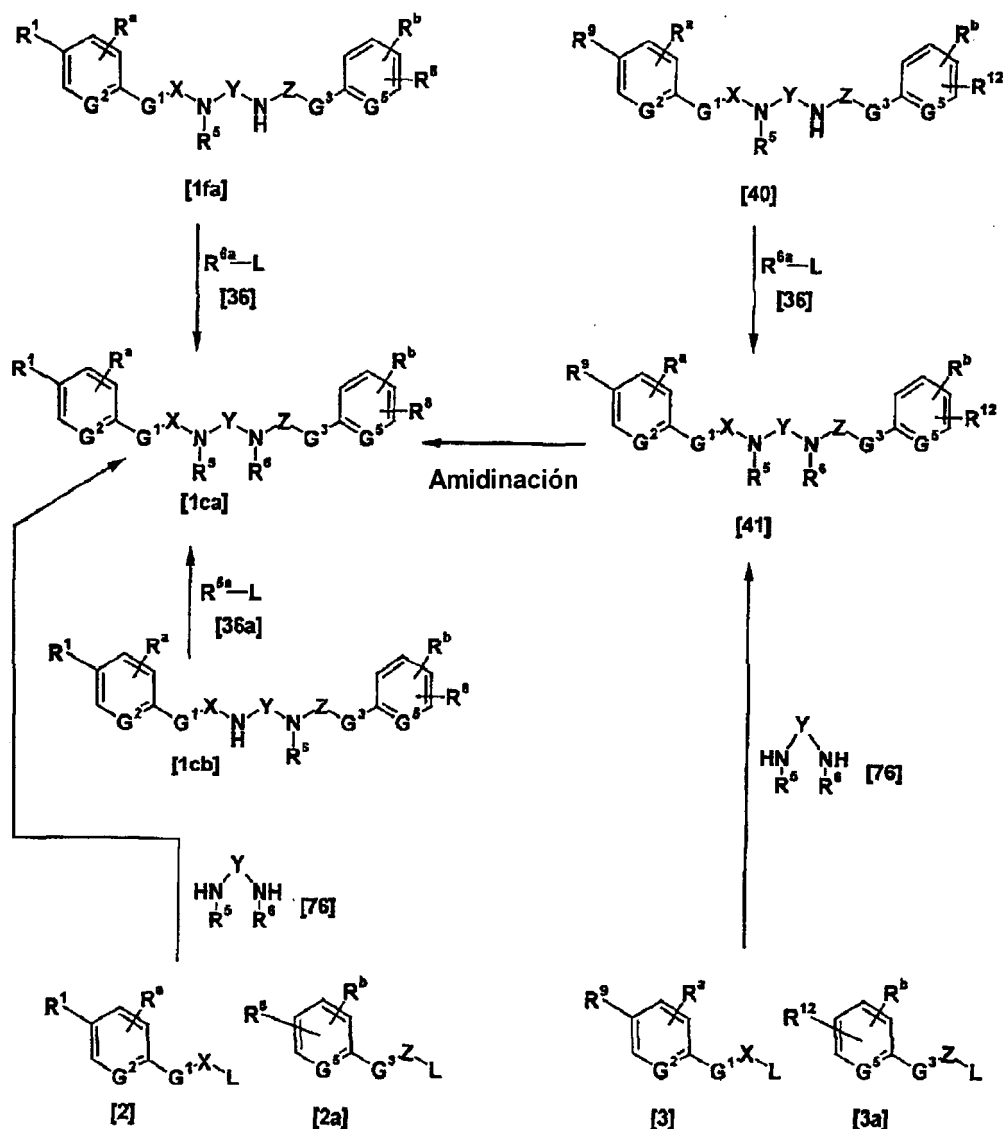
Además, el compuesto representado por la fórmula general [1f] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [40] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(10-c)

El compuesto representado por la fórmula general [39] puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general [25] y el compuesto representado por la fórmula general [31a] a una reacción de deshidratación en presencia o ausencia de un agente de deshidratación de acuerdo con el esquema 7-b.

El compuesto representado por la fórmula general [40] puede producirse reduciendo el compuesto representado por la fórmula general [39] de acuerdo con el esquema 7-c.
[Esquema 11]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1ca], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R¹, R⁵, R^{6a}, R⁶, R^{6a}, R⁸, R⁹, R¹², R^a, R^b, X, Y, Z, G¹, G², G³, G⁵ y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 (11-a)

El compuesto representado por la fórmula general [1ca] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [1fa] con el compuesto representado por la fórmula general [36], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [1cb] con el compuesto representado por la fórmula general [36a], en presencia o ausencia de una base.

10

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

15

20

Los ejemplos de una base usada en esta reacción según se desee pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butoxido potásico o terc-butoxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Una base de este tipo puede usarse con

respecto a los compuestos representados por las fórmulas generales [1fa] y [1cb] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

5 En esta reacción, los compuestos representados por las fórmulas generales [36] y [36a] pueden usarse con respecto a los compuestos representados por las fórmulas generales [1fa] y [1cb] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1, respectivamente.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

10 Además, el compuesto representado por la fórmula general [1ca] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] o [2a] con el compuesto representado por la fórmula general [76] de acuerdo con el esquema 6-a.

15 Además, el compuesto representado por la fórmula general [1ca] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [41] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

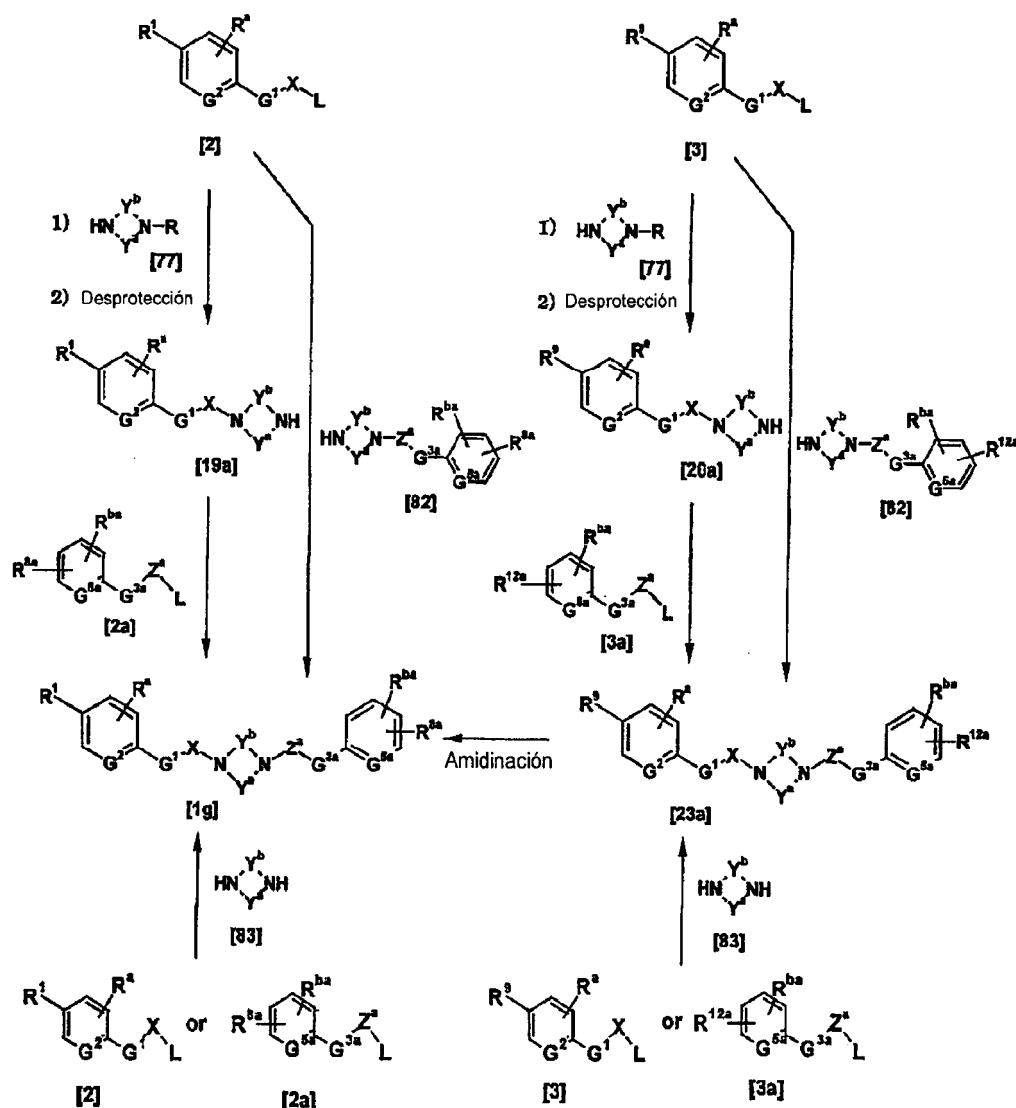
(11-b)

20 El compuesto representado por la fórmula general [41] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [40] con el compuesto representado por la fórmula general [36] de acuerdo con el esquema 11-a en presencia o ausencia de una base.

25 Además, el compuesto representado por la fórmula general [41] también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] o [3a] con el compuesto representado por la fórmula general [76] de acuerdo con el esquema 6-a.

[Esquema 12]

30 Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1g], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que R^{12a} representa un grupo ciano, grupo amida, o grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido; y cada uno de R, R¹, R^{8a}, R⁹, R^{9a}, R^{6a}, X, Y^a, Y^b, Z^a, G¹, G², G^{3a}, G^{5a} y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

Los compuestos representados por las fórmulas generales [19a] y [20a] pueden producirse haciendo reaccionar los compuestos representados por las fórmulas generales [2] y [3] con el compuesto representado por la fórmula general [77], respectivamente, de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, la Publicación Internacional WO96/16947, o un método equivalente al mismo y después retirando grupos protectores amino secundarios de acuerdo con métodos convencionales.

(12-a)

El compuesto representado por la fórmula general [1g] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [19a] con el compuesto representado por la fórmula general [2a], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [82], de acuerdo con el esquema 6-a.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [1g] también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] o [2a] con el compuesto representado por la fórmula general [83] de acuerdo con el esquema 6-a.

(12-b)

El compuesto representado por la fórmula general [23a] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [20a] con el compuesto representado por la fórmula general [3a], o haciendo

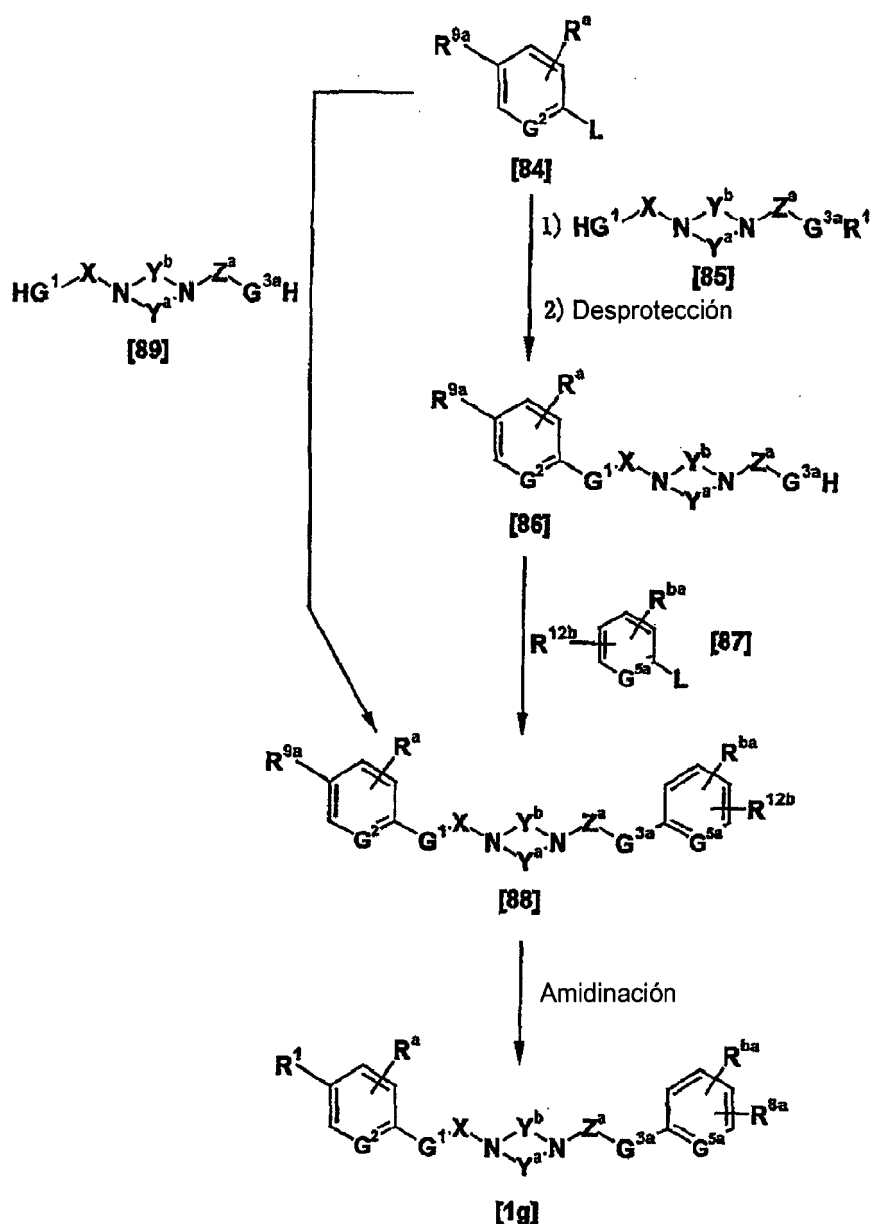
reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [82], de acuerdo con el esquema 6-a.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [23a] también puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] o [3a] con el compuesto representado por la fórmula general [83] de acuerdo con el esquema 6-a.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [1g] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [23a] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

[Esquema 13]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1g], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R^1 , R^{8a} , R^a , R^{ba} , X , Y^a , Y^b , Z^a , G^1 , G^2 , G^{3a} , G^{5a} y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; y cada uno de R^{9a} y R^{12b} representa un grupo ciano; y R^1 representa un grupo protector de un grupo amino, hidroxilo o tiol.

El compuesto representado por la fórmula general [86] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [84] con el compuesto representado por la fórmula general [85] en presencia o ausencia de una base y retirando después un grupo protector.

Un disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte a la reacción. Los ejemplos de un disolvente pueden incluir: alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dietilenglicol dietil éter o etilenglicol monometil éter; nitrilos, tales como acetonitrilo; cetonas, tales como acetona o 2-butanona; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos disolventes pueden usarse en combinación.

Los ejemplos de una base usada en esta reacción según se desee pueden incluir: alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico o terc-butóxido sódico; bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico; y bases orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Una base de este tipo puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [85] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 3:1.

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [84] puede usarse con respecto a los compuestos representados por la fórmula general [85] en una relación molar de 1:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 1:1 a 5:1.

Esta reacción puede realizarse de 0 °C a 200 °C y preferiblemente de 0 °C a 150 °C, durante 1 minuto a 24 horas.

Además, un grupo protector de un grupo amino, hidroxilo o tiol representado por R' puede retirarse mediante métodos conocidos.

El compuesto representado por la fórmula general [88] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [86] con el compuesto representado por la fórmula general [87], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [84] con el compuesto representado por la fórmula general [89], de acuerdo con el esquema 13-a.

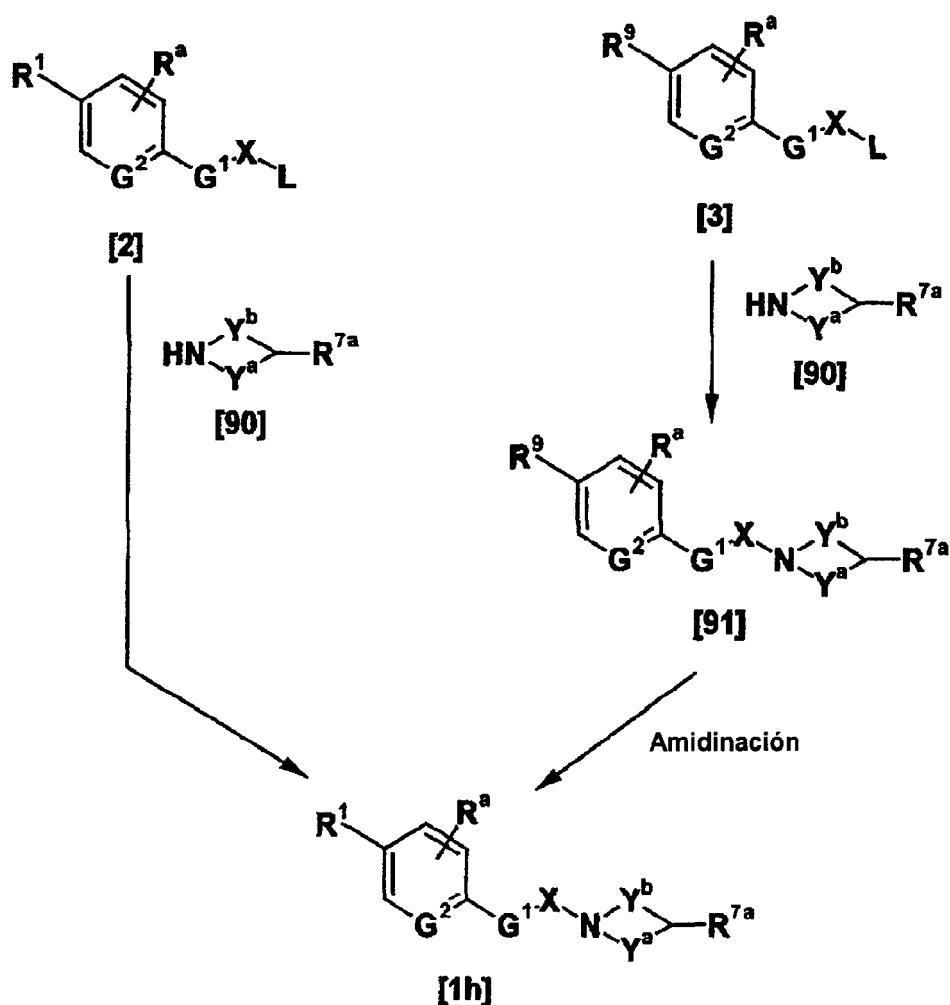
En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula general [84] puede usarse con respecto al compuesto representado por la fórmula general [89] en una relación molar de 2:1 o mayor y preferiblemente en una relación molar de 2:1 a 5:1.

(13-c)

El compuesto representado por la fórmula general [1g] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [88] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

[Esquema 14]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1h], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que cada uno de R^1 , R^{7a} , R^9 , R^a , X , Y^a , Y^b , G^1 , G^2 y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

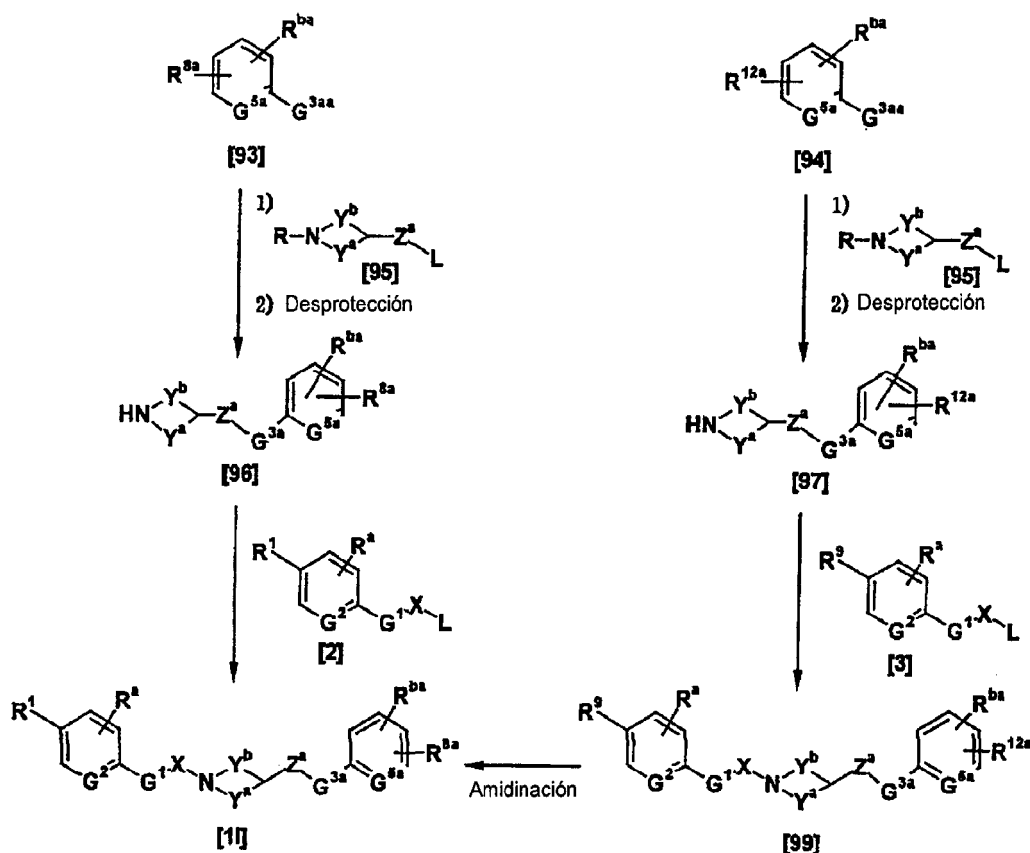
- 5 El compuesto representado por la fórmula general [1h] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [90] de acuerdo con el esquema 1-a.

- 10 Además, el compuesto representado por la fórmula general [1h] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general, [91] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

El compuesto representado por la fórmula general [91] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [90] de acuerdo con el esquema 1-a.

- 15 [Esquema 15]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1i], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que G^{3aa} representa un grupo hidroxilo, grupo amino, o grupo tiol; y cada uno de R , R^1 , R^{8a} , R^9 , R^{12a} , R^a , R^{ba} , X , Y^a , Y^b , Z^a , G^1 , G^2 , G^{3a} , G^{5a} y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 (15-a)

El compuesto representado por la fórmula general [96] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [93] con el compuesto representado por la fórmula general [95] de acuerdo con el esquema 1-1 y retirando después un grupo secundario de protección de amina de acuerdo con métodos conocidos.

10

Los ejemplos del compuesto representado por la fórmula general [95] pueden incluir: 1-terc-butoxicarbonil-4-(yodometil)piperidina, 1-terc-butoxicarbonil-4-(yodoetil)piperidina y 1-bencil-4-(2-cloroetil)piperidina, que se describen en Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), volumen 44, págs. 2.707 a 2.717, 2001; bromuro de 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]butilo y bromuro de 3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propilo, que se describen en la misma publicación que se ha mencionado anteriormente, volumen 37, pág. 2.537 a 2.551, 1994; 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metanosulfoniloximetilpirrolidina y 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(metanosulfoniloxi)pirrolidina, que se describen en la misma publicación que se ha mencionado anteriormente, volumen 42, págs. 677 a 690, 1999; y mesilato de 1-terc-butoxicarbonil-4-(hidroximetil)piperidina descrito en la Patente de los Estados Unidos N° 9311623.

20

(15-b)

El compuesto representado por la fórmula general [97] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [94] con el compuesto representado por la fórmula general [95] de acuerdo con el esquema 1-1 y después retirando un grupo protector de amina secundaria.

25

El compuesto representado por la fórmula general [99] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [97] con el compuesto representado por la fórmula general [3] de acuerdo con el esquema 1-a.

30

(15-c)

El compuesto representado por la fórmula general [1] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [96] con el compuesto representado por la fórmula general [2] de acuerdo con el

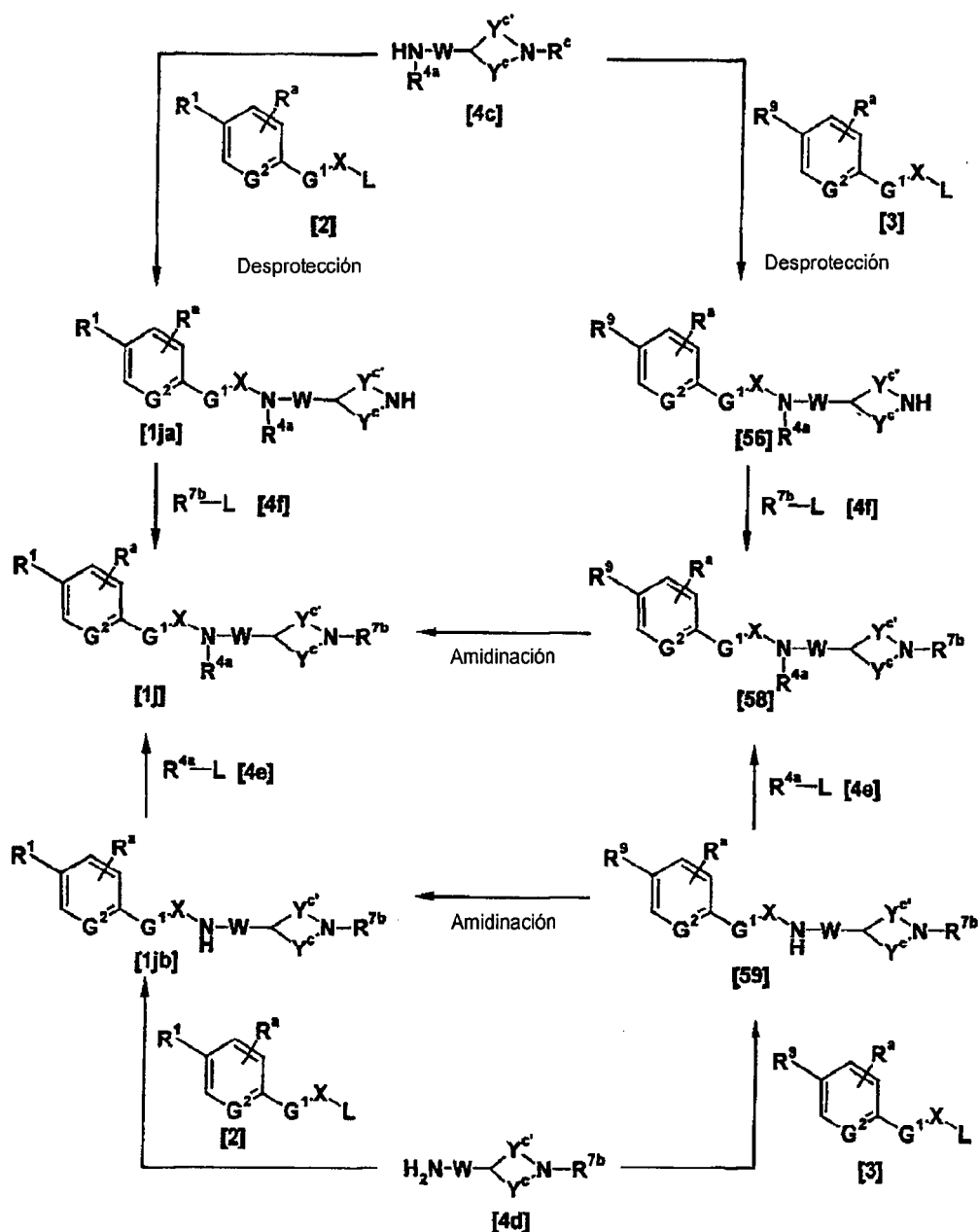
esquema 1-a.

