

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 498**

51 Int. Cl.:

C07C 279/04 (2006.01)

C07C 233/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

C07C 279/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2008 PCT/US2008/076021**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009 WO09036175**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2008 E 08831237 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2200977**

54 Título: **Inhibidores de ATPasa F₁F₀ y métodos relacionados**

30 Prioridad:

14.09.2007 US 972553 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2017

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)
1214 S. University Avenue, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48104-2592, US**

72 Inventor/es:

**GLICK, GARY D. y
NEY, GINA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 614 498 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ATPasa F_1F_0 y métodos relacionados

5 Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos número de serie 60/972,553, presentada el 14 de septiembre de 2007.

10 Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a inhibidores de ATPasas F_1F_0 (por ejemplo, ATPasas F_1F_0 mitocondriales), métodos para su descubrimiento, y su uso terapéutico. En particular, la presente invención se refiere a compuestos de guanidina que inhiben la ATPasa F_1F_0 , y métodos de utilización de compuestos de guanidina como agentes terapéuticos para tratar un número de afecciones.

Antecedentes de la invención

20 Los organismos multicelulares ejercen un control preciso sobre el número de células. Un equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular logra esta homeostasis. La muerte celular ocurre prácticamente en todos los tipos de células de los vertebrados por necrosis o por una forma suicida de muerte celular, conocida como apoptosis. La apoptosis se desencadena por una diversidad de señales extracelulares e intracelulares que involucran un mecanismo de muerte común programado genéticamente.

25 Los organismos multicelulares utilizan la apoptosis para instruir a las células deterioradas o innecesarias a destruirse a sí mismas por el bien del organismo. El control del proceso de apoptosis es por tanto muy importante para el desarrollo normal, por ejemplo, el desarrollo fetal de los dedos de las manos y de los pies requiere la eliminación controlada, por apoptosis, de tejidos interconectantes en exceso, como lo hace la formación de sinapsis neurales en el cerebro. Análogamente, la apoptosis controlada es responsable del desprendimiento del revestimiento interior del útero (el endometrio) al comienzo de la menstruación. Si bien la apoptosis juega un papel importante en la modelación de los tejidos y el mantenimiento celular normal, también es un componente de la defensa primaria contra las células y los invasores (por ejemplo, virus) que amenazan el bienestar del organismo.

35 No resulta sorprendente que muchas enfermedades estén asociadas a la desregulación de la muerte celular apoptótica. Modelos experimentales han establecido una relación causa-efecto entre la regulación aberrante en la apoptosis y la patogenicidad de diversas enfermedades neoplásicas, autoinmunes y víricas. Por ejemplo, en la respuesta inmunitaria mediada por las células, las células efectoras (por ejemplo, los linfocitos T citotóxicos "CTL") destruyen las células infectadas por virus por inducción de las células infectadas a someterse a apoptosis. El organismo depende posteriormente del proceso apoptótico para destruir las células efectoras cuando ya no son necesarias. Normalmente se evita la autoinmunidad por las CTL que inducen la apoptosis en unas a otras e incluso entre ellas mismas. Los defectos en este proceso se asocian a una diversidad de enfermedades inmunitarias tales como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

45 Los organismos multicelulares también utilizan la apoptosis para instruir a las células con ácidos nucleicos deteriorados (por ejemplo, ADN) para destruirse a sí mismas antes de volverse cancerosas. Algunos virus causantes de cáncer superan esta salvaguarda mediante la reprogramación de las células infectadas (transformadas) para abortar el proceso apoptótico normal. Por ejemplo, varios virus del papiloma humano (VPH) se han visto implicados en la causa del cáncer cervical por supresión de la eliminación apoptótica de células transformadas mediante la producción de una proteína (E6) que desactiva el promotor de apoptosis p53. Análogamente, el virus de Epstein-Barr (EBV), el agente causante de la mononucleosis y del linfoma de Burkitt, reprograma las células infectadas para producir proteínas que impiden la eliminación apoptótica normal de las células aberrantes, permitiendo así que las células cancerosas proliferen y se extiendan por todo el organismo.