Además, el compuesto representado por la fórmula general [1i] también puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [99] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

5

[Esquema 16]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



10

en el que cada uno de R^a , R^1 , R^7 , R^9 , X , G^1 , G^2 , Y^c , $Y^{c'}$, L y W tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente; R^c representa un grupo protector amino; y R^{4a} representa un grupo protector amino que es distinto a R^c , o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido.

15

(16-a)

El compuesto representado por la fórmula general [1ja] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [4c] en presencia o ausencia de una base y después sometiendo el producto de reacción a una reacción de desprotección para un

grupo protector amino.

El compuesto representado por la fórmula general [1jb] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [4d] en presencia o ausencia de una base.

Estas reacciones pueden realizarse de acuerdo con el esquema 1-a.

Los ejemplos del compuesto representado por la fórmula general [4c] pueden incluir: 4-amino-1-bencil piperidina, 3-amino-1-bencilpirrolidina, 2-(aminometil)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina y 3-amino-1-bencil piperidina [Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), volumen 23, págs. 848 a 851, 1980]; 4-(aminometil)-1-bencilpiperidina [la misma publicación antes mencionada, volumen 37, páginas 2,721 a 2,734, 1994]; 4-(2-aminoetil)-1-bencilpiperidina y 2-(aminometil)-1-bencilpiperidina [la misma publicación que se ha mencionado anteriormente, volumen 33, págs. 1.880 a 1.887, 1990]; 3-(aminometil)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina [la misma publicación que se ha mencionado anteriormente, volumen 42, págs. 677 a 690, 1999]; 3-amino-1-bencilhomopiperidina [la misma publicación que se ha mencionado anteriormente, volumen 39, págs. 4.704 a 4.716, 1996]; y 4-amino-1-bencilhomopiperidina [la misma publicación que se ha mencionado anteriormente, volumen 44, págs. 1.380 a 1.395, 2001].

(16-b)

El compuesto representado por la fórmula general [1j] puede producirse haciendo reaccionar los compuestos representados por las fórmulas generales [1ja] y [1jb] con los compuestos representados por las fórmulas generales [4f] y [4e], respectivamente, en presencia o ausencia de una base.

Estas reacciones pueden realizarse de acuerdo con el esquema 1-a.

(16-c)

El compuesto representado por la fórmula general [58] puede producirse haciendo reaccionar los compuestos representados por las fórmulas generales [56] y [59] con los compuestos representados por las fórmulas generales [4f] y [4e], respectivamente, en presencia o ausencia de una base. Los compuestos representados por las fórmulas generales [56] y [59] pueden producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con los compuestos representados por las fórmulas generales [4c] y [4d], respectivamente.

Estas reacciones pueden realizarse de acuerdo con el esquema 1-a.

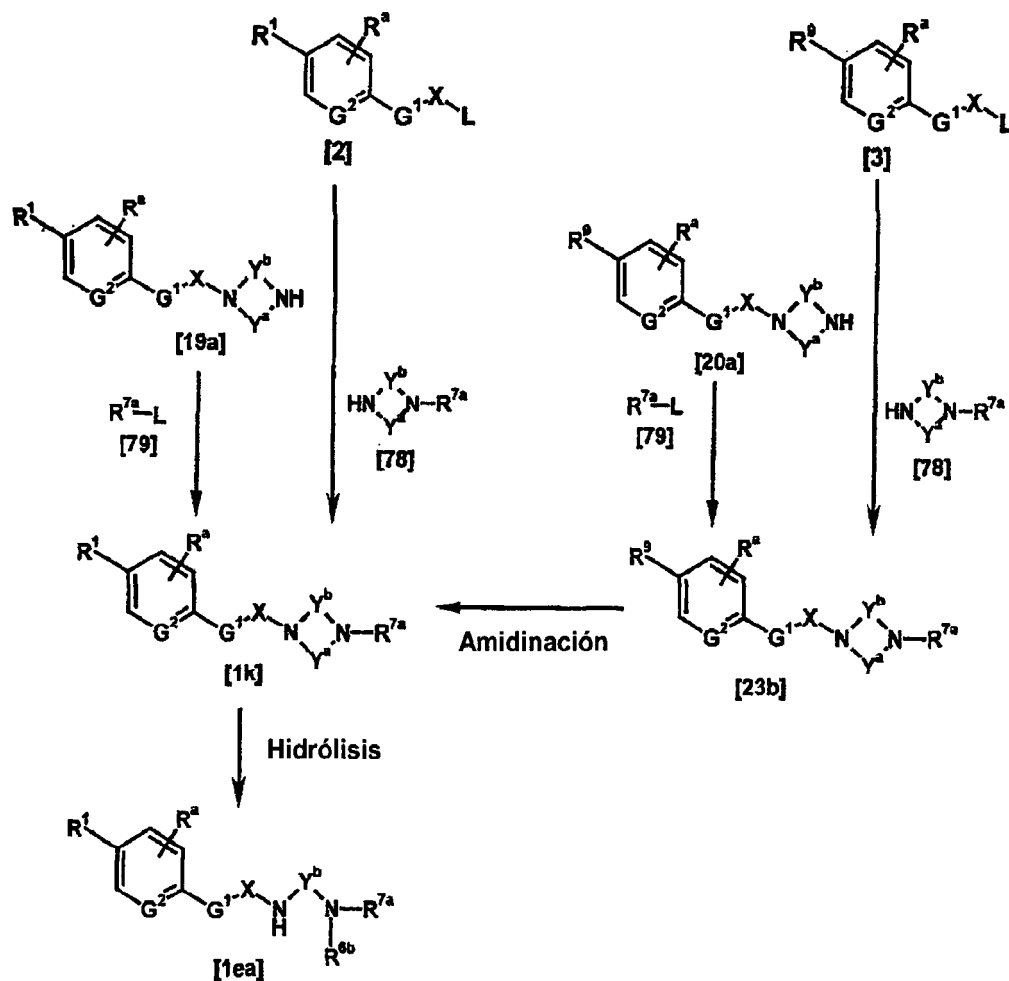
(16-d)

Los compuestos representados por las fórmulas generales [1j] y [1jb] pueden producirse sometiendo a amidinación los compuestos representados por las fórmulas generales [58] y [59], respectivamente.

La amidinación puede realizarse de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

[Esquema 17]

Puede producirse un compuesto representado por la fórmula general [1k], por ejemplo, mediante el siguiente esquema:



en el que R^{6b} representa un grupo alquilo sin sustituir o sustituido; y cada uno de R^1 , R^{7a} , R^9 , R^a , X , Y^a , Y^b , G^1 , G^2 y L tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 (17-a)

El compuesto representado por la fórmula general [1k] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [19a] con el compuesto representado por la fórmula general [79], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [2] con el compuesto representado por la fórmula general [78], de acuerdo con el esquema 6-a.

(17-b)

El compuesto representado por la fórmula general [23b] puede producirse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [20a] con el compuesto representado por la fórmula general [79], o haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general [3] con el compuesto representado por la fórmula general [78], de acuerdo con el esquema 6-a.

El compuesto representado por la fórmula general [1k] puede producirse sometiendo a amidinación el compuesto representado por la fórmula general [23b] de acuerdo con el esquema 1-b o el esquema 2.

(17-c)

El compuesto representado por la fórmula general [1ea] puede producirse mediante la hidrólisis del compuesto representado por la fórmula general [1k] de acuerdo con el esquema 4-a.

Pueden usarse las sales del compuesto descrito en los esquemas anteriores 1 a 17. Los ejemplos de estas sales son los mismos que se describen en el compuesto representado por la fórmula general [1].

Los compuestos intermedios de los productos obtenidos por los esquemas que se ha descrito anteriormente 1 a 17

pueden usarse también en las reacciones posteriores sin aislarse.

Entre los compuestos obtenidos por los esquemas que se ha descrito anteriormente 1 a 17, con respecto a aquellos que tienen un grupo funcional como un grupo amino, grupo amino cíclico, grupo hidroxilo, grupo aldehído o grupo carboxilo, sus grupos funcionales pueden protegerse previamente con grupos de protección comunes, según sea necesario, y estos grupos de protección pueden retirarse mediante métodos conocidos después de la terminación de la reacción.

El compuesto obtenido de esta manera representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo se somete a reacciones conocidas, tales como condensación, adición, oxidación, reducción, rearreglo, sustitución, halogenación, deshidratación o hidrólisis, o estas reacciones se aplican combinadas en forma adecuada, de manera que el compuesto anterior o una sal del mismo pueda inducirse a otro compuesto representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo.

Además, en un caso en el que existe un isómero (por ejemplo, isómero óptico, isómero geométrico, tautómero, etc.) en los compuestos obtenidos por los esquemas anteriores, también pueden usarse estos isómeros. Además, también pueden usarse un solvato, un hidrato y varias formas de cristales.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como un producto farmacéutico, generalmente, los adyuvantes farmacéuticos que se usan en alguna preparación farmacéutica, tales como un excipiente, vehículo o diluyente pueden mezclarse en forma adecuada con el compuesto. De acuerdo con métodos convencionales, el producto farmacéutico producido de esta manera puede administrarse por vía oral o parenteral en forma de un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, gránulo, píldora, suspensión, emulsión, líquido, preparación en polvo, supositorio, solución oftálmica, solución nasal, solución ótica, yeso, ungüento o inyección. Además, el método de administración, la dosis y el número de administración puede seleccionarse, según sea adecuado, dependiendo de la edad, el peso corporal y síntomas de los pacientes. En general, para un adulto, puede administrarse una cantidad de 0,01 a 1.000 mg/kg por vía oral o parenteral (por ejemplo, una inyección, gota, administración rectal, etc.) al día, una vez o varias veces en forma dividida.

A continuación, se explicarán las acciones farmacológicas de compuestos representativos de la presente invención.

Ejemplo de ensayo 1 Acción antifúngica

Se midió la concentración inhibidora de crecimiento al 50 % (CI₅₀) de acuerdo con el método de dilución de microcaldo, usando, como referencia, el método de ensayo de sensibilidad de agente antifúngico propuesto por el subcomité para el ensayo de sensibilidad de agente antifúngico, la Sociedad Japonesa de Micología Médica (Japanese Journal of Medical Mycology, vol. 36, N° 1, pág. 62 a 64, 1995). Se usó medio de aminoácidos sintético, fúngico (SAAMF, fabricado por Nippon Bio-Supp. Center) como medio para medición de sensibilidad. Se cultivó *Candida albicans* TIMM 1623 a 30 °C durante una noche en un medio de placa de agar Sabouraud (Eiken Chemical Co., Ltd.) y el cultivo obtenido se suspendió en una solución salina fisiológica esterilizada. A continuación, la suspensión se diluyó con un medio de medición de modo que el número de células llegó a 1×10^4 células/ml produciendo de este modo una solución de organismo de inóculo. Se añadieron 175 µl de un medio, 5 µl de un agente de ensayo (un agente diluido en disolvente en un pocillo de control de crecimiento) y 20 µl de la solución de organismo de inóculo a una microplaca de 96 pocillos (fondo plano, fabricada por Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) y la mezcla se agitó con un mezclador. A continuación, usando un lector de pocillos SME3400 (Scinics Co., Ltd.), se midió una turbidez inicial a una longitud de onda de 630 nm. La mezcla anterior se cultivó a 35 °C y 36 horas después se midió una turbidez final de la misma manera. Para una línea de agente diluido, los valores se obtuvieron restando las turbideces iniciales de las turbideces finales. Para una línea de control de crecimiento también, los valores se obtuvieron restando las turbideces iniciales de las turbideces finales. CI₅₀ se definió como la menor concentración de agente entre las concentraciones de agente de ensayo que tenía una turbidez igual o menor que el valor del 50 % (valor calculado de CI₅₀) de un valor obtenido restando la turbidez inicial de un control de crecimiento de la turbidez final del mismo. Los resultados con respecto al valor de CI₅₀ para cada cepa celular se muestran en la Tabla 14.

[Tabla 14]

Nº de ejemplo	CI ₅₀ µg/ml	Nº de ejemplo	CI ₅₀ µg/ml
2	2	25	0,0156
3-2	0,5	26	0,0625
5	0,25	27	0,0313
7	0,5	32	0,0313
9-2	0,5	40-2	0,0039
10	1	42	0,0156

19	0,125	43	0,0313
20	0,125	55	0,0156
21	0,25	56	0,0039
22	2	57	0,0313
23	2	58	0,0313
24	0,0078	74	0,125

Ejemplo de ensayo 2 Efecto terapéutico de *Candida albicans* en infección sistémica de ratón

Se cultivó *Candida albicans* TIMM 1623 a 30 °C durante una noche en un medio de placa de agar Sabouraud (Eiken Chemical Co., Ltd.) y el cultivo obtenido se suspendió en una solución salina fisiológica esterilizada. De este modo, se preparó una solución fúngica para infección, que tenía una concentración de 1×10^7 células/ml. Esta solución fúngica se inoculó en una concentración de 0,2 ml (2×10^6 UFC/ratón) en la vena de la cola de cada uno de cinco ratones macho ICR (4 semanas de edad, peso corporal de 20 ± 1 g). 2 horas después, se administraron 0,2 ml de una solución, que se había preparado disolviendo un compuesto de ensayo en una solución salina fisiológica esterilizada y ajustando la concentración a 0,01 mg/ml, una vez en el subcutis dorsal de cada ratón. A ratones de un grupo de control se administró una cantidad igual de una solución salina fisiológica esterilizada.

La viabilidad de los ratones se observó hasta el decimocuarto día después de la infección y se calculó la tasa de supervivencia acumulativa (T/C) del grupo de tratamiento frente al grupo de control y el valor obtenido se usó como un índice del efecto prolongador de la vida.

Como resultado, se descubrió que, en el caso del compuesto en el Ejemplo 24, T/C fue 180 con administración de 0,1 mg/kg.

Ejemplo de ensayo 3 Efecto terapéutico de *Candida albicans* en infección sistémica de ratón

Se cultivó *Candida albicans* TIMM 1623 a 30 °C durante una noche en un medio de placa de agar Sabouraud (Eiken Chemical Co., Ltd.) y el hongo cultivado se suspendió en una solución salina fisiológica esterilizada. De este modo, se preparó una solución fúngica para infección, que tenía una concentración de aproximadamente 10^7 células/ml. Se inocularon 0,2 ml de esta solución fúngica en la vena de la cola de cada uno de cinco ratones macho ICR (4 semanas de edad, peso corporal de 20 ± 1 g). 2 horas después de la infección, se administraron 0,2 ml de una solución, que se había preparado disolviendo un compuesto de ensayo en una solución salina fisiológica esterilizada y ajustando la concentración a 0,01 mg/ml, una vez en el subcutis dorsal de cada ratón. A partir del día siguiente, la misma solución se administró a los mismos una vez al día durante 6 días. De este modo, la solución anterior se administró en el subcutis dorsal de los ratones 7 veces en total. A los ratones de un grupo control se administró una cantidad igual de una solución salina fisiológica esterilizada. La viabilidad de los ratones se observó hasta el vigésimo octavo día después de la infección.

Como resultado, se descubrió que vigésimo octavo día después de la infección todos los ratones del grupo control habían muerto, pero que los ratones de los grupos de administración del compuesto del Ejemplo 24, Ejemplo 40-2 y Ejemplo 56 sobrevivieron a una relación de 3/5, 4/5 y 4/5, respectivamente.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ha de apreciarse que todas las relaciones de mezcla de los eluyentes representaron relaciones de volumen y que se usó gel de sílice B.W. BW-127ZH (fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.) como un vehículo en cromatografía en columna, a menos que se especifique otra cosa.

Los símbolos en cada ejemplo representan los siguientes significados:

d₆-DMSO: sulfóxido de dimetilo deuterado
 Me: metilo
 Et: etilo
 Bn: bencilo
 Ac: acetilo
 Cbz: benciloxycarbonilo
 Boc: terc-butoxicarbonilo

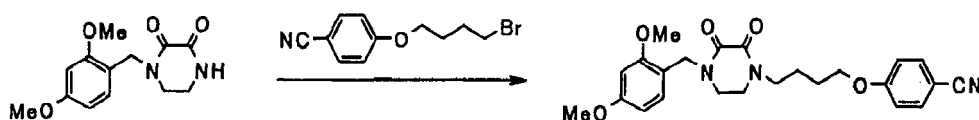
Ejemplo de referencia 1



Se disolvieron 2,78 g de 4-cianofenol en 40 ml de 2-butanona y después a la misma se le añadieron 3,23 g de carbonato potásico y 5,00 g de 1,4-dibromo-2-buten-1-ol a temperatura ambiente seguido de agitación a 70 °C durante 4 horas. Se retiraron los productos insolubles mediante filtración con Celite y después el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 5:1] para obtener 2,49 g de un producto oleoso incoloro, 4-[(E)-4-bromo-2-butenil]oxi]benzonitrilo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,99 (2H, dd, J = 7,3, 0,7 Hz), 4,61 (2H, dd, J = 5,1, 0,7 Hz), 5,92-6,02 (1H, m), 6,08 (1H, dt, J = 15,4, 7,3, 0,7 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m).

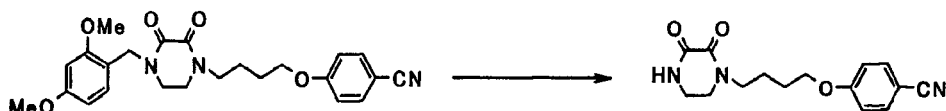
Ejemplo de referencia 2



Se disolvieron 0,79 g de 1-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-piperazinadiona en 9,0 ml de N,N-dimetilformamida y al mismo se le añadieron 0,12 g de hidruro sódico al 60% mientras se enfriaba con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Mientras se enfriaba con hielo, se añadieron gota a gota 6,0 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 0,84 g de 4-(4-bromobutoxi)benzonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 75 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua y 30 ml de cloroformo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de esto, el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 20:1] para obtener 1,16 g de un sólido de color blanco, 4-[4-[2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]butoxi]benzonitrilo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,70-1,90 (4H, m), 3,42-3,48 (4H, m), 3,53 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,80 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,63 (2H, s), 6,42-6,48 (2H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,50-7,59 (2H, m).

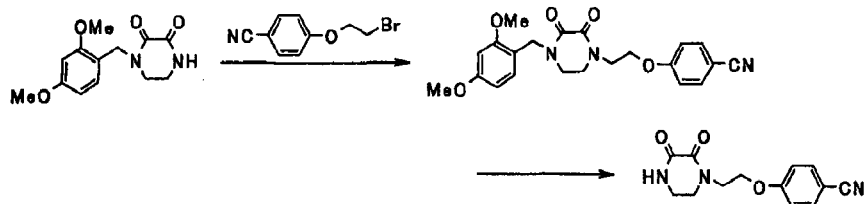
Ejemplo de referencia 3



Se suspendieron 1,09 g de 4-[4-[2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]butoxi]benzonitrilo en 2,5 ml de anisól y a esto se le añadieron 12,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 30:1] para obtener 0,30 g de un sólido de color blanco, 4-[4-(2,3-dioxo-1-piperazinil)butoxi]benzonitrilo.

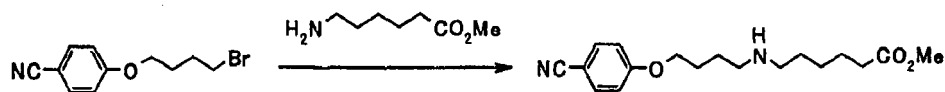
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,76-1,88 (4H, m), 3,54-3,62 (6H, m), 4,05 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 8,46 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 4



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos de referencia 2 y 3. 4-[2-(2,3-dioxo-1-piperazinil)etoxi]benzonitrilo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 3,55-3,60 (2H, m), 3,75-3,82 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,27 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,91-6,96 (2H, m), 7,47 (1H, s a), 7,57-7,63 (2H, m).

Ejemplo de referencia 5



Se disolvieron 0,50 g de 4-(4-bromobutoxi)benzonitrilo en 5 ml de etanol. Después de esto, a la solución se le añadieron sucesivamente 1,1 g de clorhidrato de éster metílico del ácido 6-aminoheptanoico y 1,4 ml de trietilamina seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 20 ml de agua y después la extracción se realizó 5 veces con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 30:1] para obtener 0,65 g de un producto oleoso incoloro, éster metílico del ácido 6-{[4-(4-cianofenoxi)butil]amino}hexanoico.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,35-1,45 (2H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,84-2,00 (4H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 2,30 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,90-3,10 (4H, m), 3,66 (3H, s), 4,02 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 9,41 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 6

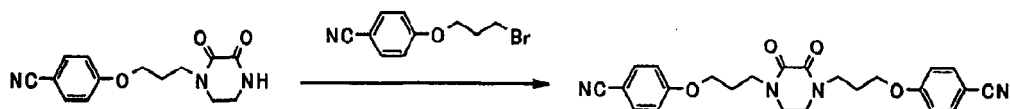


Se disolvieron 0,80 g de 4-(4-bromobutoxi)benzonitrilo en 8,0 ml de sulfóxido de dimetilo y a esto se le añadieron 0,23 g de azida sódica seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida para obtener 0,71 g de un producto oleoso incoloro, 4-(4-azidobutoxi)benzonitrilo.

IR (puro) cm^{-1} : 2224, 2098, 1606.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,74-1,96 (4H, m), 3,38 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,90-6,98 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m).

Ejemplo de referencia 7



Se disolvieron 2,19 g de 4-[3-(2,3-dioxo-1-piperazinil)-propoxi]-benzonitrilo en 24,0 ml de N,N-dimetilformamida y a esto se le añadieron 0,32 g de hidruro sódico al 60% seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras se enfriaba con hielo, a la misma se le añadieron gota a gota 8,0 ml de una solución de N,N-dimetilformamida que contenía 1,92 g de 4-(3-bromo-propoxi)-benzonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua y 30 ml de cloroformo y la mezcla se ajustó a pH 1 con 1 mol/l de ácido clorhídrico. Después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida para obtener 3,30 g de un sólido de color blanco, 4-{3-[4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}benzonitrilo.

IR (KBr) cm^{-1} : 2222, 1660, 1603.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,96-2,03 (4H, m), 3,50 (4H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,55 (4H, s), 4,09 (4H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,07-7,11 (4H, m), 7,74-7,78 (4H, m).

Ejemplo de referencia 8



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1. 4-(3-cloropropoxi)-3-metilbenzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 2,28-2,32 (2H, m), 3,77 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,40-7,50 (2H, m).

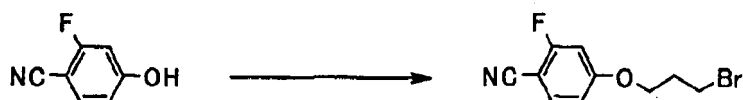
Ejemplo de referencia 9



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1. 4-(3-bromopropoxi)-3-metilbenzonitrilo.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,37-2,43 (2H, m), 3,63 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,26-7,29 (1H, m).

Ejemplo de referencia 10



- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1. 4-(3-bromopropoxi)-2-fluorobenzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,32-2,38 (2H, m), 3,59 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 6,72-6,80 (2H, m), 7,53 (1H, d-d, $J = 7,6, 8,5$ Hz).

- 15 Ejemplo de referencia 11



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1.

4'-(3-cloropropoxi) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo

- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,24-2,30 (2H, m), 3,77 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,62-7,69 (4H, m).

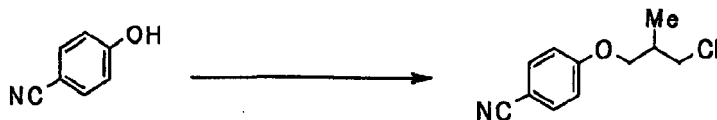
Ejemplo de referencia 12



- 25 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1. 4-[(E)-4-cloro-2-butenil]oxi]benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,10-4,11 (2H, m), 4,60-4,61 (2H, m), 6,00-6,03 (2H, m), 6,94-6,97 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m).

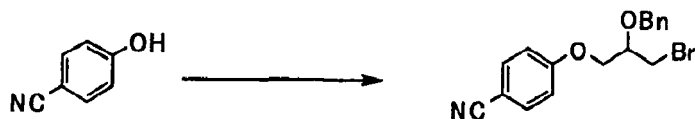
Ejemplo de referencia 13



- 30 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1. 4-(3-cloro-2-metilpropoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,35-2,42 (1H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 6,95-6,97 (2H, m), 7,58-7,60 (2H, m).

- 35 Ejemplo de referencia 14



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1.

4-[2-(benciloxi)-3-bromopropoxi]benzonitrilo

- 40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,56-3,65 (2H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 4,14-4,21 (2H, m), 4,66, 4,76 (2H, Abc, $J = 12,0$ Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,31-7,37 (5H, m), 7,56-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 15



Se suspendieron 9,45 g de 4-aminobenzonitrilo en 20,3 ml de 1,3-dibromopropano y a la misma se le añadieron 21,0 ml de N,N-diisopropiletilamina seguido de agitación a 110 °C durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, a la solución de reacción se le añadieron cloroformo, agua y una solución saturada de bicarbonato sódico. Después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente, n-hexano:acetato de etilo = 5:1] para obtener 5,21 g de un sólido de color amarillo pálido, 4-[(3-bromopropil)amino]benzonitrilo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,13-2,20 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,35 (1H, s), 6,57-6,61 (2H, m), 7,41-7,44 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16

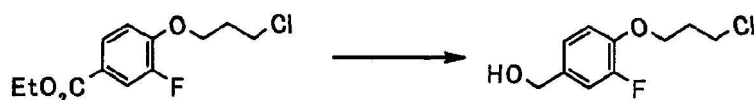
Ejemplo de referencia 16-1



Se disolvieron 3,85 g de 3-fluoro-4-hidroxibenzoato de etilo en 46 ml de acetona y después a la misma se le añadieron 2,89 g de carbonato potásico y 3,29 g de 1-bromo-3-cloropropano a temperatura ambiente seguido de agitación de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Después, a la misma se le añadieron 1,45 g de carbonato potásico y 1,65 g de 1-bromo-3-cloropropano y la mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después, la temperatura se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente, n-hexano:acetato de etilo = 10:1] para obtener 4,04 g de un producto oleoso incoloro, 4-(3-cloropropoxi)-3-fluorobenzoato de etilo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,27-2,33 (2H, m), 3,78 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,70 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,74-7,82 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16-2



Se disolvieron 4,00 g de 4-(3-cloropropoxi)-3-fluorobenzoato de etilo en 40 ml de tetrahidrofurano y después, mientras se enfriaba con hielo, a la misma se le añadieron 3 veces en forma dividida 0,70 g de hidruro de litio y aluminio. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después, a la misma se le añadieron acetato de etilo y después agua. La mezcla de reacción se filtró con Celite, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se retiró a presión reducida para obtener 3,40 g de un producto oleoso incoloro, [4-(3-cloropropoxi)-3-fluorofenil]metanol.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,60-2,00 (1H, a), 2,23-2,30 (2H, m), 3,78 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,60-4,63 (2H, m), 6,95-7,14 (3H, m).

Ejemplo de referencia 16-3



Se disolvieron 3,30 g de [4-(3-cloropropoxi)-3-fluorofenil]metanol en 33 ml de cloroformo y a la misma se le añadieron 13,1 g de dióxido de manganeso a temperatura ambiente seguido de agitación de 50 °C a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener 3,30 g de un producto oleoso de color amarillo pálido, 4-(3-cloropropoxi)-3-fluorobenzaldehído.

IR (puro) cm⁻¹: 1690, 1610, 1515, 1442, 1282.

Ejemplo de referencia 16-4



Se disolvieron 3,30 g de 4-(3-cloropropoxi)-3-fluorobenzaldehído en 40 ml de ácido fórmico y a la misma se le añadieron 1,11 g de clorhidrato de hidroxilamina y 2,07 g de formiato sódico a temperatura ambiente seguido de agitación de 90 °C a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, de manera que se convirtió aproximadamente en un tercio de su cantidad y después a la misma se le añadieron agua y acetato de etilo. Después, a la mezcla se le añadió carbonato sódico para neutralización. La capa orgánica se separó y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 8:1] para obtener 2,87 g de un producto oleoso incoloro, 4-(3-cloropropoxi)-3-fluorobenzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,28-2,34 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,26 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,02-7,07 (1H, m), 7,35-7,44 (2H, m).

Ejemplo de referencia 17

Ejemplo de referencia 17-1



Se disolvieron 0,70 g de 5-metil-3-hidroxiisoxazol en 10 ml de piridina y a la misma se le añadieron 1,1 ml de trietilamina y 0,90 ml de cloruro de bencenosulfonilo mientras se enfriaba con hielo seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. Se extrajo la capa acuosa dos veces con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se combinó, después se lavó con agua, 1 mol/l de ácido clorhídrico y una solución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; tolueno:acetato de etilo = 20:1] para obtener 1,50 g de un producto oleoso incoloro, bencenosulfonato de 5-metil-3-isoxazolilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,40 (3H, d, J = 0,6 Hz), 6,05 (1H, c, J = 0,6 Hz), 7,56-7,61 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,97-7,99 (2H, m).

Ejemplo de referencia 17-2



Se añadieron 10 ml de benceno a 1,00 g de bencenosulfonato de 5-metil-3-isoxazolilo y después a la misma se le añadieron 1,10 g de N-bromosuccinimida y 0,05 g de peróxido de benzoilo a temperatura ambiente seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Una hora más tarde, a la misma se le añadieron 0,05 g de peróxido de benzoilo seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de esto, a la misma se le añadieron 0,05 g de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de esto, a la misma se le añadieron 0,05 más g de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de tolueno y 20 ml de agua, de manera que la capa orgánica se separó. Se extrajo la capa acuosa dos veces con 20 ml de tolueno. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro seguido de concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:benceno = 1:1] para obtener 0,65 g de un producto oleoso incoloro, bencenosulfonato de 5-(bromometil)-3-isoxazolilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 4,37 (2H, s), 6,39 (1H, s), 7,60-7,63 (2H, m), 7,73-7,74 (1H, m), 7,97-8,00 (2H, m).

Ejemplo de referencia 18



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6. 4-(2-azidoetoxy)benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,63-3,66 (2H, m), 4,18-4,21 (2H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m).

Ejemplo de referencia 19



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6. 4-[(3-azidopropil)amino]benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,87-1,93 (2H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 3,46 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,38 (1H, s a), 6,57 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 20



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6. 4-[(3-azidopropil)sulfanil]benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,92-1,98 (2H, m), 3,08 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,48 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m).

Ejemplo de referencia 21



Se disolvieron 1,75 g de 4-(2-azidoeto)benzonitrilo en 15 ml de ácido acético y a la misma se le añadieron 0,36 g de paladio al 5%-carbono a temperatura ambiente seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 7 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió isopropanol y la mezcla se filtró, a fin de obtener 1,64 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 4-(2-aminoeto)benzonitrilo "clorhidrato de nitrilo".

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,22 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,79-7,83 (2H, m), 8,40 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 22



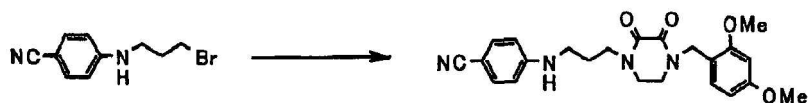
Se disolvieron 2,00 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo en 20 ml de sulfóxido de dimetilo y a la misma se le añadieron 0,50 g de azida sódica seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 20 ml de etanol y al mismo se le añadieron 0,20 g de paladio al 5%-carbono seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 5 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico y se separó la capa acuosa. Las capas orgánicas se extrajeron con agua y se combinaron con la capa acuosa separada seguida de concentración a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron agua y cloroformo y después se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l para ajustar el pH a 12,5. La capa orgánica se separó y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener 0,96 g de un producto oleoso de color amarillo pálido, 4-(3-aminopropoxi)benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,60 (2H, a), 1,92-1,98 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 23

Ejemplo de referencia 23-1

El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 2.

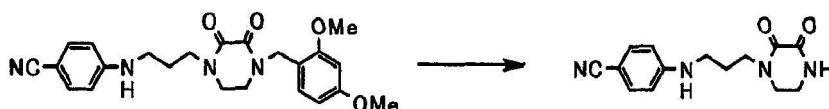


4-((3-((4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,3-dioxo-1-piperazinyl)propyl)amino)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,78-1,84 (2H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 3,39 (4H, s), 3,55 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,62 (2H, s), 5,22 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,46-6,48 (2H, m), 6,52-6,55 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,34-7,36 (2H, m).

Ejemplo de referencia 23-2

El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 3.

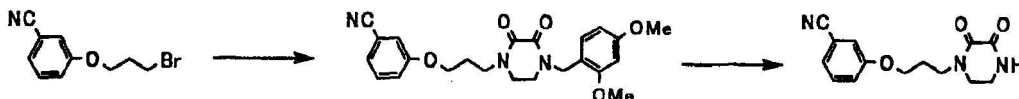


4-((3-((2,3-dioxo-1-piperazinyl)propyl)amino)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,84-1,90 (2H, m), 3,24 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,53-3,57 (4H, m), 3,62 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,12 (1H, s a), 6,56-6,59 (2H, m), 7,17 (1H, s a), 7,40-7,42 (2H, m).

Ejemplo de referencia 24

El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los ejemplos 2 y 3 de referencia.

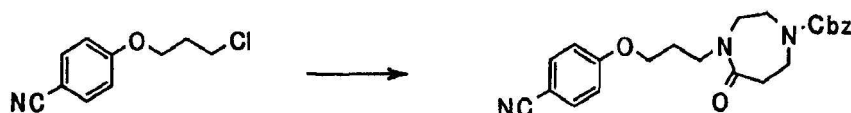


3-((3-((2,3-dioxo-1-piperazinyl)propyl)amino)propoxy)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,13-2,17 (2H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 3,62-3,64 (2H, m), 3,71 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,11-7,13 (2H, m), 7,25-7,26 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m).

Ejemplo de referencia 25

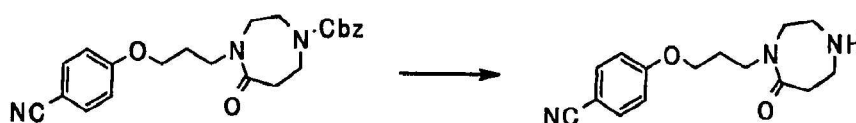
Ejemplo de referencia 25-1



Se disolvió 1,00 g de 4-(3-cloropropoxi)benzonitrilo en 20 ml de dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 0,25 g de hidruro sódico al 60% en refrigeración con hielo. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron 1,50 g de 5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo seguido de agitación en 65 °C a 75 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución mixta que contenía hielo-agua y acetato de etilo. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico y después la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; acetato de etilo] para obtener 0,91 g de un producto oleoso incoloro, 4-[[3-(4-cianofenoxi)propil]-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,03-2,05 (2H, m), 2,66 (2H, s a), 3,46-3,50 (2H, m), 3,59 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,67 (4H, s), 4,02 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,14 (2H, s), 6,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32-7,38 (5H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 25-2

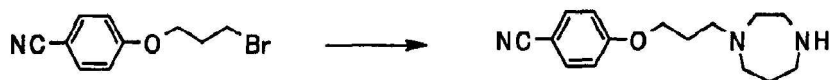


Se disolvieron 0,62 g de 4-[[3-(4-cianofenoxi)propil]-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo en una solución mixta que contenía 13,0 ml de etanol y 4,5 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 0,32 g de paladio al 5%-carbono seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión

atmosférica durante 4 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,44 g de un producto oleoso de color amarillo, 4-[3-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)propoxi]benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00-2,08 (2H, m), 2,65-2,67 (2H, m), 2,93-2,98 (4H, m), 3,44-3,46 (2H, m), 3,57 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,57-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 26



Se disolvieron 1,70 g de homopiperazina en 20 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 1,60 g de carbonato potásico y 1,00 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l y cloroformo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 5:1] para obtener 1,00 g de un producto oleoso incoloro, 4-[3-(1,4-diazepan-1-il)propoxi]benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,50-1,70 (1H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,66-2,73 (6H, m), 2,90-2,95 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 7,56-7,59 (2H, m).

Ejemplo de referencia 27



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 26.

4-[3-(3-oxo-1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,97-2,03 (2H, m), 2,62 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,67-2,69 (2H, m), 3,16 (2H, s), 3,35-3,39 (2H, m), 4,08 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,65 (1H, s a), 6,93-6,96 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 28

Ejemplo de referencia 28-1



Se disolvieron 1,44 g de 4-terc-butoxicarbonilaminopiperidina en 14 ml de N,N-dimetilformamida. Después, a la solución anterior se le añadieron sucesivamente 1,99 g de carbonato potásico y 1,87 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido obtenido se filtró con una solución mixta que contenía n-hexano y éter de diisopropilo para obtener 2,12 g de 1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinilcarbamato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,45 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,92-2,11 (6H, m), 2,49 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,82-2,85 (2H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,30-4,50 (1H, m), 6,92-6,95 (2H, m), 7,56-7,59 (2H, m).

Ejemplo de referencia 28-2



Se disolvieron 2,12 g de 1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinilcarbamato de terc-butilo en 20 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al sólido obtenido se le añadieron agua y cloroformo. Después, la mezcla se ajustó a pH 13,0 con una solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l. La capa orgánica se separó y después la capa de agua se extrajo 4 veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,64 g de un sólido de color blanco, 4-[3-(4-amino-1-piperidinil)propoxi]benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,00-1,70 (4H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 2,49 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,63-2,70 (1H,

m), 2,82-2,90 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,56-7,59 (2H, m).

Ejemplo de referencia 29

5 Ejemplo de referencia 29-1



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 28-1.

1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,52-1,65 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,10-2,38 (2H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,59 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,70-2,90 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,10-4,20 (1H, m), 4,74-4,84 (1H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 29-2

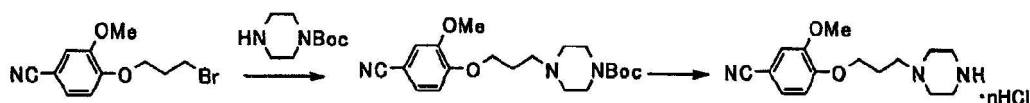


15 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 28-2.

4-[3-(3-amino-1-pirrolidinil)propoxi]benzonitrilo

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,36-1,75 (3H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,12-2,24 (1H, m), 2,32-2,35 (1H, m), 2,44-2,50 (1H, m), 2,52-2,67 (2H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 30



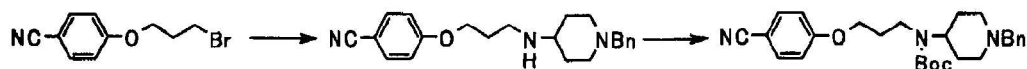
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 28.

Clorhidrato de 3-metoxi-4-[3-(1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo

25 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,30 (2H, m), 3,10-3,90 (10H, m), 3,82 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,42-7,44 (2H, m), 9,40-9,70 (3H, a).

Ejemplo de referencia 31

30 Ejemplo de referencia 31-1



35 Se disolvieron 0,75 g de 4-amino-1-bencilpiperidina en 6,0 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 0,90 g de carbonato potásico y 0,85 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadieron agua, cloroformo y carbonato potásico, de manera que la capa orgánica se separó. Después, la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se disolvió en 10 ml de cloroformo y después a la misma se le añadieron 1,0 ml de trietilamina y 0,85 g de bicarbonato de di-terc-butilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 1:1] para obtener 1,56 g de un producto oleoso incoloro, 1-bencil-4-piperidinil[3-(4-cianofenoxi)propil]carbamato de terc-butilo.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,50-1,80 (4H, m), 1,80-2,12 (5H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 3,29 (2H, s a), 3,49 (2H, S), 4,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,90-6,94 (2H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 7,54-7,60 (2H, m).

45

Ejemplo de referencia 31-2



Se disolvieron 1,56 g de 1-bencil-4-piperidinil[3-(4-cianofenoxi)propil]carbamato de terc-butilo en 20 ml de metanol y después a la solución se le añadieron 0,30 g de paladio al 5%-carbono seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 18 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró y el disolvente se retiró después a presión reducida para obtener 1,05 g de 3-(4-cianofenoxi)propil(4-piperidinil)carbamato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,50-2,30 (8H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,46-3,54 (1H, m), 4,01 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,93-7,00 (2H, m), 7,54-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 32

Ejemplo de referencia 32-1



Se disolvieron 4,91 g de 4-(2-bromoetil)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo en 50 ml de 2-butanona y después a la misma se le añadieron 2,00 g de 4-cianofenol y 4,64 g de carbonato potásico seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 2:1] para obtener 3,61 g de un producto oleoso incoloro, 4-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,00-1,30 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,50-2,04 (5H, m), 2,62-2,76 (2H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,00-4,18 (2H, m), 6,93 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

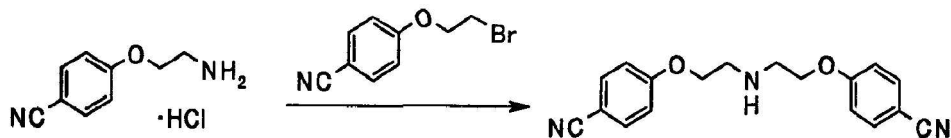
Ejemplo de referencia 32-2



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 28-2. 4-[2-(4-piperidinil)etoxi]benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,16-1,27 (2H, m), 1,60-1,78 (5H, m), 1,80-2,05 (1H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 3,08-3,11 (2H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,56-7,59 (2H, m).

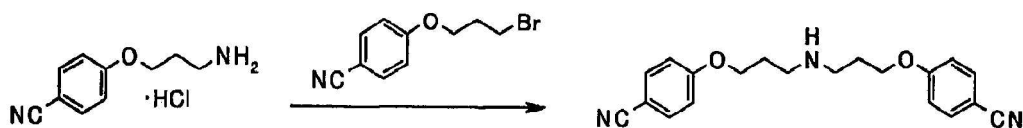
Ejemplo de referencia 33



Se suspendieron 1,60 g de clorhidrato de 4-(2-aminoetoxi)benzonitrilo en 16 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 3,75 g de trietilamina y 1,21 g de 4-(2-bromoetoxi)benzonitrilo a temperatura ambiente seguido de agitación en 50 °C a 60 °C durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo y después a la misma se le añadió carbonato potásico, de manera que la solución se convirtió alcalina. Después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró después a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 10:1]. El sólido obtenido se filtró con tolueno y acetato de etilo para obtener 0,36 g de un sólido de color blanco, 4-(2-[[2-(4-cianofenoxi)etil]amino]etoxi)benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,13 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,15 (4H, t, $J = 5,1$ Hz), 6,96 (4H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ejemplo de referencia 34

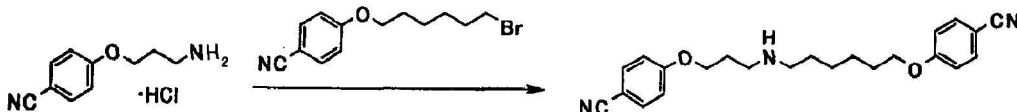


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 30.

4-(3-[[3-(4-cianofenoxi)propil]amino]propoxi)benzonitrilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,10-2,20 (4H, m), 2,96 (4H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,12 (4H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,92-6,95 (4H, m), 7,55-7,58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 35

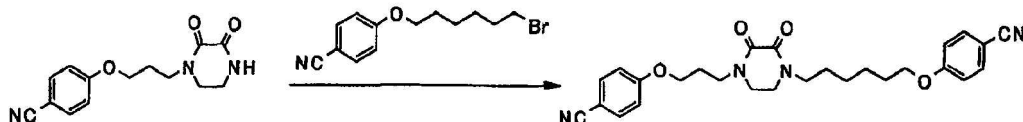


- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 30.

4-(3-[[6-(4-cianofenoxi)hexil]amino]propoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,38-1,58 (7H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,81 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,91-6,95 (4H, m), 7,56-7,60 (4H, m).

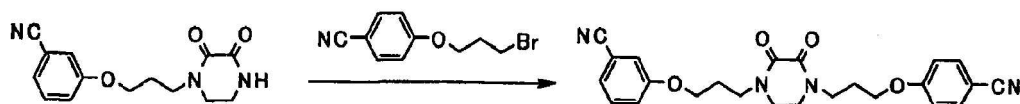
- 15 Ejemplo de referencia 36



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7. 4-[(6-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}hexil)oxi]benzonitrilo.

- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,30-1,68 (6H, m), 1,74-1,90 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 3,44-3,62 (6H, m), 3,67 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,91-6,94 (4H, m), 7,56-7,59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 37

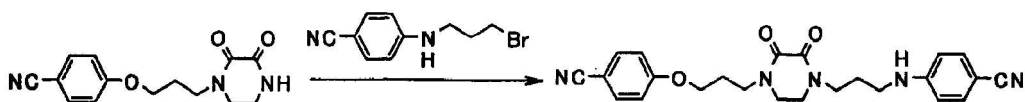


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7.

- 25 3-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,94-2,04 (4H, m), 3,46-3,58 (8H, m), 4,02-4,12 (4H, m), 7,09 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24-7,54 (4H, m), 7,76 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

Ejemplo de referencia 38

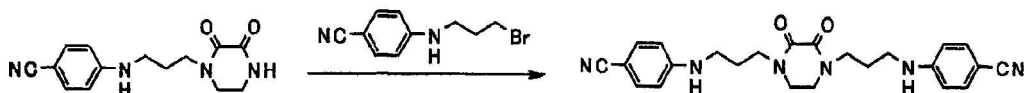


- 30 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7.

4-[(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}propil)amino]benzonitrilo

- 35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,75-1,82 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,42 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,49-3,53 (6H, m), 4,09 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 39



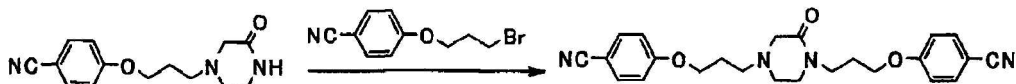
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7.

4-[(3-{4-[3-(4-cianoanilino)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}propil)amino]benzonitrilo

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,75-1,82 (4H, m), 3,07-3,11 (4H, m), 3,42 (4H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,52 (4H, s), 6,63 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,67 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,44 (4H, d, $J = 8,8$ Hz).

5

Ejemplo de referencia 40



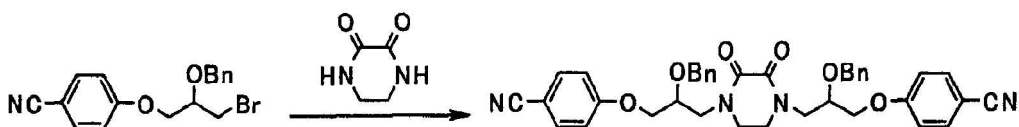
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7.

4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2-oxo-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,96-2,13 (4H, m), 2,59 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,71 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,15 (2H, s), 3,37 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,57 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,04-4,09 (4H, m), 6,93-6,95 (4H, m), 7,56-7,59 (4H, m).

10

Ejemplo de referencia 41



Se suspendieron 0,15 g de 2,3-piperazinadiona en 6,5 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 0,11 g de hidruro sódico al 60% en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a la misma se le añadieron 0,91 g de 4-[2-(benzoyloxi)-3-bromopropoxi]benzonitrilo seguido de agitación durante 7,5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 6,5 ml de sulfóxido de dimetilo y la mezcla se dejó en reposo durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo 3 veces con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y la capa obtenida de esta manera se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 1:2] para obtener 0,58 g de un sólido de color blanco, 4-(2-(benzoyloxi)-3-[4-(2-(benzoyloxi)-3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo.

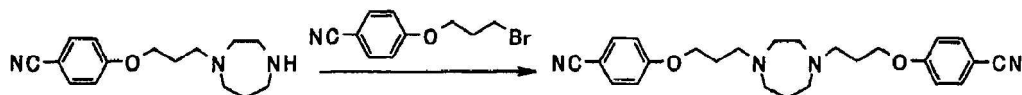
15

20

25

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,41-3,58 (6H, m), 3,78-3,86 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 4,14-4,19 (4H, m), 4,57-4,75 (4H, m), 6,93-6,95 (4H, m), 7,27-7,33 (10H, m), 7,57-7,59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 42



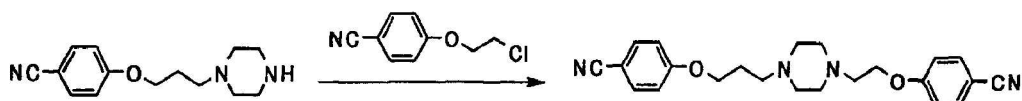
Se disolvieron 0,97 g de 4-[3-(1,4-diazepan-1-il)propoxi]benzonitrilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 1,03 g de carbonato potásico y 0,97 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró después a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 30:1] para obtener 1,13 g de un sólido de color blanco, 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1,4-diazepan-1-il}propoxi)benzonitrilo.

35

40

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,70-1,90 (2H, m), 1,93-2,00 (4H, m), 2,66 (4H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,71-2,74 (8H, m), 4,07 (4H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,92-6,96 (4H, m), 7,56-7,59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 43

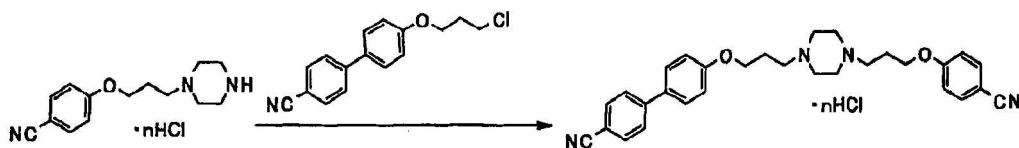


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42. 4-(3-{4-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo

45

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,97-2,03 (2H, m), 2,52-2,62 (10H, m), 2,84 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,07 (4H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 6,93-6,96 (4H, m), 7,56-7,59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 44

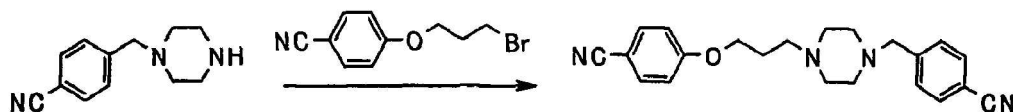


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

Clorhidrato de 4'-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo.

- 5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,30 (4H, m), 3,20-4,00 (12H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,08-7,14 (4H, m), 7,72-7,91 (8H, m).

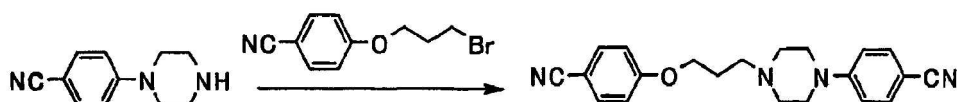
Ejemplo de referencia 45



- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42. 4-{3-[4-(4-cianobenzil)-1-piperazinil]propoxi}benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,94-2,02 (2H, m), 2,30-2,70 (10H, m), 3,55 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55-7,62 (4H, m).

- 15 Ejemplo de referencia 46

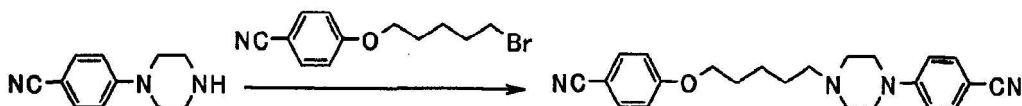


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

4-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}benzonitrilo

- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,99-2,06 (2H, m), 2,56-2,62 (6H, m), 3,32-3,35 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,84-6,88 (2H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 47

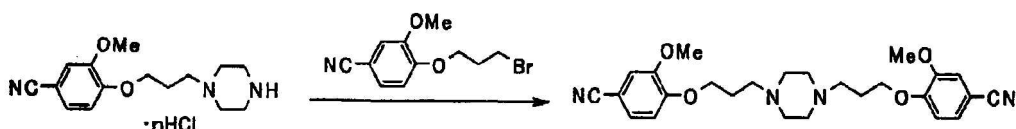


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

- 25 4-{4-[5-(4-cianofenoxi)pentil]-1-piperazinil}benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,48-1,65 (4H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,41-2,45 (2H, m), 2,57-2,60 (4H, m), 3,33-3,35 (4H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,83-6,88 (2H, m), 6,90-6,95 (2H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m).