55 Aún otros virus manipulan destructivamente la maquinaria apoptótica de una célula sin dar directamente como resultado el desarrollo de un cáncer. Por ejemplo, se cree que la destrucción del sistema inmune en los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) progresa a través de linfocitos T $CD4^+$ infectados (aproximadamente 1 de 100.000) instruyendo a las células hermanas no infectadas a que se sometan a apoptosis.

60 Algunos cánceres que surgen causados por medios no víricos han desarrollado también mecanismos para escapar a la destrucción por apoptosis. Las células del melanoma, por ejemplo, evitan la apoptosis por inhibición de la expresión del gen codificante Apaf-1. Otras células de cáncer, especialmente las células de cáncer de pulmón y colon, secretan altos niveles de moléculas señuelo solubles que inhiben la iniciación del aclaramiento mediado por el CTL de las células aberrantes. La regulación deficiente de la maquinaria apoptótica también ha estado implicada en diversas afecciones degenerativas y enfermedades vasculares.

65

Es evidente que la regulación controlada del proceso apoptótico y su maquinaria celular es vital para la supervivencia de los organismos multicelulares. Típicamente, los cambios bioquímicos que ocurren en una célula instruida para que sufra apoptosis ocurren en una procesión ordenada. Sin embargo, como se ha demostrado arriba, la regulación defectuosa de la apoptosis puede causar efectos deletéreos graves en el organismo.

Ha habido diversos intentos para controlar y restablecer la regulación de la maquinaria apoptótica en las células aberrantes (por ejemplo, células de cáncer). Por ejemplo, se ha realizado mucho trabajo para desarrollar agentes citotóxicos que destruyan las células aberrantes antes de la proliferación de las mismas. Como tales, los agentes citotóxicos tienen amplia utilidad tanto en la salud humana como en la de los animales y representan la primera línea de tratamiento para prácticamente todas las formas de cáncer y trastornos hiperproliferativos inmunitarios como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

Muchos agentes citotóxicos de uso clínico ejercen su efecto dañando el ADN (por ejemplo, el cis-diaminodichloroplatino (II) reticula el ADN, mientras que la bleomicina induce la escisión de la cadena). El resultado de este deterioro nuclear, si se reconoce por factores nucleares como el sistema p53, es la iniciación de una cascada apoptótica que conduce a la muerte de la célula dañada.

Sin embargo, los agentes quimioterapéuticos citotóxicos existentes presentan graves inconvenientes. Por ejemplo, muchos agentes citotóxicos conocidos muestran poca discriminación entre las células sanas y las células enfermas. Esta carencia de especificidad da a menudo como resultado efectos secundarios graves que pueden limitar la eficiencia y/o dar como resultado una mortalidad precoz. Además, la administración prolongada de muchos agentes citotóxicos existentes da como resultado la expresión de genes de resistencia (por ejemplo, la familia *bel-2* o proteínas de resistencia a multifármacos (MDR)) que hacen la dosificación posterior aún menos eficaz o inútil. Algunos agentes citotóxicos inducen mutaciones en p53 y proteínas afines. Basándose en estas consideraciones, los fármacos citotóxicos ideales deberían destruir únicamente las células enfermas y no ser susceptibles de quimiorresistencia.

Una estrategia para destruir selectivamente las células enfermas o bloquear su crecimiento es desarrollar fármacos que reconozcan selectivamente moléculas expresadas en las células enfermas. Así, los agentes quimioterapéuticos citotóxicos eficaces reconocerían moléculas indicativas de la enfermedad e inducirían (bien directa o indirectamente) la muerte de la célula enferma. Si bien se han identificado y direccionado marcadores en algunos tipos de células del cáncer con anticuerpos terapéuticos y pequeñas moléculas, no se conocen los rasgos únicos para la explotación diagnóstica y terapéutica para la mayoría de los cánceres. Además, para enfermedades tales como el lupus, no se han identificado dianas moleculares específicas para el desarrollo de fármacos.