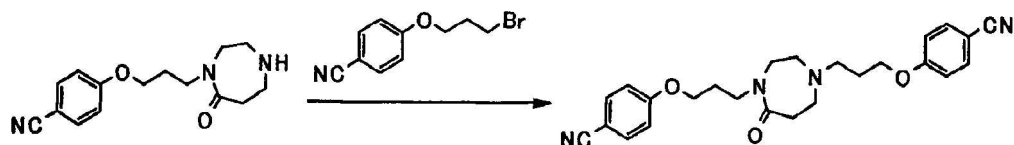
Ejemplo de referencia 48



- 30 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.
4-(3-{4-[3-(4-ciano-2-metoxifenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)-3-metoxibenzonitrilo
 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00-2,07 (4H, m), 2,30-2,70 (8H, m), 2,52 (4H, t, J = 7,1 Hz), 3,88 (6H, s), 4,13 (4H, t, J = 6,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,25 (2H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz).

35

Ejemplo de referencia 49

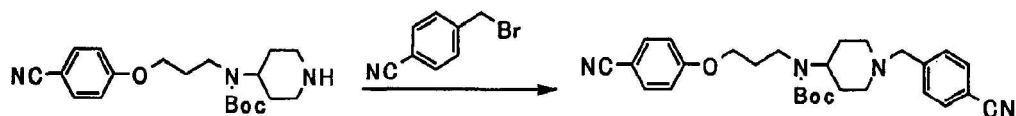


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-7-oxo-1,4-diazepan-1-il}propoxi)benzonitrilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,76-2,08 (4H, m), 2,58-2,68 (8H, m), 3,46-3,48 (2H, m), 3,54-3,58 (2H, m), 4,03 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,92-6,95 (4H, m), 7,56-7,60 (4H, m).

Ejemplo de referencia 50

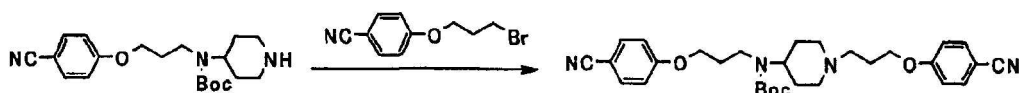


- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

1-(4-cianobencil)-4-piperidinil[3-(4-cianofenoxi)propil]carbamato de terc-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,60-1,80 (4H, m), 1,90-2,20 (4H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,08-3,40 (2H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,02 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,44 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,57-7,62 (4H, m).

- 15 Ejemplo de referencia 51

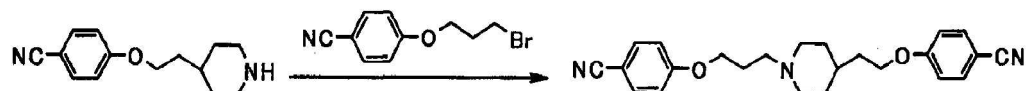


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

3-(4-cianofenoxi)propil[1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinil]carbamato de terc-butilo

- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,65-1,80 (4H, m), 1,96-2,10 (6H, m), 2,50 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,80-3,00 (3H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 4,01 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,91-6,95 (4H, m), 7,58 (4H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 52

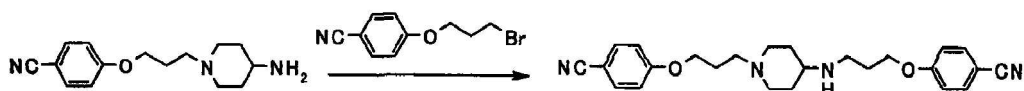


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

- 25 4-(2-{1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinil}etoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,40 (2H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,70-1,78 (4H, m), 1,93-2,03 (4H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

- 30 Ejemplo de referencia 53

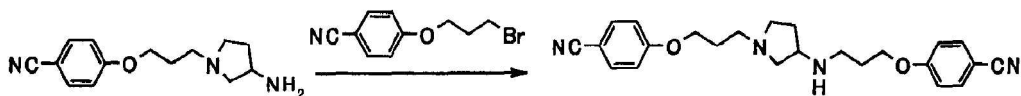


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

4-[3-(4-{[3-(4-cianofenoxi)propil]amino}-1-piperidinil)propoxi]benzonitrilo

- 35 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,34-1,44 (2H, m), 1,45-1,70 (1H, a), 1,85-2,06 (8H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,50 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,85-2,95 (2H, m), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,93-6,95 (4H, m), 7,55-7,59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 54

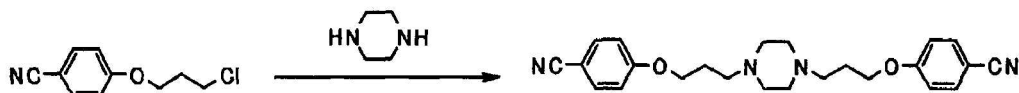


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

4-[3-(3-[[3-(4-cianofenoxi)propil]amino]-1-pirrolidinil)propoxi]benzonitrilo

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,60-2,22 (7H, m), 2,50-2,90 (8H, m), 3,30-3,50 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,94 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,57 (4H, d, $J = 8,8$ Hz).

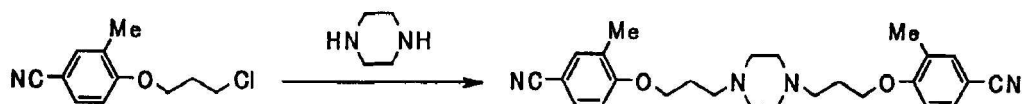
Ejemplo de referencia 55



- 10 Se disolvieron 2,98 g de piperazina en 14 ml de sulfóxido de dimetilo y después a la misma se le añadieron 24 ml de N,N-diisopropiletilamina y 13,5 g de 4-(3-cloropropoxi)benzonitrilo a temperatura ambiente seguido de agitación a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró un precipitado con un disolvente mixto que contenía cloruro de metileno y éter de diisopropilo para obtener 6,65 g de un sólido, 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo.

- 15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,96-2,03 (4H, m), 2,50-2,54 (12H, m), 4,07 (4H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,93-6,96 (4H, m), 7,55-7,58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 56

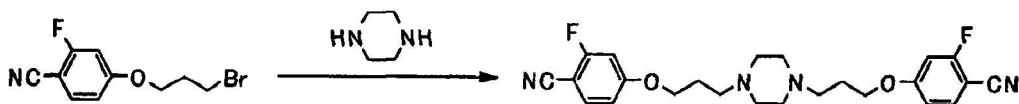


- 20 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

4-(3-{4-[3-(4-ciano-2-metilfenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)-3-metilbenzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,99-2,05 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,40-2,56 (12H, m), 4,07 (4H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,40 (2H, s a), 7,47 (2H, dd, $J = 1,4, 8,4$ Hz).

Ejemplo de referencia 57

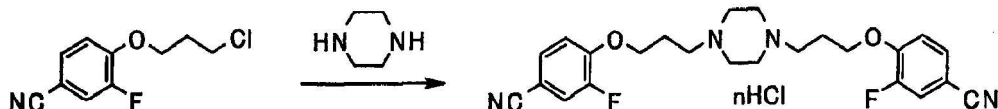


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

4-(3-{4-[3-(4-ciano-3-fluorofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)-2-fluorobenzonitrilo

- 30 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,95-2,02 (4H, m), 2,30-2,70 (12H, m), 4,07 (4H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,71-6,77 (4H, m), 7,50 (2H, dd, $J = 7,7, 8,7$ Hz).

Ejemplo de referencia 58

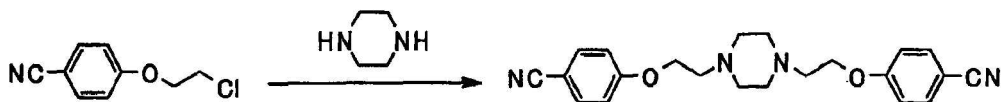


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

Clorhidrato de 4-(3-{4-[3-(4-ciano-2-fluorofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)-3-fluorobenzonitrilo

- 35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20-2,40 (4H, m), 3,10-4,00 (12H, m), 4,29 (4H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 7,86-7,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 59



40

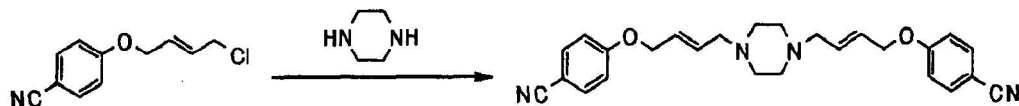
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

4-(2-{4-[2-(4-cianofenoxi)etil]-1-piperazinil}etoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,50-2,70 (8H, m), 2,84 (4H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,14 (4H, t, $J = 5,7$ Hz), 6,93-6,97 (4H, m), 7,57-7,60 (4H, m).

5

Ejemplo de referencia 60



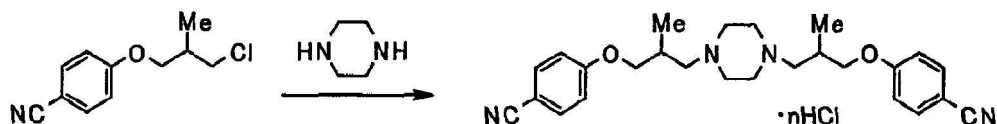
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

4-[[[(E)-4-{4-[(E)-4-(4-cianofenoxi)-2-butenil]-1-piperazinil]-2-butenil}oxi]benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,30-2,70 (8H, m), 3,05 (4H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,57 (4H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,81-5,94 (4H, m), 6,93-6,85 (4H, m), 7,56-7,59 (4H, m).

10

Ejemplo de referencia 61



15

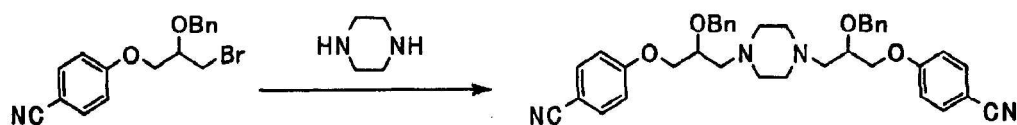
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

Clorhidrato de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)-2-metilpropil]-1-piperazinil}-2-metilpropoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CD_3OD) δ : 1,22 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,50-2,70 (2H, m), 3,00-3,80 (12H, m), 4,05-4,15 (4H, m), 7,10-7,15 (4H, m), 7,66-7,70 (4H, m).

20

Ejemplo de referencia 62



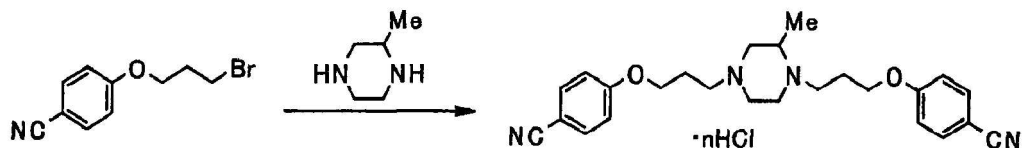
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

4-(2-(benciloxi)-3-{4-[2-(benciloxi)-3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,40-2,63 (12H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 4,07-4,21 (4H, m), 4,71 (4H, s), 6,94-6,98 (4H, m), 7,27-7,35 (10H, m), 7,55-7,59 (4H, m).

25

Ejemplo de referencia 63



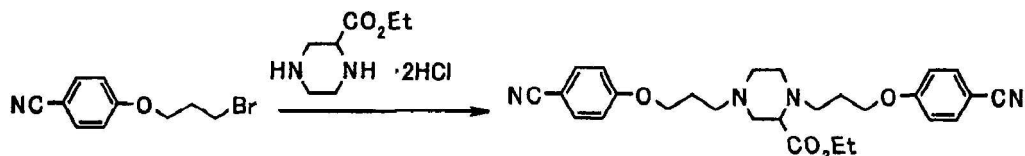
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

Clorhidrato de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2-metil-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,30-1,50 (3H, m), 2,00-2,40 (4H, m), 3,10-4,00 (11H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 7,11-7,15 (4H, m), 7,79 (4H, d, $J = 8,4$ Hz).

30

Ejemplo de referencia 64



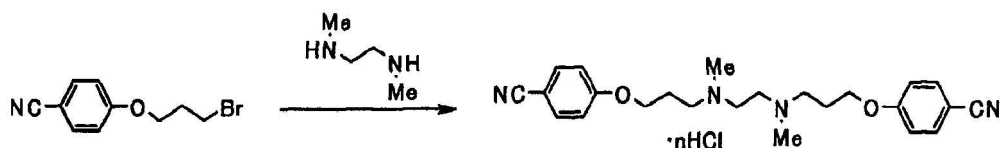
35

El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

1,4-bis[3-(4-cianofenoxi)propil]-2-piperazincarboxilato de etilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,92-2,00 (4H, m), 2,36-2,80 (8H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,24-3,30 (1H, m), 4,03-4,20 (6H, m), 6,92-6,96 (4H, m), 7,56-7,59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 65

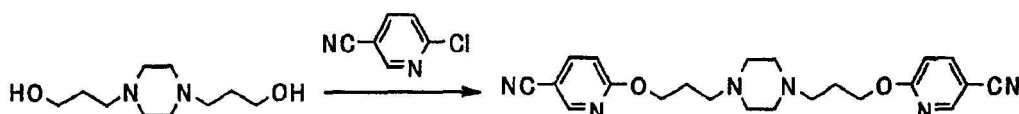


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 55.

5 Clorhidrato de 4-{3-[[2-[[3-(4-cianofenoxi)propil](metil)amino]etil](metil)amino]propoxi}benzonitrilo

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 2,23-2,29 (4H, m), 2,85 (6H, s), 3,28-3,70 (8H, m), 4,19 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,13 (4H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (4H, d, J = 8,6 Hz), 11,57 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 66

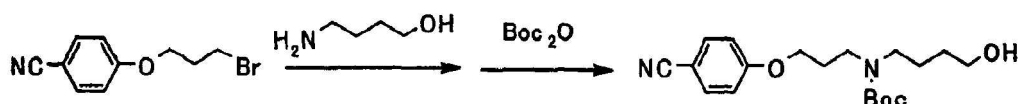


10 Se suspendieron 0,40 g de 3-[4-(3-hidroxi)propil]-1-piperazinil-1-propanol en 4,0 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron 0,16 g de hidruro sódico al 60% seguido de agitación durante 1 hora. Después, a la misma se le añadieron 0,57 g de 2-cloro-5-cianopiridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, a la solución de reacción se le añadieron 5 ml de éter de diisopropilo y 5 ml de agua y después se filtró un precipitado para obtener 0,50 g de un sólido, 6-[3-(4-{3-[(5-ciano-2-piridinil)oxi]propil}-1-piperazinil)propoxi]nicotinonitrilo.

15 ¹H RMN (CDCl₃ + CD₃OD) δ: 1,90-2,10 (4H, m), 2,50-2,62 (12H, m), 4,42 (4H, t, J = 6,4 Hz), 6,85 (2H, dd, J = 0,6, 8,8 Hz), 7,83 (2H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,48 (2H, dd, J = 0,6, 2,4 Hz).

20 Ejemplo de referencia 67

Ejemplo de referencia 67-1



25 Se disolvió 1,00 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida. A la solución obtenida se le añadieron en forma sucesiva 0,73 ml de alcohol de 4-aminobutilo y 1,06 g de carbonato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l y cloroformo, de manera que la capa orgánica se separó. Después, la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica separada se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se disolvió en 10 ml de cloroformo y después a la solución se le añadieron 1,08 ml de trietilamina y 1,68 g de bicarbonato de di-terc-butilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró a presión reducida. Después, al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 1:1] para obtener 0,63 g de un producto oleoso incoloro, 3-(4-cianofenoxi)propil(4-hidroxibutil)carbamato de terc-butilo.

35 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,43 (9H, s), 1,53-1,80 (5H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m).

40 Ejemplo de referencia 67-2

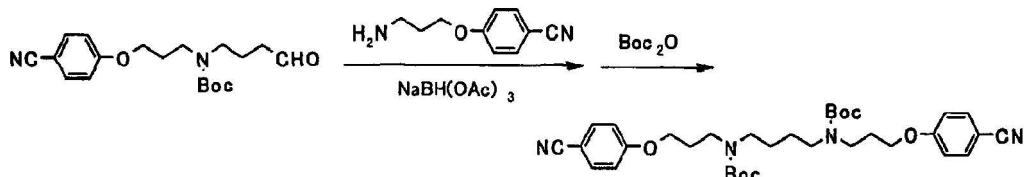


45 Se enfrió una solución mixta que contenía 0,32 ml de cloruro de oxalilo y 14 ml de tetrahidrofurano a -60 °C y después a la solución se le añadieron gota a gota 0,35 ml de sulfóxido de dimetilo. La solución mixta se agitó a -60 °C durante 5 minutos y después a la misma se añadieron gota a gota 6 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 0,63 g de 3-(4-cianofenoxi)propil(4-hidroxibutil)carbamato de terc-butilo durante 5 minutos. La solución mixta obtenida se agitó a -60 °C durante 2 horas y después a la misma se añadieron gota a gota 1,77 ml de

trietilamina. Después de que la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, a la misma se le añadieron agua y cloroformo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 1:1] para obtener 0,65 g de un producto oleoso incoloro, 3-(4-cianofenoxi)propil(4-oxobutil)carbamato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 1,83-1,90 (2H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,23 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,37 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 9,78 (1H, s).

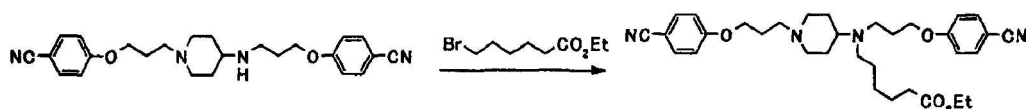
Ejemplo de referencia 67-3



Se disolvieron 0,65 g de 3-(4-cianofenoxi)propil(4-oxobutil)carbamato de terc-butilo en 10 ml de cloruro de metileno. Mientras se enfriaba con hielo, a la solución se le añadieron 15 ml de una solución de cloruro de metileno que contenía 0,50 g de 4-(3-aminopropoxi)benzonitrilo y después a la misma se le añadieron 0,60 g de borohidruro triacetoxi sódico. Después de que esta mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 19,5 horas. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla que contenía una solución acuosa de carbonato potásico al 10% y cloroformo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se disolvió en 10 ml de cloroformo y después a la solución se le añadieron 0,39 ml de trietilamina y 0,62 g de bicarbonato de di-terc-butilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 2:1] para obtener 0,90 g de un producto oleoso incoloro, 4-((tert-butoxycarbonyl)[3-(4-cianofenoxi)propil]amino)butil[3-(4-cianofenoxi)propil]carbamato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,42 (18H, s), 1,45-1,55 (4H, m), 1,90-2,10 (4H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 4,01 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,90-6,95 (4H, m), 7,58 (4H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 68



Se disolvieron 0,50 g de 4-[3-(4-[[3-(4-cianofenoxi)propil]amino]-1-piperidinil)propoxi]benzonitrilo en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida y después a la solución se le añadieron en forma sucesiva 0,21 ml de 6-bromohexanoato de etilo y 0,49 g de carbonato potásico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 días. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución resultante se concentró después a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 40:1] para obtener 0,40 g de un producto oleoso incoloro, 6-([3-(4-cianofenoxi)propil]{1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinil}amino)hexanoato de etilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20-1,66 (10H, m), 1,85-1,99 (6H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,42-2,49 (5H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,42-2,49 (5H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,90-3,10 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,91-6,96 (4H, m), 7,55-7,60 (4H, m).

Ejemplo de referencia 69

Ejemplo 69-1 de referencia



Se disolvieron 1,85 g de 4-[3-(1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida y después a la misma se le añadieron en forma sucesiva 1,77 g de carbonato potásico y 1,79 g de 6-bromohexilcarbamato de terc-butilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l y cloroformo, de manera que la capa orgánica se separó. Después, la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre

sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró después a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 10:1] para obtener 3,46 g de un producto oleoso incoloro, 6-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}hexilcarbamato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,80 (8H, m), 1,44 (9H, s), 1,96-2,02 (2H, m), 2,32-2,54 (12H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,50 (1H, s a), 6,92-6,96 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m).

Ejemplo de referencia 69-2



Se disolvieron 3,46 g de 6-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}hexilcarbamato de terc-butilo en 30 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se filtró con acetato de etilo y etanol para obtener 2,51 g de un sólido, clorhidrato de 4-{3-[4-(6-aminohexil)-1-piperazinil]propoxi}benzonitrilo.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,20-1,80 (8H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,74-2,79 (2H, m), 3,00-3,90 (14H, m), 4,19 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (3H, s a).

Ejemplo de referencia 69-3

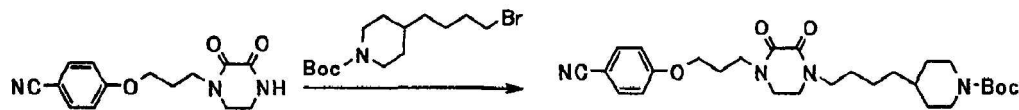


Se añadieron agua y cloroformo a 0,70 g de clorhidrato de 4-{3-[4-(6-aminohexil)-1-piperazinil]propoxi}benzonitrilo y después la mezcla se ajustó a pH 12,5 con una solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo 4 veces con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El producto oleoso obtenido se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano. Después, a la solución se le añadieron en forma sucesiva 0,21 ml de trietilamina, 0,15 ml de anhídrido acético y 0,01 g de 4-(dimetilamino) piridina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua, cloroformo y carbonato potásico, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 10:1] para obtener 0,75 g de un sólido de color blanco, N-(6-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}hexil)acetamida.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,80 (8H, m), 1,97 (3H, s), 1,90-2,10 (2H, m), 2,31-2,60 (12H, m), 3,21-3,26 (2H, m), 4,06 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,42 (1H, s a), 6,94 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 70

Ejemplo de referencia 70-1

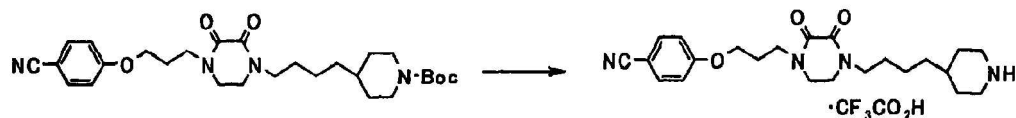


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7.

4-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}butil-1-piperidincarboxilato de terc-butilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,00-1,11 (2H, m), 1,22-1,64 (9H, m), 1,45 (9H, s), 2,14 (2H, quint, $J = 6,4$ Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 3,47 (2H, t, $J = 11,6$ Hz), 3,50-3,59 (4H, m), 3,67 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,00-4,15 (2H, m), 4,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Ejemplo de referencia 70-2

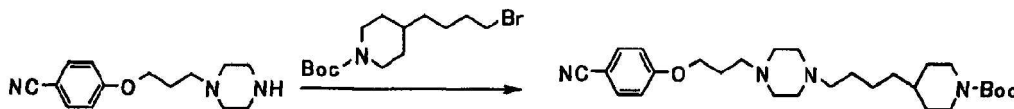


Se disolvieron 0,42 g de 4-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil}butil-1-piperidincarboxilato de terc-butilo en 8,2 ml de cloruro de metileno y después a la misma se le añadieron 3,1 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 5:1] para obtener 0,42 g de un sólido amorfo de color amarillo pálido, trifluoroacetato

de 4-(3-{2,3-dioxo-4-[4-(4-piperidinil)butil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,90 (11H, m), 2,13 (2H, quint, $J = 6,4$ Hz), 2,77-2,88 (2H, m), 3,35-3,68 (10H, m), 4,07 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,90-9,20 (1H, a), 9,30-9,50 (1H, a).

5 Ejemplo de referencia 71



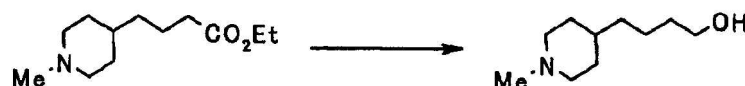
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

4-(4-{3-(4-cianofenoxi)propil}-1-piperazinil)butil-1-piperidincarboxilato de terc-butilo

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,00-1,11 (2H, m), 1,20-1,80 (9H, m), 1,45 (9H, s), 1,94-2,02 (2H, m), 2,28-2,78 (14H, m), 3,96-4,14 (2H, m), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,90-6,98 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 72

Ejemplo de referencia 72-1



15 Se suspendieron 0,80 g de hidruro de aluminio y litio en 14 ml de tetrahidrofurano. Después, a la suspensión se le añadieron gota a gota 28 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 3,00 g de 4-(1-metil-4-piperidinil)butirato de etilo a 10 °C durante 45 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente seguida de agitación durante 1 horas. Después, a la solución de reacción se le añadieron 20 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l con enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se filtró con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y después al residuo obtenido se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l, de manera que el residuo se ajustó a pH 2. Después, se lavó dos veces con 20 ml de cloroformo. La capa acuosa se ajustó a pH 10,5 con una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l y después se extrajo dos veces con 40 ml de cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró después a presión reducida para obtener 1,31 g de un producto oleoso incoloro, 4-(1-metil-4-piperidinil)-1-butanol.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,28 (5H, m), 1,33-1,41 (2H, m), 1,52-1,59 (2H, m), 1,66-1,69 (2H, m), 1,88 (2H, t, $J = 11,6$ Hz), 1,99 (1H, s, a), 2,24 (3H, s), 2,78-2,86 (2H, m), 3,63 (2H, t, $J = 6,6$ Hz).

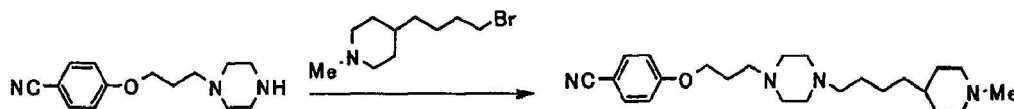
30 Ejemplo de referencia 72-2



35 Se disolvieron 0,38 g de 4-(1-metil-4-piperidinil)-1-butanol en 16 ml de tetrahidrofurano y después a la misma se le añadieron sucesivamente 0,57 g de trifetilfosfina y 0,73 g de tetrabromuro de carbono con enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, se filtró un precipitado y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron 20 ml de éter dietílico y 20 ml de agua al residuo obtenido y la mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico de 1 mol/l. Después, la capa acuosa se separó. La capa acuosa obtenida se ajustó a pH 10,5 con hidróxido sódico de 1 mol/l y después se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,30 g de un producto oleoso de color amarillo, 4-(4-bromobutil)-1-metilpiperidina.

40 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,21-1,29 (5H, m), 1,41-1,48 (2H, m), 1,66-1,68 (2H, m), 1,78-1,91 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,83 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,41 (2H, t, $J = 6,4$ Hz).

Ejemplo de referencia 72-3



45 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 42.

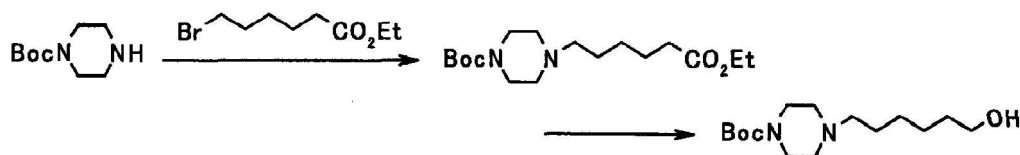
4-(3-{4-[4-(1-metil-4-piperidinil)butil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,20-1,34 (6H, m), 1,43-1,51 (2H, m), 1,51-1,70 (5H, m), 1,85-1,90 (2H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,30-2,35 (2H, m), 2,40-2,50 (8H, m), 2,83 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,94 (2H, d, $J =$

9,2 Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo de referencia 73

5 Ejemplo de referencia 73-1



Se disolvieron 3,00 g de 1-terc-butoxycarbonylpiperazina en 30 ml de N,N-dimetilformamida. Después, a la solución se le añadieron en forma sucesiva 6,68 g de carbonato potásico y 2,86 g de 6-bromohexanoato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a un disolvente mixto de 30 ml de acetato de etilo y 120 de agua, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto resultante se concentró a presión reducida para obtener 5,68 g de 4-(6-etoxi-6-oxihexil)-1-piperazincaboxilato de terc-butilo.

Se disolvieron 5,68 g de 4-(6-etoxi-6-oxihexil)-1-piperazincaboxilato de terc-butilo en tetrahidrofurano. Después, mientras se enfriaba con hielo, a la solución se le añadieron 52 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía un complejo de borano y tetrahidrofurano de 1 mol/l seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 11,5 ml de acetona con enfriamiento con hielo y se añadieron 52 ml de ácido clorhídrico de 2 moles/l. El disolvente se retiró hasta que la temperatura de la mezcla de reacción llegó a 80 °C o más alta. Después, la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo y agua. La mezcla obtenida se ajustó después a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l. La capa orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo 20 veces con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 35 ml de cloroformo y después a la misma se le añadieron 4,42 g de bicarbonato de di-terc-butilo con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron cloroformo, agua y carbonato potásico, de manera que la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo después con cloroformo. La capa orgánica obtenida se combinó y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. 7,88 g del producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 10:1] para obtener 3,55 g de un producto oleoso incoloro, 4-(6-hidroxihexil)-1-piperazincaboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,28-1,70 (9H, m), 1,46 (9H, s), 2,26-2,42 (6H, m), 3,38-3,48 (4H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,6 Hz).

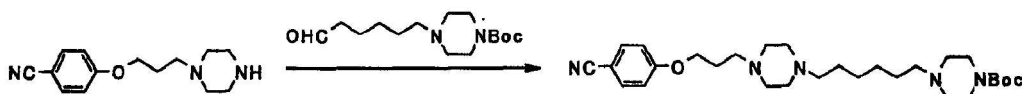
Ejemplo de referencia 73-2



Se enfrió una solución mixta de 1,85 ml de cloruro de oxalilo y 70 ml de cloroformo a -60 °C y a la solución se le añadieron gota a gota 2,03 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó a -60 °C durante 5 minutos y después a la misma se le añadieron gota a gota 20 ml de una solución de cloroformo que contenía 3,05 g de 4-(6-hidroxihexil)-1-piperazincaboxilato durante 5 minutos. La mezcla obtenida se agitó a una temperatura de -60 °C a -40 °C durante 2 horas y después a la misma se le añadieron gota a gota 10,3 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después, a la misma se le añadieron agua y carbonato potásico, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró después a presión reducida. El producto oleoso obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 20:1] para obtener 3,07 g de un producto oleoso incoloro, 4-(6-oxohexil)-1-piperazincaboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,25-1,70 (6H, m), 1,46 (9H, s), 2,25-2,50 (6H, m), 2,45 (2H, dt, J = 1,7, 7,3 Hz), 3,35-3,50 (4H, m), 9,77 (1H, t, J = 1,7 Hz).

Ejemplo de referencia 73-3



Se disolvieron 0,80 g de 4-(6-oxohexil)-1-piperazincaboxilato de terc-butilo en 10 ml de cloruro de metileno. Mientras se enfriaba con hielo, a la solución se le añadieron 20 ml de una solución de cloruro de metileno que contenía 2,12 g de 4-[3-(1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo. Después, a la misma se le añadieron 0,89 g de borohidruro sódico de triacetoxi. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 18 horas.

La mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla de solución acuosa de carbonato potásico al 10% y cloroformo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró después a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 2:1] para obtener 1,41 g de un

producto oleoso incoloro, 4-(6-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}hexil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,25-1,70 (8H, m), 1,46 (9H, s), 1,92-2,04 (2H, m), 2,20-2,70 (18H, m), 3,35-3,50 (4H, m), 4,06

Ejemplo 1

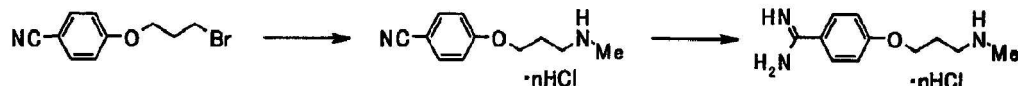


Se disolvieron 0,65 g de éster metílico del ácido 6-[[4-(4-cianofenoxi)butil]amino]hexanoico en 7,0 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la solución seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 7,0 ml de etanol y se añadieron 0,38 g de acetato de amonio seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y después al residuo obtenido se le añadieron 10 ml de acetato de etilo para obtener un sólido mediante filtración. El sólido obtenido se disolvió en 6 ml de agua y se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió isopropanol al residuo obtenido y se realizó la filtración para obtener 0,34 g de un sólido incoloro, clorhidrato de ácido 6-[[4-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)butil]amino]hexanoico.

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 1677, 1611

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,25-1,40 (2H, m), 1,45-1,58 (2H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,72-1,90 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,80-2,99 (4H, m), 4,08-4,25 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,91 (2H, s a), 9,00

Ejemplo 2



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 5 de referencia y el ejemplo 1.

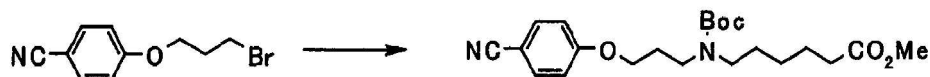
Clorhidrato de 4-[3-(metilamino)propoxi]benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 3164, 2797, 1676, 1610

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,13-2,21 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,01-3,08 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,21 (2H, s a), 9,46 (4H, s a).

Ejemplo 3

Ejemplo 3-1



Se disolvieron 2,3 g de clorhidrato de éster metílico del ácido 6-aminohexanoico en 8,4 ml de N,N-dimetilformamida. Después, a la solución se le añadieron 1,7 ml de trietilamina y 0,20 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo seguido de agitación de 70 °C a 80 °C durante 1,2 horas. Después, a la solución de reacción se le añadieron 0,80 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo seguido de agitación de 70 °C a 80 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la solución de reacción se le añadieron 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa acuosa se ajustó a pH 9 con una solución acuosa de hidróxido sódico. Después, a la misma se le añadió cloruro sódico hasta que la solución se saturó. Después, se extrajo 5 veces con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se combinó y las capas obtenidas de esta manera se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:etanol = 20:1] y después a la misma se le añadieron 20 ml de cloruro de metileno y 20 ml de agua. Después, a la solución mixta se le añadieron 1,00 g de carbonato sódico y 1,1 ml de bicarbonato de di-terc-butilo seguido de agitación durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 30 ml de cloroformo. La capa orgánica obtenida se combinó y a la mezcla se le añadieron 10 ml de agua. La mezcla se ajustó después a pH 2 con ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico de 0,5 mol/l y con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener 0,96 g de un producto oleoso de color amarillo, 6-((terc-butoxicarbonil)[3-(4-cianofenoxi)propil]amino)hexanoato de metilo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,24-1,47 (4H, m), 1,53 (9H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,27-2,37 (2H, m), 3,12-3,40 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 6,90-6,96 (2H, m), 7,54-7,62 (2H, m).

Ejemplo 3-2



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 1.

Clorhidrato de ácido 6-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)amino]hexanoico

IR (KBr) cm^{-1} : 3122, 1700, 1676, 1608

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,25-1,40 (2H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 2,12-2,26 (4H, m), 2,86 (2H, s a), 3,02 (2H, s a), 4,22 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 9,1-9,4 (6H, m), 12,1 (1H, s a).

Ejemplo 4



Se disolvieron 0,70 g de 4-(4-azidobutoxi)benzonitrilo en 7,0 ml de etanol y mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y el disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en 7,0 ml de etanol y al mismo se le añadieron 0,57 g de acetato de amonio seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró después a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 10 ml de acetato de etilo y la filtración se realizó para obtener 0,95 g de un sólido de color blanco, acetato de 4-(4-azidobutoxi)benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 3252, 2957, 2096, 1700, 1612

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,60-1,90 (7H, m), 3,42 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,12 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,3 (3H, s a), 7,84 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo 5

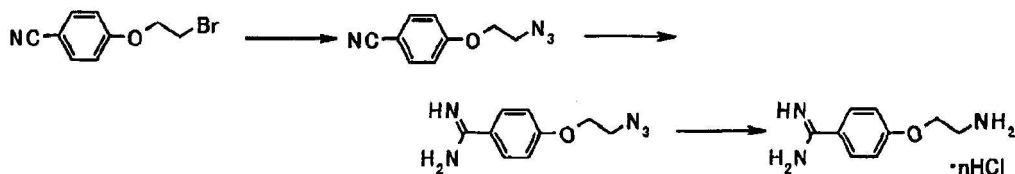


Se disolvieron 0,48 g de 4-(4-azidobutoxi)benzamidina en 5,0 ml de metanol y después a la misma se le añadieron 0,08 g de paladio al 5%-carbono seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 7,5 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 10 ml de etanol y después a la solución se le añadió una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 10 moles/l. El disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó con isopropanol para obtener 0,20 g de clorhidrato de 4-(4-aminobutoxi)benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 3043, 1668, 1608

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,65-1,86 (4H, m), 2,84 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,8 (3H, s a), 7,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,0 (1H, s a), 9,3 (2H, s a).

Ejemplo 6

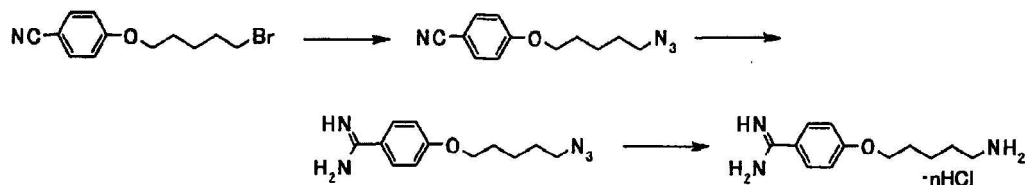


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6 y los Ejemplos 4 y 5.

Clorhidrato de 4-(2-aminoetoxi)benzamidina IR (KBr) cm^{-1} : 3121, 1669, 1611

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,23 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,32 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,46 (7H, s a), 7,85-7,92 (2H, m).

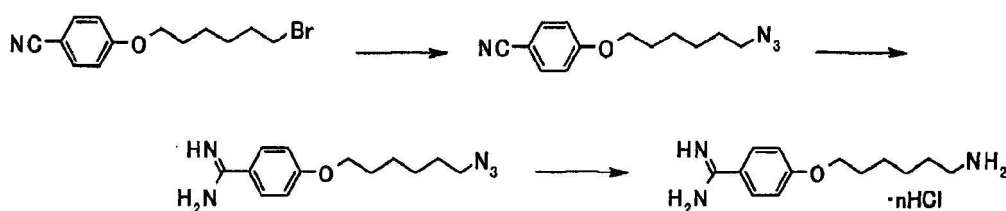
Ejemplo 7



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6 y los Ejemplos 4 y 5.
Clorhidrato de 4-[(5-aminopentil)oxi]benzamidina

- 5 IR (KBr) cm^{-1} : 3353, 1676, 1610
 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,41-1,52 (2H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 2,78 (2H, s a), 4,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,86 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,98 (2H, s a), 8,99 (2H, s a), 9,23 (2H, s a).

Ejemplo 8



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6 y los Ejemplos 4 y 5.
Clorhidrato de 4-[(6-aminohexil)oxi]benzamidina

- 10 IR (KBr) cm^{-1} : 3039, 1677, 1609
 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,41 (4H, s a), 1,58-1,66 (2H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,24 (2H, s a), 9,00-9,30 (3H, m a), 9,43 (2H, s a).

Ejemplo 9

Ejemplo 9-1



Se obtuvo [4-(3-azidopropoxi)fenil](imino)metilcarbamato de bencilo de [4-(3-bromopropoxi)fenil](imino)metilcarbamato de la misma manera que el Ejemplo de referencia 6.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,00-2,10 (2H, m), 3,52 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,50-4,90 (1H, a), 5,21 (2H, s), 6,44 (1H, s a), 6,90-6,95 (2H, m), 7,25-7,50 (5H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

Ejemplo 9-2

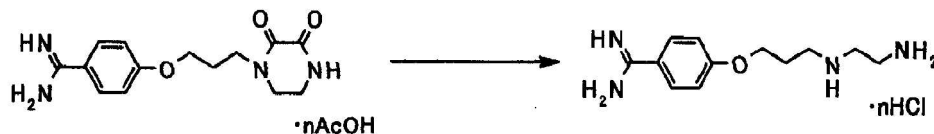


Se disolvieron 0,51 g de [4-(3-azidopropoxi)fenil](imino)metilcarbamato de bencilo en 16 ml de N,N-dimetilformamida. Después, a la solución anterior se le añadieron 0,26 g de paladio al 5%-carbono suspendidos en 12 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla obtenida se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 3,5 horas. Después de 3,5 horas, a la mezcla de reacción se le añadieron 0,4 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,8 horas y después en 40 °C a 45 °C durante 1,8 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió ácido clorhídrico de 6 moles/l y el disolvente se retiró después a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió isopropanol y después se filtró un precipitado para obtener 0,12 g de clorhidrato de 4-(3-aminopropoxi)benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 3346, 3100, 1668, 1609

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,04-2,12 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m a), 4,21 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,24 (3H, s a), 9,11 (2H, s a), 9,31 (2H, s a).

Ejemplo 10

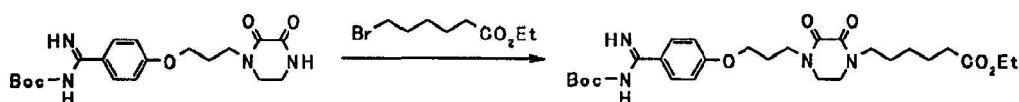


Se disolvieron 0,20 g de acetato de 4-[3-(2,3-dioxo-1-piperazinil)propoxi]benzamidina en 5,0 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se filtró con etanol para obtener 0,14 g de un sólido incoloro, clorhidrato de 4-[3-[[2-aminoetil]amino]propoxi]benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 3368, 2716, 1674, 1608

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,21 (2H, m), 3,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,25 (4H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,63 (2H, s a), 9,18 (2H, s a), 9,36 (2H, s a), 9,98 (2H, s a).

Ejemplo 11



Se disolvieron 0,30 g de {4-[3-(2,3-dioxo-1-piperazinil)propoxi]fenil}(imino)metilcarbamato de terc-butilo en 3,9 ml de N, N-dimetilformamida y mientras se enfriaba con hielo a la solución se le añadieron 31 mg de hidruro sódico al 60% seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 0,12 ml de éster etílico del ácido 6-bromohexanoico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de hielo y 20 ml de acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico de 1 mol/l y la capa acuosa se separó. La capa acuosa obtenida se ajustó a pH 10,5 con una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l y después se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron tolueno y éter de diisopropilo y se realizó la filtración para obtener 0,10 g de un sólido de color blanco, éster etílico del ácido 6-[4-{3-[[4-((tert-butoxycarbonyl)amino)(imino)metil]fenoxi]propil}-2,3-dioxo-1-piperazinil]hexanoico.

IR (KBr) cm^{-1} : 3374, 1734, 1692, 1616

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,55 (9H, s), 1,55-1,70 (4H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,29 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,40-3,60 (6H, m), 3,67 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 12

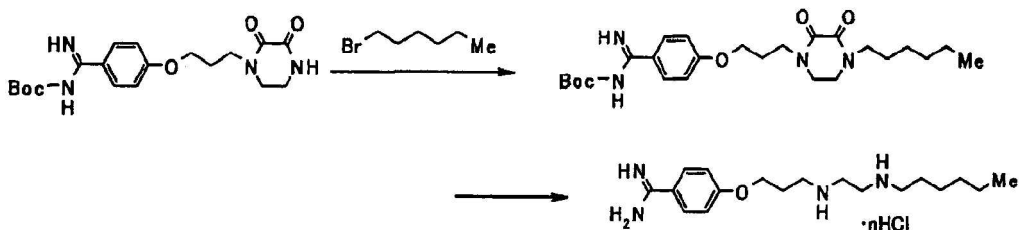


Se disolvieron 95 mg de éster etílico del ácido 6-[4-{3-[[4-((tert-butoxycarbonyl)amino)(imino)metil]fenoxi]propil}-2,3-dioxo-1-piperazinil]hexanoico en 1,8 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Tras la finalización de la reacción, se retiró el ácido clorhídrico de 6 moles/l a presión reducida. Se añadió etanol al residuo obtenido y se realizó la filtración para obtener 73 mg de un sólido de color blanco, clorhidrato de ácido 6-({2-[[3-[[4-[[amino](imino)metil]fenoxi]propil]amino]etil]amino} hexanoico.

IR (KBr) cm^{-1} : 3369, 1718, 1670, 1610

^1H RMN (D_2O) δ : 1,2-1,3 (2H, m), 1,4-1,7 (4H, m), 2,0-2,3 (4H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,1-3,4 (6H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 6,9-7,1 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m).

Ejemplo 13



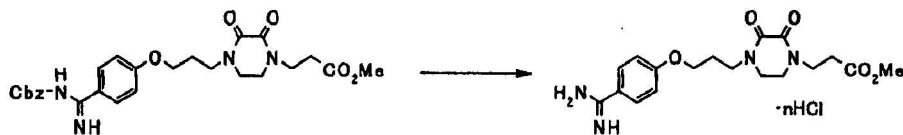
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 11 y 12.
Clorhidrato de 4-[3-[[2-(hexilamino)etil]amino]propoxi]benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 2772, 1676, 1610

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,88 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,2-1,4 (6H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,2-3,4 (4H, m), 3,5 (2H, s a), 4,2-4,3 (2H, m), 7,17 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 9,16 (2H, s a), 9,25 (2H, s a).

5

Ejemplo 14 Ejemplo 14-1



Se disolvieron 1,74 g de 3-[4-(3-{4-[[[(benciloxi)carbonil]amino}(imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propanoato de metilo en 10 ml de N,N-dimetilformamida. Después, a la solución se le añadieron 0,52 g de paladio al 5%-carbono suspendidos en 7,4 ml de N, N-dimetilformamida y 0,85 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el residuo se lavó con 20 ml de N,N-dimetilformamida. El filtrado se concentró después a presión reducida. Se añadieron 20 ml de xileno al residuo obtenido y la mezcla se concentró además a presión reducida para obtener 1,37 g de clorhidrato de 3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propanoato de metilo.

10

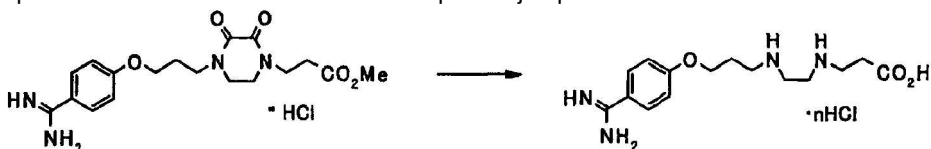
15

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,95-2,05 (2H, m), 2,61 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,50-3,58 (8H, m), 3,60 (3H, s), 4,12 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,14 (2H, s a), 9,31 (2H, s a).

Ejemplo 14-2

El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 12.

20



Clorhidrato de N-{2-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)amino]etil}- β -alanina

IR (KBr) cm^{-1} : 3377, 3237, 2763, 1724, 1684, 1609

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,20 (2H, m), 2,71 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,09-3,18 (4H, m), 3,29 (4H, s a), 3,30-3,60 (4H, m), 4,22 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,90 (2H, s a), 9,21 (2H, s a).

25

Ejemplo 15

Ejemplo 15-1



30

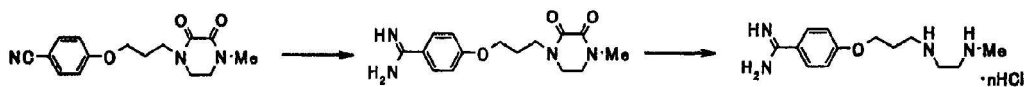
Se disolvieron 1,80 g de 4-[3-(2,3-dioxo-1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo en 33 ml de N,N-dimetilformamida y mientras se enfriaba con hielo a la solución se le añadieron 0,26 g de hidruro sódico al 60% seguido de agitación durante 1 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron 0,41 ml de yoduro de metilo y después, 1,5 horas más tarde, se añadieron 0,41 ml más de yoduro de metilo seguido de agitación a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añadió a una solución mixta de agua helada y cloroformo y la mezcla obtenida se ajustó después a pH 7,2 con ácido clorhídrico. Después, la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de cloroformo y la capa orgánica obtenida se combinó. La capa obtenida de esta manera se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró después a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 20:1] para obtener 1,48 g de un sólido de color blanco, 4-[3-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo.

35

40

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,10-2,18 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,56-3,63 (4H, m), 3,67 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m).

Ejemplo 15-2



45

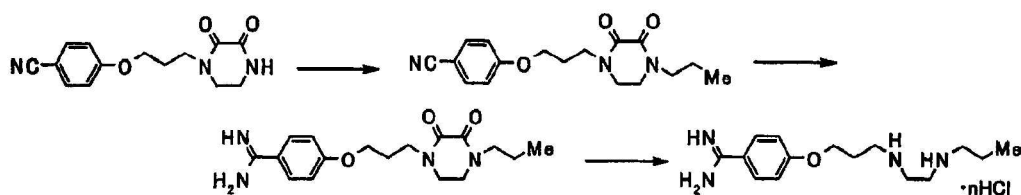
Se añadieron 10 ml de etanol y 2,5 ml de cloruro de metileno a 1,44 g de 4-[3-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinil)propoxi]benzonitrilo. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la mezcla hasta que se saturó. Se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 22,5 horas. Tras la finalización de la

reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 10 ml de etanol y 2,5 ml de cloruro de metileno y después a la misma se le añadieron 0,97 g de acetato de amonio seguido de calentamiento hasta el reflujo. Tras la finalización de la reacción, la temperatura se enfrió a temperatura ambiente y la solución de reacción se concentró después a presión reducida. El residuo obtenido se filtró con etanol para obtener un sólido de color blanco. Se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l al sólido de color blanco obtenido y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido de color blanco obtenido se filtró con etanol para obtener 1,26 g de clorhidrato de 4-(3-[[2-(metilamino)etil]amino]propoxi)benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 2722, 1669, 1610

^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 2,14-2,21 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,22 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,30-3,37 (4H, m), 4,19-4,23 (2H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo 16



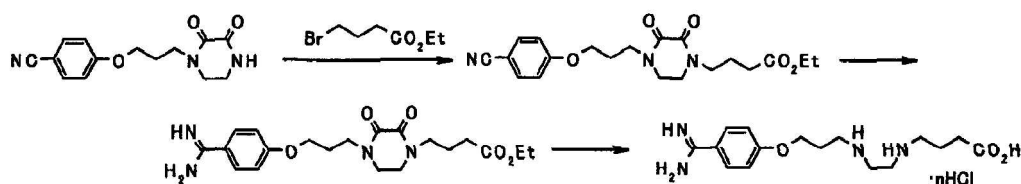
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 15.

Clorhidrato de 4-(3-[[2-(propilamino)etil]amino]propoxi)benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3318, 2771, 1673, 1609

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,6-1,8 (2H, m), 2,18 (2H, s a), 2,90 (2H, s a), 3,13 (2H, s a), 3,34 (4H, s a), 4,25 (2H, s a), 7,1-7,7 (2H, m), 7,18 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 9,19 (2H, s a), 9,30 (2H, s a).

Ejemplo 17



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 15.

Clorhidrato de ácido 4-((3-[[4-(amino(imino)metil]fenoxi)propil]amino)etil)amino) butírico

IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 2770, 1718, 1670, 1609

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,8-1,9 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,39 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,00 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,17 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,30 (4H, s), 4,21 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

Ejemplo 18

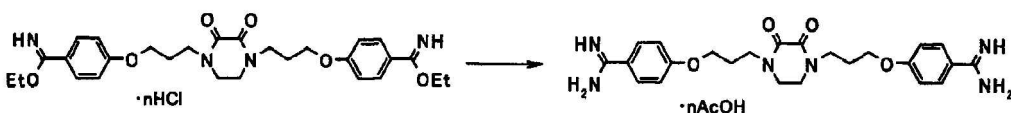


Se suspendieron 2,16 g de 4-(3-[[4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi]benzonitrilo en 50,0 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la suspensión seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida para obtener 2,95 g de un sólido de color amarillo pálido, clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[etoxi(imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}bencenocarboximidoato de etilo.