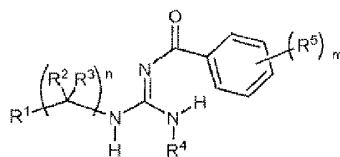
Existe la necesidad de composiciones y métodos mejorados para regular los procesos apoptóticos en individuos afectados con enfermedades y afecciones caracterizadas por una regulación defectuosa de estos procesos (*por ejemplo*, infecciones víricas, trastornos hiperproliferativos autoinmunes, afecciones inflamatorias crónicas, y cánceres).

El documento WO 03/050261 se refiere a compuestos de guanidina de (1-fenil-2-heteroaril)etilo y a su uso como inhibidores de la hidrolasa de ATP F₁F₀.

Sumario

La presente invención proporciona inhibidores de la ATPasa F₁F₀ (por ejemplo ATPasas F₁F₀ mitocondriales), métodos para el descubrimiento de inhibidores de ATPasas F₁F₀ y métodos para el tratamiento de diversas afecciones utilizando dichos inhibidores.

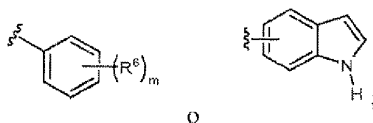
En un aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula I:



I

incluyendo sales del mismo, en la que,

- R¹ es imidazolidonilo o un heteroarilo que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno en el anillo;
 R² y R³ representan independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
 R⁴ es



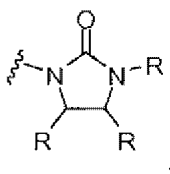
R⁵ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂ o -CN;
 R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,
 heteroarilo, -NO₂, -CN, -SO₂alquilo, o -SO₂N(alquilo)₂;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

m representa independientemente para cada aparición 1 o 2; y

la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la fórmula I es R, S, o una mezcla de las mismas. Dicho alquilo se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo alquil sustituidos y grupos alquilo cicloalquil sustituidos,

en el que dicho arilo está opcionalmente sustituido, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido; y en el que imidazolidonilo se refiere a un grupo que tiene la fórmula



en el que R es independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

Los compuestos anteriores pueden estar presentes en composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un gran número de enfermedades puede tratarse utilizando los compuestos de guanidina descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar enfermedades caracterizadas por desregulación de procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o tejido, enfermedades caracterizadas por crecimiento celular aberrante y/o hiperproliferación, etc., o lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer e infección bacteriana.

Las composiciones pueden usarse para tratar afecciones inflamatorias inmunes/crónicas (por ejemplo, psoriasis, trastornos autoinmunes, rechazo de trasplantes de órganos e hiperplasia epidérmica). Las composiciones pueden usarse junto con terapia de estenosis para tratar vasos (por ejemplo, ocluidos) de riesgo. La composición que comprende un compuesto de guanidina se administra en condiciones (por ejemplo, frecuencia, dosis, coadministración con otro agente, modo de administración, selección del individuo, uso de agentes de direccionamiento, etc.) que maximizan los efectos deseados dirigidos a la ATPasa F₁F₀. Se administra también al sujeto Bz-423 o un compuesto relacionado (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 7.144.880 y 7.125.866, las Solicitudes de Patente de EE.UU. N.º de Serie 11/586.097, 11/585.492, 11/445.010, 11/324.419, 11/176.719, 11/110.228, 10/935.333, 10/886.450, 10/795.535, 10/634.114, 10/427.211, 10/217.878 y 09/767.283 y Patentes Provisionales de EE.UU. N.º 60/878.519, 60/812.270, 60/802.394, 60/732.045, 60/730.711, 60/704.102, 60/686.348, 60/641.040, 60/607.599 y 60/565.788).