IR (KBr) cm^{-1} : 3393, 2875, 1684, 1608

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,47 (6H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,95-2,05 (4H, m), 3,46-3,62 (8H, m), 4,15 (4H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,61 (4H, c, $J = 7,0$ Hz), 7,16 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,16 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,22 (1H, s a), 11,96 (1H, s a).

Ejemplo 19

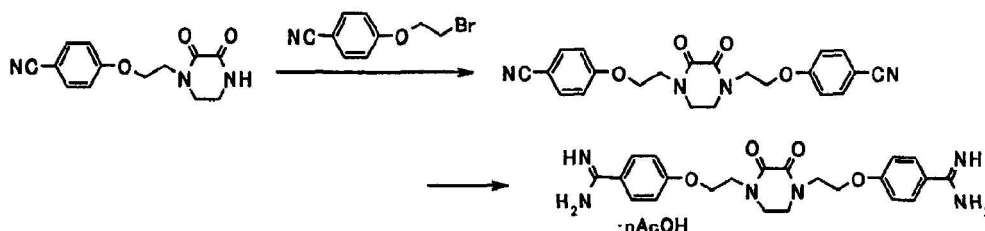


Se suspendieron 2,69 g de clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[etoxi(imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}bencenocarboximidoato de etilo en 45,0 ml de etanol y después a la suspensión se le añadieron 1,60 g de acetato de amonio. La mezcla se calentó hasta el reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró un precipitado para obtener 2,51 g de un sólido incoloro, acetato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 3117, 1670, 1609

¹H RMN (CD₃OD) δ: 1,90 (3H, s), 2,10-2,20 (4H, m), 3,64-3,76 (8H, m), 4,16 (4H, t, J = 5,9 Hz), 7,10-7,20 (4H, m), 7,75-7,80 (4H, m).

Ejemplo 20



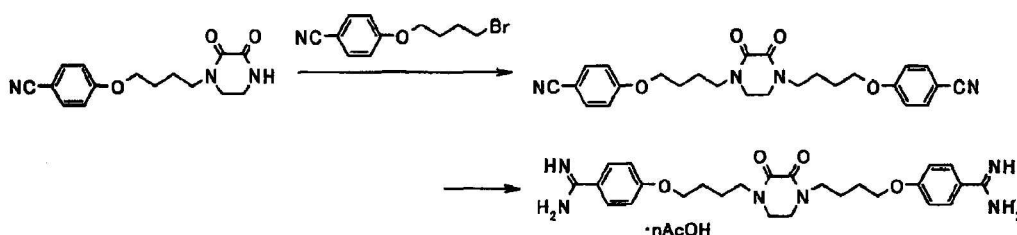
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7 y los Ejemplos 18 y 19.

Acetato de 4-{2-[4-(2-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}etil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]etoxi}benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3203, 1674, 1612

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1,89 (6H, s), 3,67 (4H, s), 3,76 (4H, t, J = 4,8 Hz), 4,26 (4H, t, J = 4,8 Hz), 7,16 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,81 (4H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 21



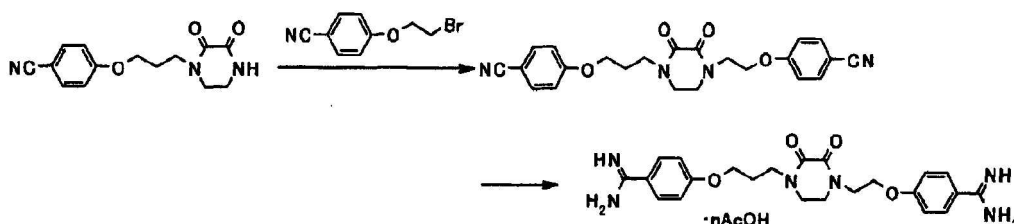
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7 y los ejemplos 18 y 19.

Acetato de 4-{4-[4-(4-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}butil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]butoxi}benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3134, 3049, 1654, 1610

¹H RMN (CD₃OD) δ: 1,80-1,86 (8H, m), 1,90 (6H, s), 3,56 (4H, t, J = 6,6 Hz), 3,65 (4H, s), 4,14 (4H, t, J = 5,5 Hz), 7,10-7,14 (4H, m), 7,75-7,80 (4H, m).

Ejemplo 22



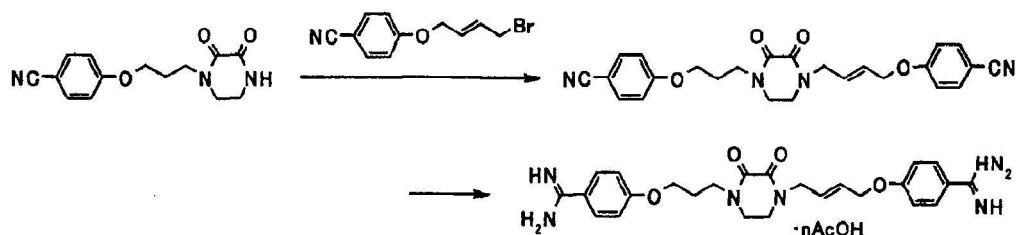
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7 y los ejemplos 18 y 19.

Acetato de 4-{3-[4-(2-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}etil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3346, 3128, 1670, 1608

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1,97-2,04 (2H, m), 2,08 (6H, s), 3,53 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,55-3,60 (2H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,27 (2H, t, J = 5,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,22 (8H, s a).

Ejemplo 23



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo de referencia 7 y los ejemplos 18 y 19.

Acetato de 4-((E)-4-(3-(4-(4-amino(imino)metil)fenoxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil)-2-butenil)oxi)benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3164, 1669, 1610

^1H RMN (D_2O) δ : 1,96 (6H, s), 2,10-2,20 (2H, m), 3,58-3,74 (6H, m), 4,10 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,21 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,75 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,86 (1H, dt, $J = 15,6, 5,4$ Hz), 5,93 (1H, dt, $J = 15,6, 4,9$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,70-7,82 (4H, m).

Ejemplo 24



Se disolvieron 1,76 g de acetato de 4-((E)-4-(3-(4-(4-amino(imino)metil)fenoxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil)propoxi)benzamidina en 30,0 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l y la solución obtenida se calentó hasta el refluxo durante 5 horas. Tras la finalización de la reacción, se retiró el ácido clorhídrico de 6 moles/l a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron etanol y se realizó la filtración para obtener 1,29 g de un sólido incoloro, clorhidrato de 4-((E)-4-(3-(4-(4-amino(imino)metil)fenoxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil)-2-butenil)oxi)benzamidina.

IR (KBr) cm^{-1} : 3306, 3162, 2714, 1674, 1609

^1H RMN (de-DMSO) δ : 2,14-2,22 (4H, m), 3,14 (4H, s a), 3,38 (4H, s), 4,24 (4H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,18 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,03 (4H, s a), 9,27 (4H, s a), 9,82 (4H, s a).

Ejemplo 25



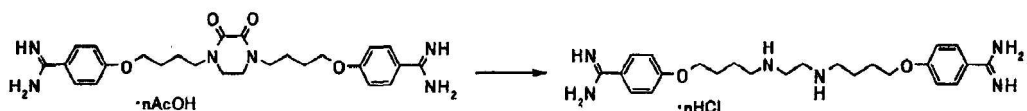
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 4-((E)-4-(3-(4-(4-amino(imino)metil)fenoxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil)-2-butenil)oxi)benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3312, 3097, 1662, 1609

^1H RMN (de-DMSO) δ : 3,20-3,80 (10H, m), 4,44 (4H, s a), 7,24 (4H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 9,11 (4H, s a), 9,32 (4H, s a), 9,98 (2H, s a).

Ejemplo 26



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 4-((E)-4-(3-(4-(4-amino(imino)metil)fenoxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil)-2-butenil)oxi)benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3164, 2717, 1676, 1609

^1H RMN (de-DMSO) δ : 1,84 (8H, s a), 3,02 (4H, s a), 3,30-3,40 (4H, m), 4,13 (4H, s a), 7,17 (4H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (4H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,04 (4H, s a), 9,27 (4H, s a), 9,68 (3H, s a).

Ejemplo 27



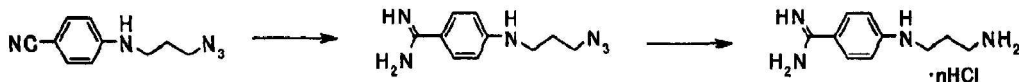
El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 4-((E)-4-(3-(4-(4-amino(imino)metil)fenoxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil)-2-butenil)oxi)benzamidina

IR (KBr) cm^{-1} : 3335, 3124, 2772, 1671, 1609

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20 (2H, s a), 3,14 (2H, s a), 3,30-3,60 (6H, m a), 4,26 (2H, s a), 4,46 (2H, s a), 7,17 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (4H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,80-8,00 (4H, m a), 9,19 (4H, s a), 9,30-9,50 (4H, m a), 10,05 (4H, s a).

5 Ejemplo 28



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 4 y 5.

Clorhidrato de 4-[(3-aminopropil)amino]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,84-1,91 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,50-4,00 (2H, a), 6,72 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (3H, s), 8,78 (2H, s), 8,98 (2H, s).

Ejemplo 29



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 4.

15 4-[(3-azidopropil)sulfanil]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,79-1,86 (2H, m), 3,07 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,33 (1H, s), 3,47 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,73 (2H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

Ejemplo 30



20 Se disolvieron 0,24 g de 4-[(3-azidopropil)sulfanil]benzamidina en 4,0 ml de metanol. Después, a la solución se añadieron 0,18 g de 1,3-propanoditio y 0,56 ml de trietilamina a temperatura ambiente seguido de agitación durante 1 día. Después, a la misma se le añadieron 2,16 g de 1,3-propanoditio a temperatura ambiente seguido de agitación durante 5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se extrajo con 10 ml de agua y la capa de agua obtenida se combinó. A la capa acuosa se le añadieron 20 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l. La mezcla se lavó 3 veces con cloroformo y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol:ácido trifluoroacético = 2000:1000:1] para obtener 0,10 g de un sólido de color amarillo pálido, trifluoroacetato de 4-[(3-aminopropil)sulfanil]benzamidina.

30 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,88-1,96 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,17 (1H, s), 3,21 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (3H, s), 9,11 (2H, s), 9,37 (2H, s).

Ejemplo 31



35 Se disolvieron 0,60 g de 4-2-[(2-[(4-cianofenoxi)etil]amino)etoxi]benzonitrilo en 20 ml de etanol. Después, mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la solución hasta que se saturó. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 30 ml de etanol y después a la misma se le añadieron 1,20 g de acetato de amonio a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5,5 horas durante el calentamiento hasta el reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico al residuo y el disolvente se retiró otra vez. Después, el sólido obtenido se filtró con una solución mixta de isopropanol y etanol para obtener 0,31 g de un sólido de color pardo pálido, clorhidrato de 4-2-[(2-4-[(amino(imino)metil]fenoxi)etil]amino)etoxi]benzamidina.

45 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,35-3,55 (4H, m), 4,50 (4H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,22 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,93 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,21 (3H, s), 9,40 (4H, s), 9,88 (2H, s a).

Ejemplo 32

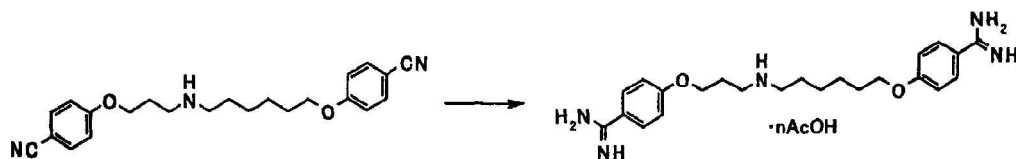


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 31.

Clorhidrato de 4-{3-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)amino]propoxi}benzamidina

- 5 ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 2,15-2,22 (4H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 4,22 (4H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,16 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,87 (4H, d, $J = 9,3$ Hz), 9,00 (4H, s), 9,29 (6H, s).

Ejemplo 33

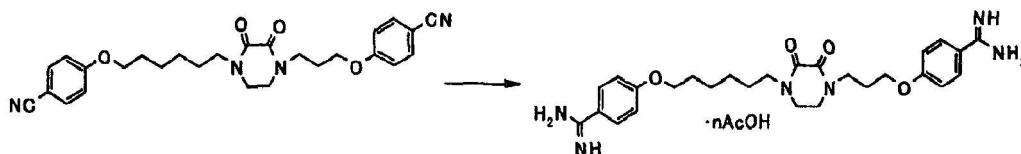


- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 31.

Acetato de 4-{3-[(6-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}hexil)amino]propoxi}benzamidina

^1H RMN (D_2O) δ : 1,40-1,60 (4H, m), 1,74-1,87 (4H, m), 1,94 (6H, s), 2,23-2,30 (2H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,31 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,30 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,16-7,21 (4H, m), 7,78-7,82 (4H, m).

- 15 Ejemplo 34

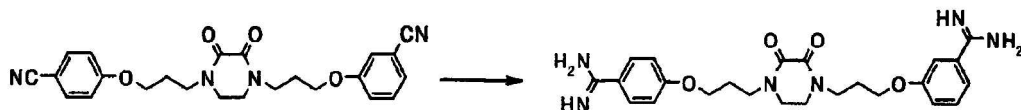


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

Acetato de 4-{3-[4-(6-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}hexil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}benzamidina

- 20 ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O}$) δ : 1,26-1,36 (2H, m), 1,40-1,60 (4H, m), 1,70-1,80 (8H, m), 1,90-2,20 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,50-3,62 (6H, m), 4,07-4,14 (4H, m), 7,11-7,14 (4H, m), 7,76-7,79 (4H, m).

Ejemplo 35



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

- 25 3-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propoxi}benzamidina

^1H RMN (de-DMSO) δ : 1,90-2,00 (4H, m), 3,51-3,57 (8H, m), 4,07-4,13 (4H, m), 7,12 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,49 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,10-9,60 (6H, m).

Ejemplo 36



- 30 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}-2-(benciloxi)propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]-2-(benciloxi)propoxi}benzamidina

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 3,48-3,72 (6H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,16-4,19 (2H, m), 4,24-4,28 (2H, m), 4,37 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,59-4,70 (4H, m), 7,17 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,23-7,30 (10H, m), 7,86 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,80-9,40 (6H, m).

- 35 Ejemplo 37



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

4-({3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]anilino}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]propil]amino}benzamidina

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 1,70-1,90 (4H, m), 3,11-3,16 (4H, m), 3,20-3,50 (4H, m), 3,55 (4H, s), 6,69 (4H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,93 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,70 (4H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,10-8,90 (6H, a).

5 Ejemplo 38

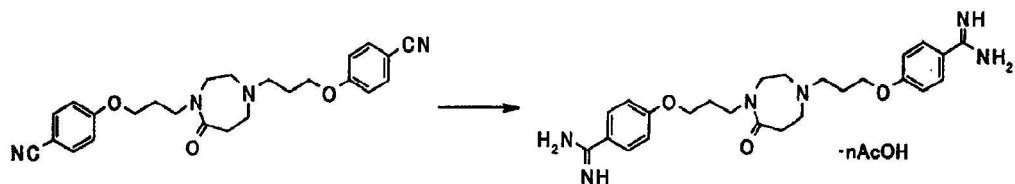


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-2-oxo-1-piperazinil]propoxi}benzamidina

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 1,97-2,03 (2H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 3,30-4,00 (10H, m), 4,15-4,23 (4H, m), 7,15-7,20 (4H, m), 7,90-7,94 (4H, m), 9,18-9,20 (4H, s), 9,38-9,40 (4H, m), 12,38 (1H, s a).

Ejemplo 39



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

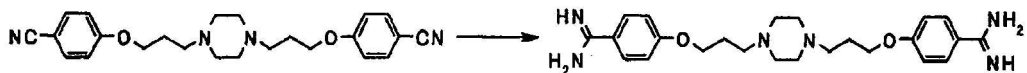
Acetato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-7-oxo-1,4-diazepan-1-il]propoxi}benzamidina

^1H RMN (D_2O) δ : 1,94 (6H, s), 2,01-2,11 (4H, m), 2,67-2,82 (8H, m), 3,58-3,68 (4H, m), 4,18 (4H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,14-7,20 (4H, m), 7,80 (4H, d, $J = 8,4$ Hz).

Ejemplo 40

20

Ejemplo 40-1



Se disolvieron 4,00 g de 4-({3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzonitrilo) en 280 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la solución seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en 200 ml de etanol y después a la suspensión se le añadieron 7,62 g de acetato de amonio a temperatura ambiente seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron 200 ml de agua y 100 ml de cloroformo al residuo obtenido y la mezcla se ajustó después a pH 13 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico de 5,0 moles/l. Se filtró un precipitado y éste se lavó con agua, hasta que se volvió neutral para obtener 4,04 g de un sólido de color blanco, 4-({3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina).

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 1,70-2,00 (4H, m), 2,10-2,70 (12H, m), 4,03 (4H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,00-6,80 (6H, s a), 6,92 (4H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,71 (4H, t, $J = 8,7$ Hz).

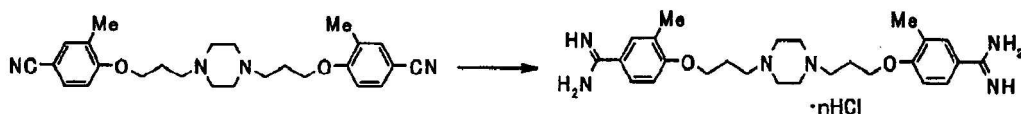
Ejemplo 40-2



Se suspendieron 0,25 g de 4-({3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina) en 5,0 ml de etanol. A la solución se le añadieron 1,5 ml de una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 2,0 moles/l. Después, se añadieron 3,0 ml de agua para disolución. El disolvente se retiró después a presión reducida. Después, el residuo se filtró con etanol para obtener 0,25 g de clorhidrato de 4-({3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina).

^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 2,10-2,30 (4H, m), 3,10-3,90 (14H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 7,17 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,99 (4H, s), 9,24 (4H, s).

Ejemplo 41

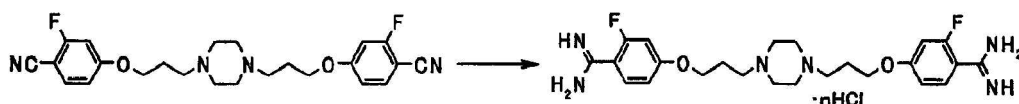


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]-2-metilfenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-3-metilbenzamidina

- 5 ^1H RMN (de-DMSO) δ : 2,10-2,40 (10H, m), 3,00-4,00 (12H, m), 4,22 (4H, t, J = 5,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,70-7,80 (4H, m), 9,06 (4H, s), 9,24 (4H, s), 12,10-12,80 (2H, a).

Ejemplo 42

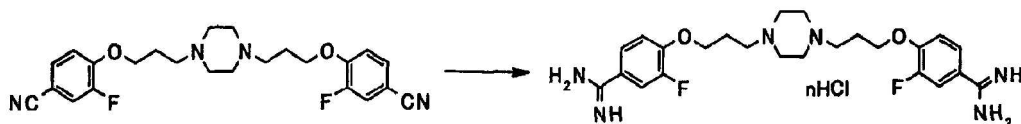


- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]-3-fluorofenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-2-fluorobenzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 2,16-2,30 (4H, m), 3,35 (4H, t, J = 7,7 Hz), 3,58 (8H, s a), 4,00-4,40 (4H, m), 6,99-7,09 (4H, m), 7,66 (2H, t, J = 8,5 Hz).

- 15 Ejemplo 43

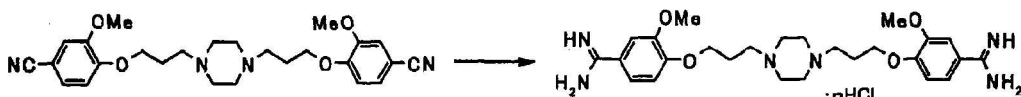


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]-2-fluorofenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-3-fluorobenzamidina

- 20 ^1H RMN (D_2O) δ : 2,41-2,47 (4H, m), 3,63 (4H, t, J = 7,4 Hz), 3,65-4,00 (8H, m), 4,40 (4H, t, J = 5,4 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,65-7,68 (4H, m).

Ejemplo 44

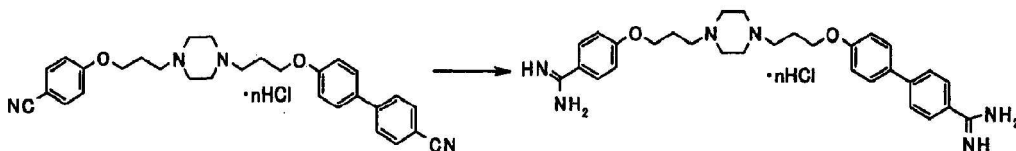


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]-2-metoxifenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-3-metoxibenzamidina

- 25 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,40 (4H, m), 3,10-4,00 (14H, m), 3,88 (6H, s), 4,20 (4H, t, J = 5,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, s), 7,51-7,53 (2H, m), 9,01 (4H, s), 9,29 (4H, s).

Ejemplo 45

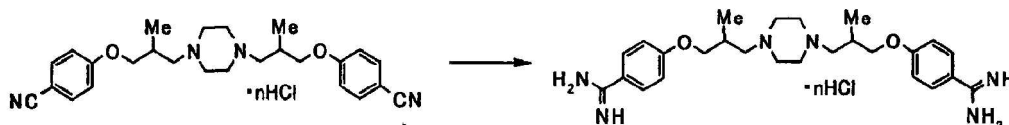


- 30 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}[1,1'-bifenil]-4-amidina

- 35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20-2,30 (4H, m), 3,20-3,90 (14H, m), 4,17 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,23 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89-7,97 (6H, m), 9,16 (2H, s), 9,31-9,33 (4H, m), 9,49 (2H, s).

Ejemplo 46

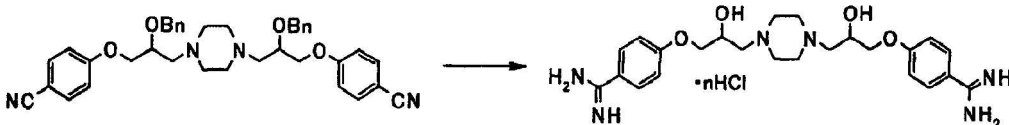


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}-2-metilpropil)-1-piperazinil]-2-metilpropoxi}benzamidina

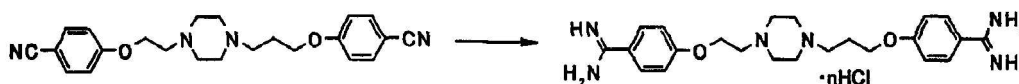
^1H RMN (D_2O) δ : 1,20 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,66-2,70 (2H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,55-4,00 (8H, m), 4,09-4,13 (2H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 7,19 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,81 (4H, $J = 8,8$ Hz).

Ejemplo 47



Se añadieron 70 ml de etanol a 1,00 g de 4-(2-(benciloxi)-3-{4-[2-(benciloxi)-3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo. Durante el enfriamiento con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno a la mezcla hasta que se saturó seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo otra vez gas de cloruro de hidrógeno en la mezcla hasta que se saturó seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,35 g de un sólido de color amarillo pálido. Se suspendieron 1,24 g del sólido obtenido en 120 ml de etanol y después a la misma se le añadieron 2,20 g de acetato de amonio a temperatura ambiente seguido de agitación durante 4 horas con calentamiento hasta el reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol y después a la solución se le añadió una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 2 moles/l. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color amarillo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice [YMC-GEL, ODS-AM 120-S50, eluyente; una solución acuosa al 10% de acetonitrilo] para obtener un producto oleoso incoloro. Al producto oleoso obtenido se le añadieron 15 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de agitación en 85 °C a 90 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se filtró con isopropanol para obtener 0,42 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}-2-hidroxipropil)-1-piperazinil]-2-hidroxipropoxi}benzamidina. ^1H RMN (D_2O) δ : 3,50-3,70 (4H, m), 3,80-4,00 (8H, m), 4,21-4,31 (4H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 7,70-7,90 (4H, m).

Ejemplo 48



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(2-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}etil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20-2,30 (2H, m a), 3,20-3,90 (14H, m), 4,22 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,53 (2H, s a), 7,16-7,25 (4H, m), 7,87-7,92 (4H, m), 9,10 (2H, s), 9,13 (2H, s), 9,30 (2H, s), 9,32 (2H, s).

Ejemplo 49

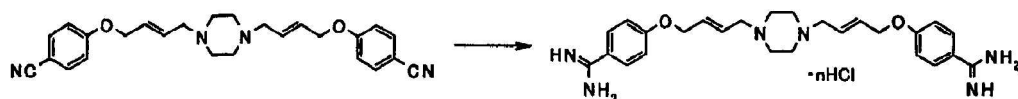


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{2-[4-(2-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}etil)-1-piperazinil]etoxi}benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,20-3,90 (14H, m), 4,40-4,60 (4H, m), 7,23 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (4H, d, $J = 8,8$ Hz), 9,06 (4H, s), 9,29 (4H, s).

Ejemplo 50

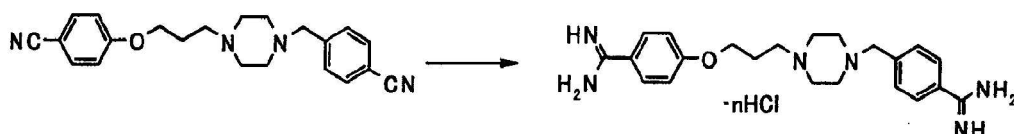


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-((E)-4-[4-((E)-4-[4-[amino(imino)metil]fenoxi]-2-butenil)-1-piperazinil]-2-butenil]oxi)benzamidina

- 5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,10-4,00 (14H, m), 4,76 (4H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,94-6,03 (2H, m), 6,10-6,30 (2H, m), 7,19 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,87 (4H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,04 (4H, s), 9,27 (4H, s).

Ejemplo 51

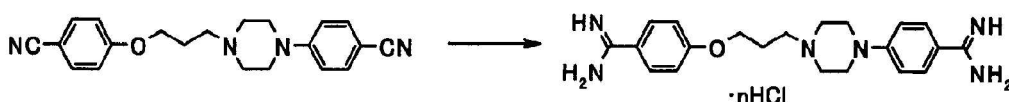


- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-[3-(4-[4-[amino(imino)metil]bencil]-1-piperazinil)propoxi]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,30 (2H, m), 3,10-4,90 (16H, m), 7,46 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90-8,10 (4H, m), 9,14 (2H, s), 9,33 (2H, s), 9,42 (2H, s), 9,58 (2H, s).

- 15 Ejemplo 52



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-[4-(3-[4-[amino(imino)metil]fenoxi]propil)-1-piperazinil] benzamidina

- 20 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20-2,40 (2H, m), 3,00-3,50 (8H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 4,22 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,16-7,20 (4H, m), 7,82 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,86 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,77 (2H, s), 8,93 (2H, s), 9,09 (2H, s), 9,22 (2H, s).

Ejemplo 53

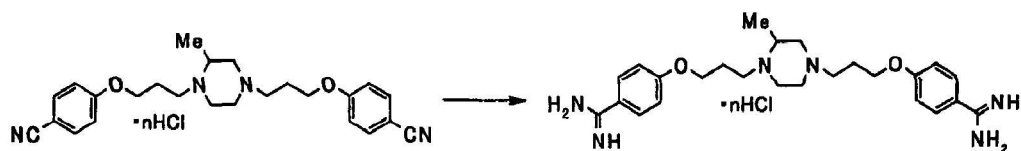


- 25 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-[4-(5-[4-[amino(imino)metil]fenoxi]pentil)-1-piperazinil]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,42-1,54 (2H, m), 1,74-1,90 (4H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 3,20-3,50 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 4,06-4,16 (4H, m), 7,16 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,85 (2H, s), 8,99 (2H, s), 9,11 (2H, s), 9,24 (2H, s).

- 30 Ejemplo 54

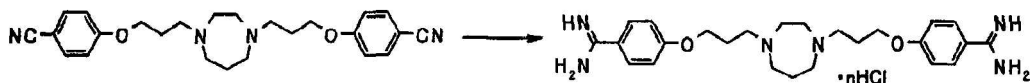


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-[3-[4-(3-[4-[amino(imino)metil]fenoxi]propil)-2-metil-1-piperazinil]propoxi]benzamidina

- 35 ^1H RMN (D_2O) δ : 2,20-2,50 (4H, m), 3,33-3,60 (5H, m), 3,72-4,04 (6H, m), 4,20-4,40 (4H, m), 7,17-7,20 (4H, m), 7,86 (4H, d, $J = 8,4$ Hz).

Ejemplo 55



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1,4-diazepan-1-il]propoxi}benzamidina

- 5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,40 (6H, m), 3,20-4,00 (14H, m), 4,21 (4H, t, J = 5,9 Hz), 7,17 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (4H, d, J = 8,8 Hz), 8,96 (4H, s), 9,23 (4H, s).

Ejemplo 56

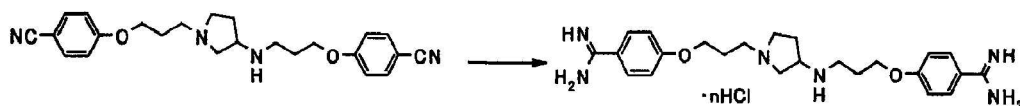


- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{2-[1-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-4-piperidinil]etoxi}benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,60-1,80 (3H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 3,10-3,40 (5H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 4,10-4,21 (4H, m), 7,16 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,99-9,00 (4H, m), 9,24-9,25 (4H, m).

- 15 Ejemplo 57



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-(3-{3-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)amino]-1-pirrolidinil}propoxi)benzamidina

- 20 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,70 (6H, m), 3,00-4,10 (10H, m), 4,21-4,26 (4H, m), 7,18 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (4H, d, J = 8,8 Hz), 8,96 (4H, s a), 9,24 (4H, s a), 9,80-10,02 (2H, a).

Ejemplo 58



- 25 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-(3-{[1-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-4-piperidinil]amino}propoxi)benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,00-2,40 (8H, m), 2,90-3,70 (10H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (4H, d, J = 8,8 Hz), 9,05 (4H, s), 9,28 (4H, s), 9,60-9,80 (2H, m).

- 30 Ejemplo 59

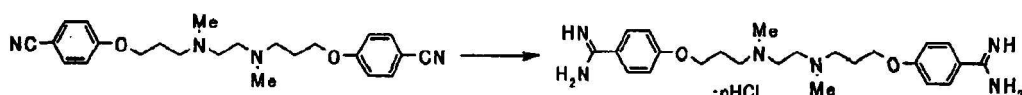


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[(1-{4-[amino(imino)metil]bencil}-4-piperidinil)amino]propoxi}benzamidina

- 35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,00-2,40 (6H, m), 2,90-3,70 (7H, m), 4,22 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,80-8,00 (1H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,03 (2H, s), 9,20-9,40 (4H, m), 9,40-9,80 (4H, m).

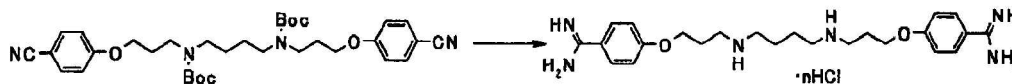
Ejemplo 60



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[(2-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)(metil)amino]etil)(metil)amino]propoxi}benzamidina
¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 2,10-2,30 (4H, m), 2,85 (6H, s), 3,20-3,90 (8H, m), 4,22 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,17 (4H, d, J = 9,0 Hz), 7,91 (4H, d, J = 9,0 Hz), 9,17 (4H, s), 9,37 (4H, s), 11,7 (2H, s a).

5 Ejemplo 61

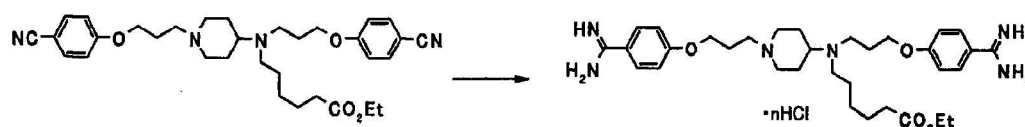


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-{3-[(4-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)amino]butil)amino]propoxi}benzamidina
¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1,60-1,80 (4H, m), 2,10-2,30 (4H, m), 2,80-3,20 (8H, m), 4,22 (4H, t, J = 6,1 Hz), 7,17 (4H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (4H, d, J = 9,0 Hz), 8,97 (4H, s), 9,00-9,60 (2H, a), 9,25 (6H, s).

10

Ejemplo 62



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

15 Clorhidrato de 6-{(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)[1-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-4-piperidinil]amino}hexanoato de etilo
¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,25-1,40 (2H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 2,10-2,40 (10H, m), 3,00-3,90 (11H, m), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,10-4,30 (4H, m), 7,16-7,21 (4H, m), 7,86 (4H, d, J = 8,8 Hz), 8,94 (4H, s), 9,23 (4H, s), 11,05 (1H, s), 11,20 (1H, s).

20

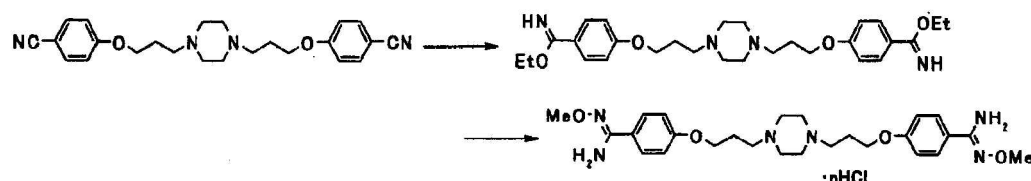
Ejemplo 63



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

25 N-{6-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]hexil}acetamida
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,25-1,42 (4H, m), 1,44-1,54 (4H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,10-2,80 (15H, m), 3,21-3,26 (2H, m), 4,05 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,30-5,50 (1H, s a), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz).

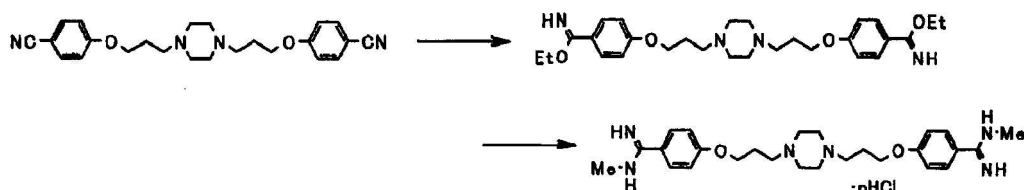
Ejemplo 64



30 Se disolvieron 0,81 g de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil}propoxi)benzonitrilo en 20 ml de cloroformo y después a la misma se le añadieron 180 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la solución. La solución hizo reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. Se suspendieron el residuo obtenido y 0,84 g de clorhidrato de metoxiamina en 30 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, a la suspensión se le añadieron 4,2 ml de trietilamina seguido de agitación durante 5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 30 ml de cloroformo y 30 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 20:1] para obtener 0,59 g de un sólido de color café pálido. Se disolvieron 0,50 g del sólido obtenido en 10 ml de cloroformo y a la misma se le añadieron 2 ml de una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 2 moles/l. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se filtró con etanol para obtener 0,51 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-N'-metoxibenzamidina.

45 ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 2,20-2,40 (4H, m), 3,25-4,00 (14H, m), 3,86 (6H, s), 4,21 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,15 (4H, d, J = 9,0 Hz), 7,82 (4H, d, J = 9,0 Hz), 8,75-9,50 (4H, a), 12,00-13,00 (2H, a).

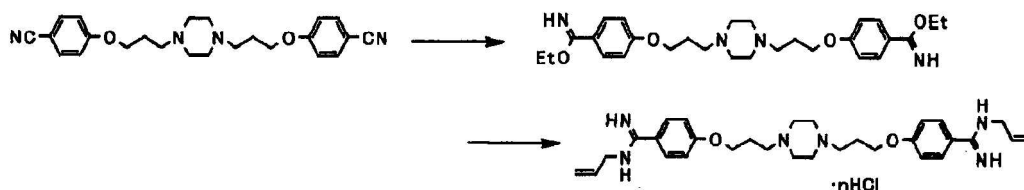
Ejemplo 65



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 64.

- 5 Clorhidrato de 4-{3- [4-(3-{4-[imino(metilamino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-N-metilbenzamidina
 ^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 2,20-2,30 (4H, m), 3,00 (6H, s), 3,30-3,40 (4H, m), 3,90-4,00 (8H, m), 4,19 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,16 (4H, d, J = 9,2 Hz), 7,75 (4H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo 66



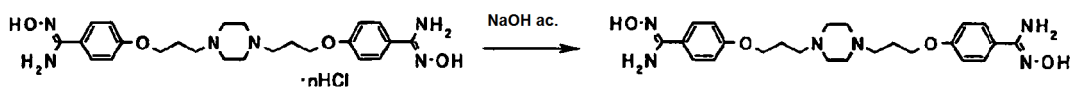
- 10 El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 64.
 Clorhidrato de N-alil-4-{3-[4-(3-{4-[(alilamino)imino]metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina
 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20-2,30 (4H, m), 3,30-4,00 (14H, m), 4,00-4,30 (8H, m), 5,23-5,33 (4H, m), 5,89-5,98 (2H, m), 7,16 (4H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (4H, d, J = 8,2 Hz), 9,07 (2H, s), 9,55 (2H, s), 10,05 (2H, s).

Ejemplo 67



- 20 Se añadieron 5,9 ml de agua y 23,7 ml de etanol a 2,06 g de clorhidrato de hidroxilamina y 0,60 g de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperazinil]propoxi}benzonitrilo. Después, a la misma se le añadieron 4,14 ml de trietilamina y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró un precipitado y al mismo se le añadieron ácido clorhídrico de 2 moles/l y etanol y se disolvieron en el mismo. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice [YMC-GEL, ODS-AM 120-S50, eluyente; agua] para obtener 0,44 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-N'-hidroxibenzamidina.
 25 ^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 2,20-2,30 (4H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 3,50-3,90 (8H, m), 4,20 (4H, t, J = 5,6 Hz), 7,18 (4H, d, J = 9,2 Hz), 7,71 (4H, d, J = 9,2 Hz).

Ejemplo 68



- 30 Se disolvieron 0,54 g de clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-N'-hidroxibenzamidina en 20 ml de agua y la solución se ajustó después a pH 12 con una solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l. Se filtró un precipitado y se lavó con agua y etanol para obtener 0,42 g de un sólido de color blanco, 4-{3-[4-(3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-N'-hidroxibenzamidina.
 35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,80-2,00 (4H, m), 2,20-2,80 (12H, m), 4,02 (4H, t, J = 6,3 Hz), 5,71 (4H, s), 6,91 (4H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (4H, d, J = 8,7 Hz), 9,45 (2H, s).

Ejemplo 69

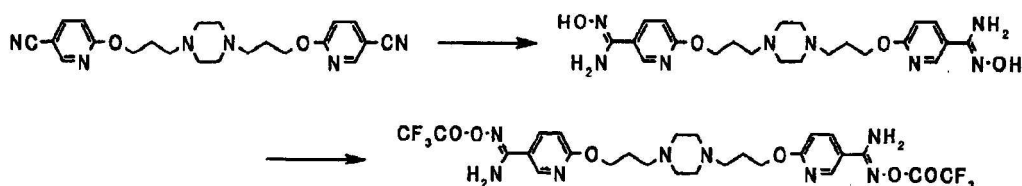


Se disolvieron 0,12 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}-N'-hidroxibenzamidina en 2,0 ml de ácido acético y después a la solución se le añadieron 0,08 ml de anhídrido acético

a temperatura ambiente seguido de agitación durante 1 hora. Después de 1 hora, a la mezcla de reacción se le añadieron 0,08 g de paladio al 5%-carbono y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 1,5 horas. Tras la finalización de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol y después a la misma se le añadieron 3 ml de una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 2,6 moles/l. Después, el disolvente se retiró después a presión reducida. Se añadió isopropanol al residuo obtenido y se filtró un precipitado para obtener 0,11 g de un sólido de color pardo pálido, clorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina.

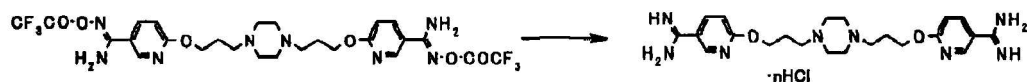
Los datos de las propiedades fisicoquímicas de este compuesto fueron congruentes con los datos del compuesto obtenido en el Ejemplo 40-2.

Ejemplo 70



Se suspendieron 0,30 g de 6-[3-(4-{3-[(5-ciano-2-piridinil)oxi]propil}-1-piperazinil)propoxi]nicotinonitrilo en 7,4 ml de etanol. A la suspensión se le añadieron sucesivamente 0,21 ml de trietilamina y 0,10 g de clorhidrato de hidroxilamina seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después, a la solución de reacción se le añadieron sucesivamente 0,01 g de clorhidrato de hidroxilamina y 0,02 ml de trietilamina seguido de calentamiento a reflujo durante 3,5 horas. Después del enfriamiento, se filtró un sólido y después se lavó con 10 ml de etanol para obtener 0,25 g de un sólido de color pardo pálido. Se disolvieron 0,20 g del sólido de color café pálido en 2,0 ml de ácido trifluoroacético y a la solución se le añadieron 0,15 ml de anhídrido trifluoroacético seguido de agitación durante 0,7 horas. A la solución de reacción se le añadieron 0,15 ml más de anhídrido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 1,3 horas. A la solución de reacción se le añadieron 0,29 ml de trietilamina y 1,5 ml de anhídrido trifluoroacético seguido de agitación durante 62,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 10 ml de agua, 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 20 ml de acetato de etilo, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó dos veces con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; n-hexano:acetato de etilo = 1:1] para obtener 0,14 g de un sólido de color blanco, (6-{3-[4-(3-{[5-(amino{[(2,2,2-trifluoroacetil)oxi]imino}metil)-2-piridinil]oxi]propil}-1-piperazinil]propoxi}-3-piridinil)[[2,2,2-trifluoroacetil)oxi]imino}metilamina. IR (KBr) cm^{-1} : 1610

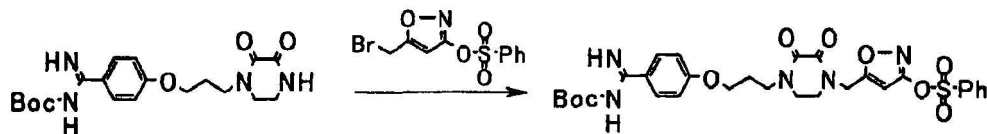
Ejemplo 71



Se disolvieron 0,13 g de (6-{3-[4-(3-{[5-(amino{[(2,2,2-trifluoroacetil)oxi]imino}metil)-2-piridinil]oxi]propil}-1-piperazinil]propoxi}-3-piridinil)[[2,2,2-trifluoroacetil)oxi]imino}metilamina en 5,0 ml de metanol, 2,0 ml de acetato de etilo y 0,12 ml de ácido trifluoroacético. A la solución se le añadieron 26 mg de paladio al 5%-carbono y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 7,5 horas. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de metanol seguido de filtración, y el filtrado se concentró después a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 5 ml de una solución de metanol y cloruro de hidrógeno de 2 moles/l y la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadieron 5 ml de etanol y el disolvente se retiró a presión reducida. El etanol se añadió al residuo obtenido y la mezcla se filtró para obtener 0,12 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 6-[3-(4-{3-[(5-[amino(imino)metil]-2-piridinil)oxi]propil]-1-piperazinil]propoxi}-3-piridinil)carboximidamida.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,20-2,30 (4H, m), 3,20-3,60 (8H, m), 3,70-3,91 (4H, a), 4,45 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (2H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,73 (2H, d, J = 2,6 Hz), 9,22 (4H, s), 9,50 (4H, s), 11,80-12,60 (2H, a).

Ejemplo 72

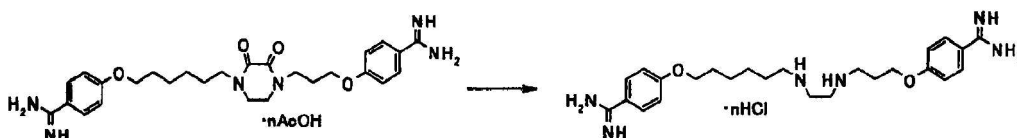


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 11.

Bencenosulfonato de 5-[[4-(3-{4-[[4-(terc-butoxicarbonil)amino](imino)metil]fenoxi}propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]metil]-3-isoxazolilo

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,57 (11H, s), 2,10-2,20 (2H, m), 3,50-3,70 (6H, m), 4,07 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,69 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,50-7,70 (2H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90-8,00 (2H, m).

Ejemplo 73

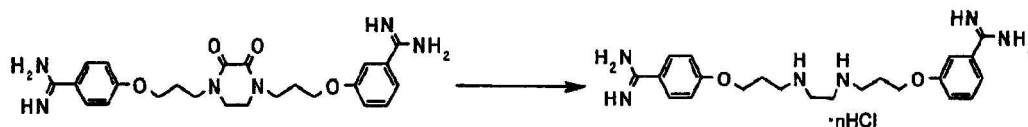


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 4-[3-({2-[(6-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}hexil)amino]etil}amino)propoxi] benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,35-1,50 (4H, m), 1,64-1,80 (4H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,87-2,90 (2H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,27-3,50 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,20-4,30 (2H, m), 7,13-7,21 (4H, m), 7,83-7,93 (4H, m), 9,00-9,20 (4H, m), 9,20-9,40 (4H, m), 9,50-10,00 (4H, m).

Ejemplo 74



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 3-[3-({2-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)amino]etil}amino)propoxi]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,10-2,30 (4H, m), 3,10-3,20 (4H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 4,20-4,30 (4H, m), 7,18 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,54 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 9,12 (2H, s), 9,32 (4H, s), 9,50 (2H, s), 9,60-10,20 (4H, m).

Ejemplo 75



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 4-[[3-({2-[(3-{4-[amino(imino)metil]anilino}propil)amino]etil}amino)propoxi]amino]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,90-2,00 (4H, m), 3,00-3,10 (4H, m), 3,27 (4H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,34 (4H, s a), 3,50-3,90 (2H, a), 6,72 (4H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,80-7,20 (2H, a), 7,69 (4H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,62 (4H, s), 8,89 (4H, s), 9,75 (4H, s a).

Ejemplo 76

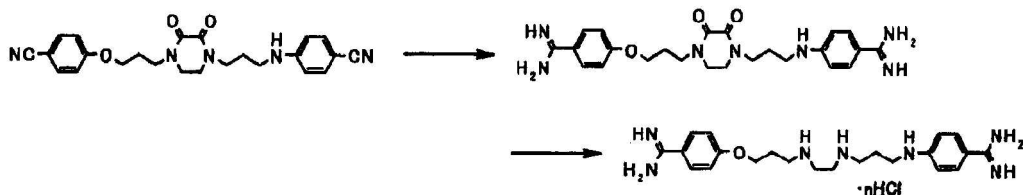


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de 4-[3-({2-[(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}-2-hidroxipropil)amino]etil}amino)-2-hidroxipropoxi]benzamidina

^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 3,00-3,20 (2H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 3,40-3,50 (4H, m), 4,00-4,20 (4H, m), 4,20-4,40 (2H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 7,80-8,00 (4H, m).

Ejemplo 77

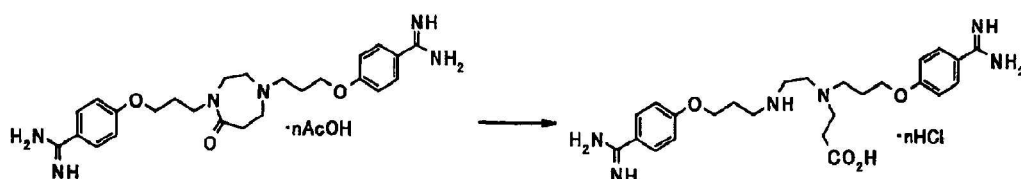


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 24.

Clorhidrato de 4-[[3-((2-[[3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil]amino]etil]amino)propil] amino]benzamidina

¹H RMN (d₆-DMSO + D₂O) δ: 1,90-2,00 (2H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 3,00-3,20 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,36 (4H, s), 4,25 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 78

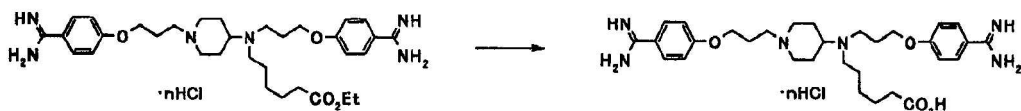


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de N-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-N-{2-[[3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil]amino]etil]-β-alanina

¹H RMN (D₂O) δ: 2,30-2,47 (4H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,59-3,87 (8H, m), 4,25-4,35 (4H, m), 7,15-7,23 (4H, m), 7,74-7,81 (4H, m).

Ejemplo 79



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 24.

Clorhidrato de ácido 6-((3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)[1-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-4-piperidinil]amino]hexanoico

¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 1,20-1,40 (2H, m), 1,45-1,70 (2H, m), 1,70-1,90 (2H, m), 2,10-2,40 (10H, m), 3,00-3,80 (13H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 7,85 (4H, d, J = 8,8 Hz), 8,89 (4H, s), 9,21 (4H, s).

Ejemplo 80



Se suspendieron 0,54 g de 1,4-bis[3-(4-cianofenoxi)propil]-2-piperazincarboxilato de etilo en 11,3 ml de etanol. Mientras se enfriaba con hielo, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno en la suspensión. La suspensión se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 13,5 horas y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 11,3 ml de etanol y a la solución se le añadieron 0,78 g de acetato de amonio seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiraron los productos insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró después a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 22,6 ml de ácido clorhídrico de 2 moles/l seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. Después, a la misma se le añadieron 11,3 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró después a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice [YMC-GEL, ODS-AM 120-S50, eluyente; agua] para obtener 0,29 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de ácido 1,4-bis[3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi]propil)-2-piperazincarboxílico.

¹H RMN (D₂O) δ: 2,19-2,30 (4H, m), 3,10-3,30 (6H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 3,50-3,85 (3H, m), 4,26 (4H, t, J = 5,6 Hz), 7,15-7,18 (4H, m), 7,76-7,80 (4H, m).

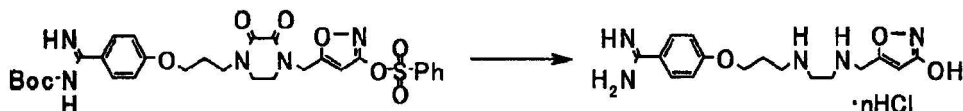
Ejemplo 81



Se disolvieron 0,59 g de N-{6-[4-(3-[4-[amino(imino)metil]fenoxi]propil)-1-piperazinil]hexil]acetamida en 20 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice [YMC-GEL, ODS-AM 120-S50, eluyente; agua] para obtener 0,33 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 4-{3-[4-(6-aminohehexil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina.

^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 1,20-1,40 (4H, m), 1,50-1,80 (4H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,70-2,90 (2H, m), 3,00-3,90 (12H, m), 4,20 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 82



Se añadieron 5,6 ml de ácido clorhídrico de 6 moles/l a 0,14 g de bencenosulfonato de 5-{[4-(3-[4-[(terc-butoxicarbonil)amino](imino)metil]fenoxi]propil)-2,3-dioxo-1-piperazinil]metil}-3-isoxazolilo y la mezcla se calentó hasta el reflujo durante 50 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo obtenido y se filtró un precipitado para obtener 0,06 g de un sólido de color blanco, clorhidrato de 4-{3-[(2-[(3-hidroxi-5-isoxazolil)metil]amino)etil]amino]propoxi}benzamidina.

^1H RMN (d_6 -DMSO + CF_3CO_2D) δ : 2,05-2,20 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,36 (4H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,38 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 83



Se suspendieron 0,55 g de clorhidrato de 4-{3-[4-(amino(imino)metil]fenoxi]propil)amino]etil]aminopropoxi}benzamidina en 10 ml de sulfóxido de dimetilo y después a la suspensión se le añadieron 0,66 g de trietilamina y 0,22 g de anhídrido acético a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5,5 horas. A la solución de reacción se le añadieron agua y cloroformo y después a la misma se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico, de manera que la mezcla se volvió alcalina. Después se separó la capa acuosa. La capa acuosa se volvió ácida añadiendo una solución de etanol y cloruro de hidrógeno y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice [YMC-GEL, ODS-AM 120-S50, eluyente; solución acuosa al 5% de acetonitrilo] para obtener 0,30 g de un sólido amorfo incoloro, clorhidrato de N-{2-[acetil(3-[4-(amino(imino)metil]fenoxi]propil)amino]etil]-N-(3-[4-(amino(imino)metil]fenoxi]propil)acetamida.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,90-2,10 (10H, m), 3,30-3,50 (8H, m), 4,00-4,20 (4H, m), 7,12-7,18 (4H, m), 7,84-7,87 (4H, m), 9,02 (4H, s), 9,25 (4H, s).