En un aspecto, la invención proporciona el uso de tratar de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedador, mieloma, y linfoma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I anterior a un paciente que lo necesita para mejorar un síntoma del trastorno.

El compuesto puede ser uno de los compuestos enumerados en las Tablas 1-6, en las que los compuestos 1-7, II-14 y II-15 son ejemplos comparativos.

Puede proporcionarse un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular y cáncer. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita para mejorar un síntoma del trastorno.

Puede proporcionarse un método de tratamiento de una infección bacteriana. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, como se describe en el presente documento, a un paciente que lo necesita para mejorar un síntoma de la infección bacteriana.

Puede proporcionarse un método de inhibir una ATPasa F_1F_0 , por ejemplo, una ATPasa F_1F_0 mitocondrial. El método comprende exponer la ATPasa F_1F_0 a un compuesto de Fórmula I, como se describe en el presente documento.

5 Puede proporcionarse un método para identificar un agente inhibidor de las ATPasas F_1F_0 . El método comprende las etapas de: (a) proporcionar (i) una muestra que comprende ATPasas F_1F_0 mitocondriales; (ii) una primera composición que comprende un compuesto de guanidina de fórmula I, como se describe en esta invención, y (iii) una segunda composición que comprende un agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 ; (b) poner en contacto la muestra con la primera composición y la segunda composición; (c) medir la afinidad de fijación de ATPasas F_1F_0 mitocondriales para el compuesto de guanidina y el agente candidato inhibidor de las ATPasas F_1F_0 ; (d) comparar la afinidad de fijación de ATPasas F_1F_0 mitocondriales para el compuesto de guanidina y el agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 ; y (e) identificar un agente candidato inhibidor de las ATPasa F_1F_0 como un agente inhibidor de ATPasa F_1F_0 por evaluación de la afinidad de fijación para el agente inhibidor de ATPasa F_1F_0 candidato y la viabilidad celular de la muestra.

15 Puede proporcionarse un método de identificación de agentes inhibidores de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales. El método comprende las etapas de: (a) proporcionar (i) primera y segunda muestras que comprenden ATPasas F_1F_0 mitocondriales; (ii) una primera composición que comprende un compuesto de guanidina de Fórmula I, como se describe en el presente documento, y (iii) una segunda composición que comprende un agente inhibidor candidato de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales; (b) poner en contacto la primera muestra con la primera composición; (c) poner en contacto la segunda muestra con la segunda composición; (d) medir la actividad de ATPasas F_1F_0 mitocondriales para las muestras primera y segunda; (e) comparar la actividad de ATPasas F_1F_0 mitocondrial para las muestras primera y segunda; y (f) identificar el agente inhibidor de las ATPasa F_1F_0 mitocondriales candidato como un agente inhibidor de ATPasa F_1F_0 mitocondriales por evaluación de la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondriales.

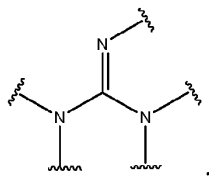
25 Puede proporcionarse un método para identificar agentes inhibidores de ATPasas F_1F_0 mitocondriales. El método comprende las etapas de: (a) proporcionar uno o más compuestos representados por la Fórmula I, como se describe el presente documento; (b) modificar la estructura química de uno o más compuestos de Fórmula I para generar una biblioteca de agentes inhibidores de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales candidato; (c) exponer la biblioteca a muestras que comprenden ATPasas F_1F_0 mitocondriales; y (d) identificar como agentes inhibidores de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales los agentes candidatos inhibidores de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales que inhiben la actividad de ATPasas F_1F_0 mitocondriales en la respectiva muestra.