Ejemplo 84

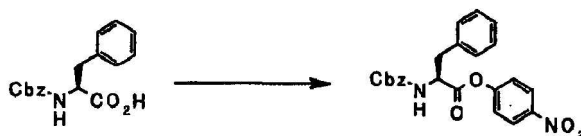


Se suspendieron 0,31 g de 4-{3-[4-(3-[4-(amino(imino)metil]fenoxi]propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina en 2,0 ml de sulfóxido de dimetilo y después a la suspensión se le añadieron 0,26 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente seguido de agitación durante 4 horas. Se filtró un precipitado y después se lavó con sulfóxido de dimetilo y con etanol para obtener 0,21 g de un sólido de color blanco, acetato de N-[(4-{3-[4-(3-[4-(acetilamino)(imino)metil]fenoxi]propil)-1-piperazinil]propoxi}fenil)(imino)metil]acetamida.

^1H RMN (d_6 -DMSO + D_2O) δ : 1,80-2,00 (4H, m), 2,07 (12H, s), 2,30-2,50 (12H, m), 4,07 (4H, t, J = 6,3 Hz), 7,02 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (4H, d, J = 8,8 Hz).

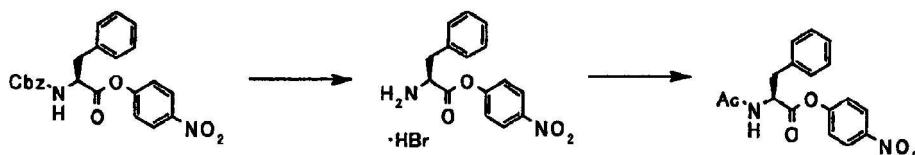
Ejemplo 85

Ejemplo 85-1



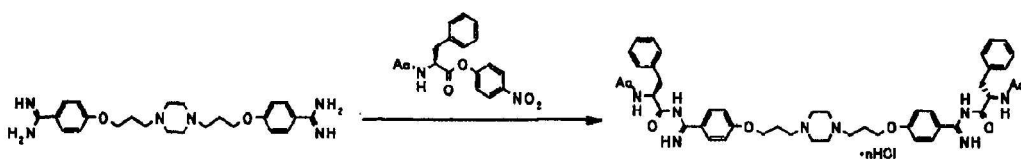
- 5 Se disolvieron 5,99 g de N-benzyloxycarbonyl-(S)-fenilalanina y 3,34 g de 4-nitrofenol en 50 ml de cloroformo. A la solución se le añadieron gota a gota 10 ml de una solución de cloroformo que contenía 4,54 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida a una temperatura de 25 °C o menor y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró un precipitado mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron 50 ml de acetato de etilo y se retiraron los productos insolubles mediante filtración. Después, el filtrado se lavó 3 veces con una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l y después una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió isopropanol y se filtró un precipitado para obtener 3,69 g de un sólido de color amarillo pálido, éster de N-benzyloxycarbonyl-(S)-fenilalanina 4-nitrofenilo
- 10 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,20-3,30 (2H, m), 4,86-4,91 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,38 (12H, m), 8,24 (2H, d, J = 8,8 Hz).
- 15

Ejemplo 85-2



- 20 Se añadieron 16,0 ml de una solución al 30% de bromuro de hidrógeno y ácido acético a 3,36 g de N-benzyloxycarbonyl-(S)-fenilalanina 4-nitrofenil éster a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadieron 40 ml de éter dietílico y se filtró un precipitado para obtener 2,72 g de un sólido de color blanco, N-(S)-fenilalanina 4-nitrofenil éster bromhidrato. Se disolvieron 1,47 g de N-(S)-fenilalanina 4-nitrofenil éster bromhidrato en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida. Mientras se enfriaba con hielo, a la solución se le añadieron gota a gota en forma sucesiva 0,40 ml de anhídrido acético y 0,62 ml de trietilamina y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la solución de reacción se le añadieron 30 ml de cloroformo y ácido clorhídrico de 2 moles/l, de manera que la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 1,23 g de un sólido de color blanco, N-acetil-(S)-fenilalanina 4-nitrofenil éster.
- 25 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,05 (3H, s), 3,23 (1H, dd, J = 6,6, 14,0 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 6,6, 14,0 Hz), 5,07 (1H, dt, J = 7,3, 6,6 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,13-7,23 (4H, m), 7,32-7,40 (3H, m), 8,23-8,27 (2H, m).
- 30

Ejemplo 85-3



- 35 Se suspendieron 0,35 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina en 4,0 ml de N,N-dimetilformamida y a la suspensión se le añadieron 0,58 g de N-acetil-(S)-fenilalanina 4-nitrofenil éster a temperatura ambiente seguido de agitación durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla obtenida se ajustó después a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l. Después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico de 5 moles/l y con una solución salina saturada y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 10 ml de isopropanol y se introdujo gas de dióxido de carbono en la solución. Se filtró un precipitado para obtener 0,30 g de un sólido de color amarillo pálido. Se disolvieron 0,25 g del sólido obtenido en 5 ml de etanol y a la solución se le añadieron 0,50 ml de una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 2,5 moles/l a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 0,27 g de un sólido de color amarillo pálido, clorhidrato de (2S)-2-(acetilamino)-N-[(4-{3-[4-(3-{4-[(2S)-2-(acetilamino)-3-fenilpropanoil]amino}(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}fenil)(imino)metil]-3-fenilpropanamida.
- 40 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,85 (6H, s), 2,20-2,30 (4H, m), 2,95 (2H, dd, J = 9,6, 13,7 Hz), 3,20 (2H, dd, J = 5,5, 13,7 Hz), 3,25-3,90 (12H, m), 4,20-4,30 (4H, m), 4,80-5,00 (2H, m), 7,18-7,40 (14H, m), 7,23 (4H, d, J = 8,5 Hz), 8,68 (2H, d, J = 5,4 Hz), 10,87 (2H, s a), 11,30-11,70 (2H, a), 12,00-12,80 (2H, a).
- 45
- 50

Ejemplo 86



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que los Ejemplos 18 y 19.

Acetato de 4-(3-{2,3-dioxo-4-[4-(4-piperidinil)butil]-1-piperazinil}propoxi)benzamidina

- 5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,05-1,13 (2H, m), 1,15-1,44 (5H, m), 1,35 (1H, s a), 1,44-1,51 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,79 (3H, s), 1,96-2,04 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,95-3,70 (15H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 87



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-(3-{4-[4-(4-piperidinil)butil]-1-piperazinil}propoxi)benzamidina

- 10 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,20-1,40 (6H, m), 1,51 (1H, s a), 1,64-1,84 (4H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,72-2,88 (2H, m),
 15 3,00-3,90 (16H, m), 4,18-4,23 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,81 (1H, s), 8,96-9,14 (3H, m), 9,29 (2H, s).

Ejemplo 88

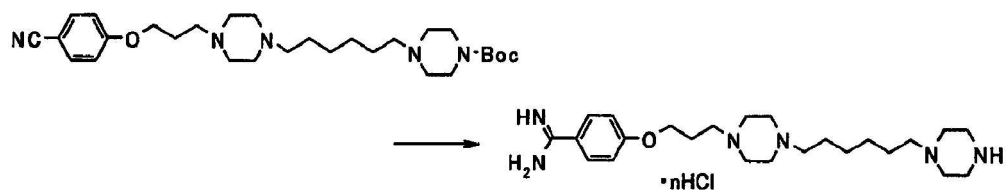


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-(3-{4-[4-(1-metil-4-piperidinil)butil]-1-piperazinil}propoxi)benzamidina

- 20 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,21-1,45 (7H, m), 1,66-1,84 (4H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 2,67 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,80-2,92
 25 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,20-3,90 (15H, m), 4,22 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,12 (2H, s), 9,32 (2H, s).

Ejemplo 89



El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 40.

Clorhidrato de 4-(3-{4-[6-(1-piperazinil)hexil]-1-piperazinil}propoxi)benzamidina

- 30 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,26-1,42 (4H, m), 1,62-1,82 (4H, m), 2,14-2,30 (2H, m), 2,80-4,10 (25H, m), 4,14-4,26 (2H,
 35 m), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,95 (2H, s), 9,23 (2H, s), 9,50-9,90 (2H, m).

Ejemplo 90

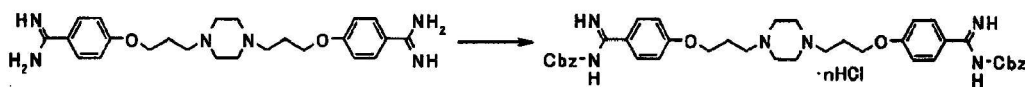


El siguiente compuesto se obtuvo de la misma manera que el Ejemplo 11,

Clorhidrato de 4-(3-{2-[4-(4-piperidinil)butil]amino}propoxi)benzamidina

- 35 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,24-1,35 (6H, m), 1,50-1,80 (5H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,70-3,00 (4H, m), 3,00-3,80 (8H, m),
 40 4,10-4,30 (2H, a), 7,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,88 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,70-8,90 (1H, m), 8,90-9,20 (3H, m), 9,30 (2H, s), 9,40-10,20 (4H, m).

Ejemplo 91



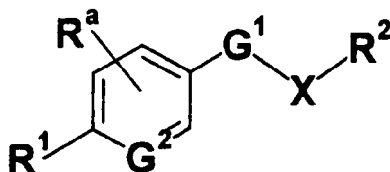
Se suspendieron 0,44 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina en 5,0 ml de sulfóxido de dimetilo y a la suspensión se le añadieron 0,66 g de 4-nitrofenilcarbonato de bencilo a temperatura ambiente seguido de agitación durante 27 horas. A la solución de reacción se le añadieron 20 ml de cloroformo, 50 ml de agua y 4 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico de 1 mol/l, de manera que la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de cloroformo. La capa orgánica obtenida se combinó. La capa obtenida de esta manera se secó con sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se filtró con acetato de etilo y el producto se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente; cloroformo:metanol = 20:1] para obtener 0,43 g de un sólido. Se añadieron cloroformo y etanol a 0,24 g del sólido obtenido para disolverlo y después a la misma se le añadió 1 ml de una solución de etanol y cloruro de hidrógeno de 2,2 moles/l a temperatura ambiente seguido de concentración a presión reducida. El sólido obtenido se filtró con éter dietílico y el sólido se disolvió en metanol. A la solución se le añadió isopropanol y se filtró un precipitado para obtener 0,25 g de un sólido de color blanco, 4-{3-[4-(3-{4-[[[(benciloxi)carbonil]amino}(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperazinil]propoxi}fenil(imino)metilcarbamato de bencilo. ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,22-2,32 (4H, m), 3,20-3,90 (12H, m), 4,23 (4H, t, J = 6,0 Hz), 5,36 (4H, s), 7,16 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,36-7,54 (10H, m), 7,86 (4H, d, J = 8,8 Hz), 10,40 (2H, s), 11,20-11,60 (2H, a), 12,20-12,80 (2H, a).

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Un novedoso derivado de arilamidina representado por la fórmula general [1], o una sal del mismo, tiene una gran actividad antifúngica y es útil para prevenir o tratar enfermedades fúngicas de seres humanos y animales.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de arilamidina o una sal del mismo representado por la siguiente fórmula general:



5 en la que

X representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alquenileo C₂₋₆ sin sustituir o sustituido;

G¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino;

G² representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^a representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido;

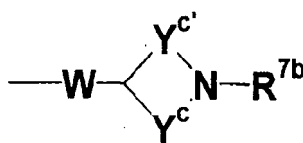
10 R¹ representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido; y

R² representa un grupo representado por la siguiente fórmula (1), (2) o (3):



en la que

15 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:

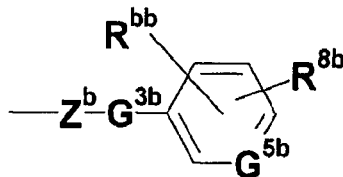


en la que W representa un grupo alquileo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido o un enlace directo;

Y^c representa un grupo alquileo C₂₋₄ sin sustituir o sustituido;

20 Y^{c'} representa un grupo alquileo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido; y

R^{7b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que

25 Z^b representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alquenileo C₂₋₆ sin sustituir o sustituido;

G^{3b} representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino o un enlace directo;

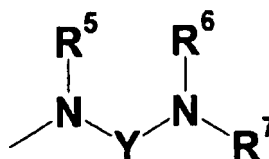
G^{5b} representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^{bb} representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; y

30 R^{8b} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que está unido a la posición para o meta de la posición conectada a G^{3b}; o

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido;

(2)

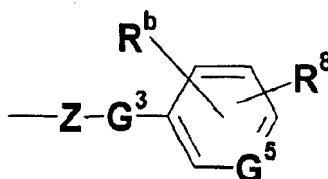


en la que

Y representa un grupo alquileo C₂₋₆ o alquenileno C₃₋₆ sin sustituir o sustituido;

cada uno de R⁵ y R⁶, que puede ser igual o diferente, representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; y

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector amino o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido; o un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que

Z representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alquenileno C₂₋₆ sin sustituir o sustituido;

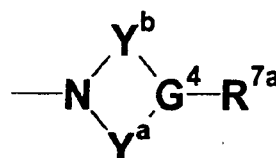
G³ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino o un enlace directo;

G⁵ representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^b representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; y

R⁸ representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que está unido a la posición para o meta de la posición conectada a G³; o

(3)



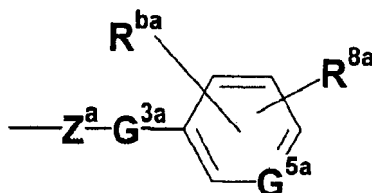
en la que

Y^a representa un grupo alquileo C₂₋₄ sin sustituir o sustituido;

Y^b representa un grupo alquileo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido;

G⁴ representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^{7a} representa un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo sulfo, un grupo fosforilo, un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo amino desprotegido o protegido, un grupo carbamoilo desprotegido o protegido, un grupo hidroxycarbamoilo desprotegido o protegido, un grupo aminosulfonilo desprotegido o protegido, un grupo amino cíclico desprotegido o protegido, un grupo alquilamino C₁₋₆ desprotegido o protegido, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilideno C₁₋₆, un grupo mercapto, un grupo amidinofenilariloxi, un grupo ariloxi, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁₋₆, un grupo carboxil alquenilo C₂₋₆, un grupo hidroxilo heterocíclico, un grupo alquilo C₁₋₆ heterocíclico, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxiimino C₁₋₆, o un grupo fenilo, cicloalquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que

Z^a representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alquenileno C₂₋₆ sin sustituir o sustituido;

G^{3a} representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo imino o un enlace directo;

G^{5a} representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^{ba} representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y un grupo alquilo, cicloalquilo y alcoxi sin sustituir o sustituido; y

R^{8a} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, que está unido a la posición para o meta de la posición conectada a G^{3a} (con la condición de que cuando G¹ represente un grupo imino, X represente un grupo alquileo C₃₋₆ sin sustituir o sustituido, o un grupo alquenilo sin sustituir o sustituido), en la que

en la que

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, R^a, R^b, R^{ba} y R^{bb}, pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo sulfo, un grupo fosforilo, carboxilo desprotegido o protegido, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, hidroxil alquilo C₁₋₆, amino alquilo C₁₋₆, amino cíclico, grupos alquilamino C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcocarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilideno C₁₋₆, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁₋₆, un grupo carboxil alquilo C₁₋₆, un grupo carboxil alqueno C₂₋₆, un grupo hidroxilo heterocíclico, un grupo alquilo C₁₋₆ heterocíclico, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo halógeno alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un grupo alcocarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxiimino C₁₋₆;

alcoxiimino C₁₋₆;

R¹, R⁸, R^{8a} y R^{8b} pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo; X, Y, Y^a, Y^c, Z, Z^a, Z^b y W pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, un grupo hidroxycarbamoilo y alquilamino C₁₋₆, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquylcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆;

alcoxicarbonilo C

Y^b e Y^c pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo amino desprotegido o protegido, carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, hidroxilo, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ y un grupo ceto; y en la que un grupo protector de un grupo carboxilo se selecciona entre grupo alquilo, grupos arilo, grupos aralquilo, grupos acilalquilo, grupos heterocíclicos que contienen oxígeno, grupos halogenoalquilo, grupos alquilsililalquilo, grupos aciloxialquilo, grupos alquilo heterocíclicos que contienen nitrógeno, grupos cicloalquilo, grupos alcoxialquilo, grupos aralcoxialquilo, grupos alquitalquilo C₁₋₆, grupos ariltalquilo, grupos alquenilo y grupos sililo sustituidos seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetil-sililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo o terc-butilmetoxifenilsililo;

butildifenilsililo, c

un grupo protector de un grupo amino se selecciona entre grupos acilo, grupos alquiloxicarbonilo, grupos aralquiloxicarbonilo, grupos ariloxicarbonilo; grupos aralquilo, grupos alcoialquilo, grupos arilitio, grupos alquilsulfonilo o arilsulfonilo, grupos dialquilaminoalquilideno, grupos aralquilideno, grupos alquilideno heterocíclicos que contienen nitrógeno, grupos cicloalquilideno, grupos diaril- o diaralquilfosforilo, grupos alquilo heterocíclicos que contienen oxígeno v trimetilsililo:

contienen oxígeno

un grupo protector de un grupo hidroxilo se selecciona entre grupos acilo, grupos alquilo, grupos alquenoilo, grupos aralquilo, heterocíclico que contiene oxígeno o azufre, grupos alcoialquilo, grupos alquilsulfonilo o arilsulfonilo y grupos sililo sustituidos seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo o terc-butilmetoxifenilsililo;

butildimetilsililo,

un grupo protector de un grupo aldehído se selecciona entre dialquilacetales y acetales cíclicos de 5 ó 6 miembros; y un grupo protector de un grupo amidino se selecciona entre grupos acilo, grupos alquiloxicarbonilo, grupos cicloalquiloxicarbonilo, grupos aralquiloxicarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquiltiocarbonilo, grupos aralquilo, grupos alcoxialquilo, grupos ariltio, grupos alquilsulfonilo o arilsulfonilo, grupos dialquilaminoalquilideno, grupos aralquilideno, alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, grupos cicloalquilideno, grupos alquilo heterocíclico que contienen oxígeno y trimetilsililo.

heterocíclico que

2. El derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G^1 representa un átomo de oxígeno; G^2 representa un átomo de carbono; y R^a representa al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

grupo que consis

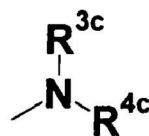
3. El derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno.

átomo de hidróg

4. El derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² representa un grupo representado por la siguiente fórmula (1), (2) o (3):

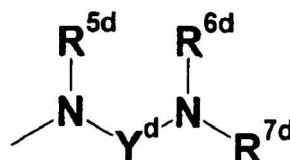
que R^2 represen

(1)



en el que R^{3c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo cicloalquilo o alqueno sin sustituir o sustituido; y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno sin sustituir o sustituido,

(2)

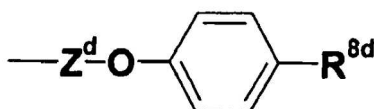


en el que

Y^d representa un grupo alquileo C₂₋₆ o alqueno C₃₋₆ sin sustituir o sustituido;

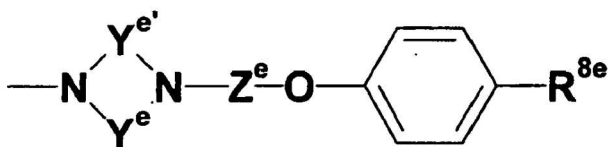
cada uno de R^{5d} y R^{6d}, que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno sin sustituir o sustituido; y

R^{7d} representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno sin sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:



en la que Z^d representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ sin sustituir o sustituido, R^{8d} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, o

(3)



en la que cada uno de Y^e e Y^e, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo inferior C₂₋₄ sin sustituir o sustituido;

Z^e representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆ sin sustituir o sustituido; y

R^{8e} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido,

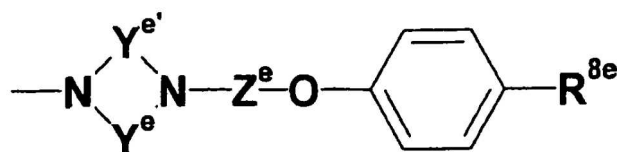
R^{3c}, R^{4c}, R^{5d}, R^{6d} y R^{7d}, pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo sulfo, un grupo fosforilo, carboxilo desprotegido o protegido, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, hidroxil alquilo C₁₋₆, amino alquilo C₁₋₆, amino cíclico, grupos alquilamino C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilideno C₁₋₆, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquylcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁₋₆, un grupo carboxil alquilo C₁₋₆, un grupo carboxil alqueno C₂₋₆, un grupo hidroxilo heterocíclico, un grupo alquilo C₁₋₆ heterocíclico, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo halógeno alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxiiimino C₁₋₆;

R^{8d} y R^{8e} pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo;

Y^e, Z^d y Z^e pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, un grupo hidroxycarbamoilo y alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquylcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆;

Y^e puede estar adicionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un mono- o di-alquylcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y un grupo ceto.

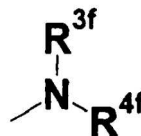
5. El derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X representa un grupo alquileo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido, R² representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



- 5 en la que cada uno de Y^e e Y^{e'}, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo C₂₋₄ sin sustituir o sustituido;
 Z^e representa un grupo alquileo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido o alquilenilo C₂₋₆; y
 R^{8e} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, en la que
 R^{8e} puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo
 10 desprotegido o protegido, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo
 alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo;
 Y^e y Z^e pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en
 un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, hidroxilo, carboxilo,
 15 carbamoilo, hidroxycarbamoilo y alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un
 grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo
 mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆;
 Y^{e'} puede estar sustituido adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un
 grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, carboxilo, carbamoilo,
 20 hidroxycarbamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un
 grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-
 alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y un grupo ceto.

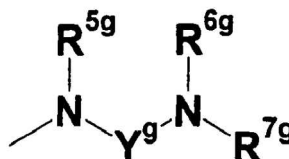
6. El derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el
 que X representa un grupo alquileo C₁₋₆ sin sustituir o sustituido;
 25 R^a representa un átomo de hidrógeno; y
 R² representa un grupo representado por la siguiente fórmula (1), (2) o (3):

(1)

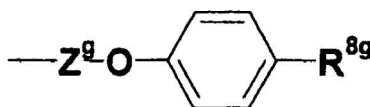


- en la que
 R^{3f} representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo cicloalquilo o alquilenilo sin sustituir o
 30 sustituido; y
 R^{4f} representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquilenilo sin
 sustituir o sustituido,

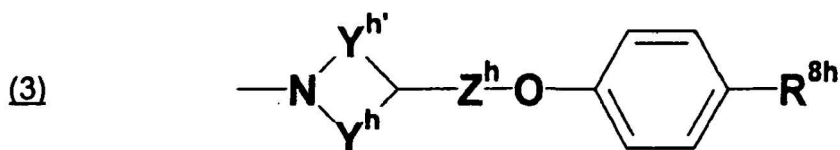
(2)



- en la que Y^g representa un grupo alquileo C₂₋₆ o alquilenilo C₃₋₆ sin sustituir o sustituido;
 35 cada uno de R^{5g} y R^{6g}, que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino
 protector, un grupo alquilo, cicloalquilo o alquilenilo sin sustituir o sustituido; y
 R^{7g} representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino protector, o un grupo alquilo, cicloalquilo o alquilenilo sin
 sustituir o sustituido, o un grupo representado por la siguiente fórmula:



- 40 en la que
 Z^g representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alquilenilo C₂₋₆ sin sustituir o sustituido,
 R^{8g} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, o



en la que

cada uno de Y^h e $Y^{h'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo C₂₋₄ sin sustituir o sustituido;

5 Z^h representa un grupo alquileo C₁₋₆ o alquilenilo C₂₋₆ sin sustituir o sustituido; y

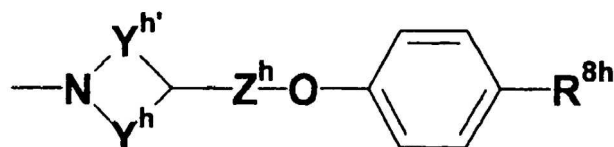
R^{8h} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido; y en la que

10 R^{3f} , R^{4f} , R^{5g} , R^{6g} y R^{7g} pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo sulfo, un grupo fosforilo, carboxilo desprotegido o protegido, hidroxilo, amino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, aminosulfonilo, hidroxil alquilo C₁₋₆, amino alquilo C₁₋₆, amino cíclico, grupo alquilamino C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo C₁₋₆ alquilideno, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆, un grupo alquilaminosulfonilo C₁₋₆, un grupo carboxil alquilo C₁₋₆, un grupo carboxil alquilenilo C₂₋₆, un grupo hidroxil heterocíclico, un grupo alquilo C₁₋₆ heterocíclico, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo halógeno alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxiimino C₁₋₆;

15 R^{8a} y R^{8h} pueden estar sustituidos con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo; Y^h , Z^g y Z^h pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, grupo hidroxycarbamoilo y alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆; e

20 $Y^{h'}$ puede estar sustituido adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y un grupo ceto.

7. El derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6, en el que R^2 representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



35 en la que cada uno de Y^h e $Y^{h'}$, que pueden ser iguales o diferentes, representa un grupo alquileo C₂₋₄ sin sustituir o sustituido;

Z^h representa un grupo alquileo C₁₋₆ o C₂₋₆ alquilenilo sin sustituir o sustituido; y

R^{8h} representa un grupo amidino desprotegido o protegido o sin sustituir o sustituido, en la que

40 R^{8h} puede estar sustituido con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo desprotegido o protegido, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo y un grupo aralquilo; Y^h y Z^h pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, un grupo hidroxycarbamoilo y alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilenilo C₂₋₆, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆;

45 $Y^{h'}$ pueden estar sustituidos adicionalmente con al menos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un amino desprotegido o protegido, carboxilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo acilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilsulfonilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y un grupo ceto.

8. 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propi)-1-piperazinil]propoxi}benzamidina o una sal del mismo.

9. 4-{2-[1-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-4-piperidinil]etoxi}benzamidina o una sal del mismo.

10. Un agente antifúngico que comprende, como un ingrediente activo, un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.