DEFINICIONES

35 Para facilitar una comprensión de la presente invención, se definen a continuación un número de términos y frases.

40 La frase "resto químico" se refiere a cualquier compuesto químico que contiene al menos un átomo de carbono. Los ejemplos de restos químicos incluyen, pero no se limitan a, restos químicos aromáticos, restos químicos que comprenden azufre, restos químicos que comprenden nitrógeno, oxígeno, restos químicos hidrófilos y restos químicos hidrófobos.

45 Como se usa en el presente documento, el término "guanidina" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente estructura de núcleo:



incluyendo formas de sales farmacéuticamente aceptables.

50 El término "alquilo" está reconocido en la técnica, e incluye grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_1 - C_{30} para cadena lineal, C_3 - C_{30} para cadena ramificada), y como alternativa, aproximadamente 20 o menos. Análogamente, los cicloalquilos tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y de modo alternativo aproximadamente 5, 6 o 7 carbonos en la estructura del anillo.

60 El término "haloalquilo" hace referencia a un grupo alquilo que está sustituido con al menos un halógeno. Por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, y similares.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

- 5 Los términos "alquenilo" y "alquinilo" están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.

10 El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo aromático carbocíclico. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, y similares. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, restos halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imido, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, arilo o heteroarilo, -CF₃, -CN, o similares. El término "arilo" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos carbocíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, y/o arilos. El término "haloarilo" se refiere a un grupo arilo que está sustituido con al menos un halógeno.

20 El "heteroarilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos que incluyen al menos un heteroátomo en el anillo. En ciertos casos, un grupo heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo, y similares. El anillo heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, restos halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imido, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo, carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, arilo o heteroarilo, -CF₃, -CN, o similares. El término "heteroarilo" incluye también sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos condensados") en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, y/o arilos. El término "haloheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo que está sustituido con al menos un halógeno.

35 Los términos orto, meta y para están reconocidos en la técnica y se refieren a bencenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

40 Como se usa en el presente documento, el término "arilo sustituido" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillos aromáticos condensados constituidos por al menos un anillo aromático, y donde al menos uno de los átomos de hidrógeno en un carbono del anillo se ha reemplazado por, por ejemplo, un halógeno, un amino, un hidroxilo, un nitro, un tio, una cetona, un aldehído, un éster, una amida, un alifático inferior, un alifático inferior sustituido, o un anillo (arilo, arilo sustituido, cicloalifático, o cicloalifático sustituido). Los ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, hidroxifenilo y similares.

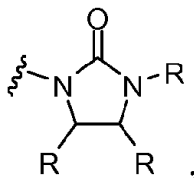
45 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalifático" se refiere a una estructura alifática que contiene un sistema de anillos condensados. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, decalina y similares.

50 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalifático sustituido" se refiere a una estructura cicloalifática en la cual al menos uno de los átomos de hidrógeno alifáticos se ha reemplazado por un halógeno, un nitro, un tio, un amino, un hidroxilo, una cetona, un aldehído, un éster, una amida, un alifático inferior, un alifático inferior sustituido, o un anillo (arilo, arilo sustituido, cicloalifático, o cicloalifático sustituido). Los ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limita a, 1-clorodecalilo, biciclo-heptanos, octanos y nonanos (por ejemplo, norbornilo) y similares.

55 Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" representa, por ejemplo, un anillo aromático o no aromático que contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos se conocen bien en la técnica. Algunos ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos aromáticos incluyen piridina, pirimidina, indol, purina, quinolina e isoquinolina. Los ejemplos no limitantes de compuestos heterocíclicos no aromáticos incluyen piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina y pirazolidina. Los ejemplos de anillos heterocíclicos que contienen oxígeno incluyen, pero no se limitan a, furano, oxirano, 2H-pirano, 4H-pirano, 2H-cromeno, y benzofurano. Los ejemplos de anillos heterocíclicos que contienen azufre incluyen, pero no se limitan a, tiofeno, benzotiofeno, y paratiazina. Los ejemplos de anillos que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, pirrolidina, pirazol, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, piridina, piperidina, pirazina, piperazina, pirimidina, indol, purina, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, triazol, y triazina. Los ejemplos de anillos heterocíclicos que contienen dos heteroátomos diferentes incluyen, pero no se limitan a, fenotiazina, morfolina, paratiazina, oxazina, oxazol, tiazina, y tiazol. El anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido además en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, restos halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, ácido carboxílico, -C(O)alquilo, -CO₂alquilo,

carbonilo, carboxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, sulfonamida, cetona, aldehído, éster, heterocicilo, arilo o heteroarilo, $-CF_3$, $-CN$, o similares.

El término "imidazolidonilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula:



en la que R representa independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo.

El término "derivado" de un compuesto, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto modificado químicamente en el cual la modificación química tiene lugar en un grupo funcional del compuesto (por ejemplo, anillo aromático) o en la cadena principal de guanidina. Tales derivados incluyen, pero no se limitan a, ésteres de compuestos que contienen alcohol, ésteres de compuestos que contienen carboxi, amidas de compuestos que contienen amina, amidas de compuestos que contienen carboxi, iminas de compuestos que contienen amino, acetales de compuestos que contienen aldehído, cetales de compuestos que contienen carbonilo, y similares.

El término " CI_{40} " está reconocido en la técnica y se refiere a la concentración de un compuesto que se requiere para el 40 % de inhibición en su diana.

El término " CE_{50} " está reconocido en la técnica y se refiere a la concentración de un compuesto a la cual se observa el 50 % de su efecto máximo.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a organismos a tratarse por los métodos de la presente invención. Tales organismos incluyen preferentemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos, y análogos), y más preferentemente, incluyen humanos. En el contexto de la invención, el término "sujeto" se refiere generalmente a un individuo que recibirá o que ha recibido tratamiento (por ejemplo, administración de un compuesto de la presente invención y opcionalmente uno o más agentes distintos) para una afección caracterizada por la desregulación de procesos apoptóticos.

En algunas realizaciones, las "células diana" de las composiciones y métodos de la presente invención incluyen, se refieren a, pero no se limitan a, células linfoides o células de cáncer. Las células linfoides incluyen linfocitos B, linfocitos T y granulocitos. Los granulocitos incluyen eosinófilos y macrófagos. En algunas realizaciones, las células diana son células cultivadas continuamente o células no cultivadas obtenidas de biopsias de pacientes.

En una realización específica, las células diana exhiben crecimiento o proliferación patológica. Como se usa en el presente documento, la frase "células que proliferan o crecen patológicamente" se refiere a una población localizada de células proliferantes en un animal que no está gobernada por las limitaciones usuales del crecimiento normal.

Como se usa en el presente documento, la frase "célula diana no activada" se refiere a una célula que se encuentra en la fase G_0 o bien una a la cual no se ha aplicado un estímulo.

Como se usa en el presente documento, la frase "célula linfoide diana activada" se refiere a una célula linfoide que se ha sensibilizado con un estímulo apropiado para causar una cascada de transducción de señales, o como alternativa, una célula linfoide que no se encuentra en fase G_0 . Las células linfoides activadas pueden proliferar, sufrir muerte celular inducida por activación o producir una o más citotoxinas, citoquinas u otras proteínas afines asociadas a la membrana características del tipo celular (por ejemplo, $CD8^+$ o $CD4^+$). Aquellas son capaces también de reconocer y fijar cualquier célula diana que exhiba un antígeno particular en su superficie, y liberar posteriormente sus moléculas efectoras.

Como se usa en el presente documento, la frase "célula de cáncer activada" se refiere a una célula de cáncer que se ha sensibilizado con un estímulo apropiado para causar transducción de señales. Una célula de cáncer activada puede encontrarse o no en la fase G_0 .

Un agente de activación es un estímulo que por interacción con una célula diana da como resultado una cascada de transducción de señales. Los ejemplos de estímulos activadores incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas, energía radiante, y moléculas que se fijan a receptores de activación celular en la superficie de las células. Las respuestas inducidas por estímulos de activación pueden caracterizarse por cambios, entre otras cosas, en los niveles de Ca^{2+} intracelular, superóxidos, o radicales hidroxilo; la actividad de enzimas como quinasas o fosfatasa;

o el estado de energía de la célula. Para las células de cáncer, los agentes de activación incluyen también la transformación de oncogenes.

5 Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se destina a limitarse a una vía de formulación o administración particular.

10 Como se usa en el presente documento, la frase "desregulación del proceso de muerte celular" se refiere a cualquier aberración en la capacidad (por ejemplo, predisposición) de una célula para someterse a muerte celular por necrosis o apoptosis. La desregulación de la muerte celular está asociada o inducida por una diversidad de afecciones, que incluyen por ejemplo trastornos inmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, trastornos autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedad de injerto frente a hospedador, miastenia grave, síndrome de Sjögren, etc.), afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo psoriasis, asma y enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, tumores, linfomas de linfocitos B, linfomas de linfocitos T, etc.), infecciones víricas (por ejemplo, herpes, papiloma, VIH), y otras afecciones tales como osteoartritis y aterosclerosis.

15 Debe tenerse en cuenta que cuando la desregulación es inducida o está asociada a una infección vírica, la infección vírica puede ser detectable o no en el momento en que ocurre o se observa la desregulación. Es decir, la desregulación inducida por virus puede ocurrir incluso después de la desaparición de los síntomas de la infección vírica.

20 Un "trastorno hiperproliferativo", como se usa en el presente documento se refiere a cualquier afección en la cual una población localizada de células proliferantes en un animal no está gobernada por las limitaciones usuales del crecimiento normal. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasmas, linfomas y análogos. Se dice que un neoplasma es benigno si el mismo no sufre invasión o metástasis y maligno si sufre cualquiera de éstos. Una célula o tejido metastásico significa que la célula puede invadir y destruir estructuras corporales vecinas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un aumento en el número de células en un tejido u órgano, sin alteración significativa en estructura o función. La metaplasia es una forma de un crecimiento celular controlado en la cual un tipo de célula totalmente diferenciada sustituye a otro tipo de célula diferenciada. La metaplasia puede ocurrir en células de tejido epitelial o conectivo. Una metaplasia típica implica un epitelio metaplásico un tanto desordenado.

25 El crecimiento patológico de células linfoides activadas da a menudo como resultado un trastorno inmune o una afección inflamatoria crónica. Como se usa en el presente documento, la frase "trastorno inmune" se refiere a cualquier afección en la cual un organismo produce anticuerpos o células inmunitarias que reconocen las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Los ejemplos no limitantes de trastornos inmunes incluyen trastornos autoinmunes, anemia hemolítica inmune, hepatitis inmunitaria, enfermedad de Berger o nefropatía IgA, esprue celiaco, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, vitiligo, tuberculosis, y similares.

35 Como se usa en el presente documento, el término "afección inflamatoria crónica" se refiere a una afección en la cual las células inmunitarias del organismo están activadas. Una afección de esta clase se caracteriza por una respuesta inflamatoria persistente con secuelas patológicas. Este estado se caracteriza por infiltración de células mononucleares, proliferación de fibroblastos y pequeños vasos sanguíneos, tejido conectivo aumentado y destrucción tisular. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple y asma. Las enfermedades inmunes tales como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico pueden dar también como resultado un estado inflamatorio crónico.

40 Como se usa en el presente documento, el término "coadministración" se refiere a la administración de al menos dos agentes (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o terapias a un sujeto. En algunas realizaciones, la coadministración de dos o más agentes/terapias es concurrente. En otras realizaciones, se administra un primer agente/terapia antes de un segundo agente/terapia. Los expertos en la materia comprenden que las formulaciones y/o vías de administración de los diversos agentes/terapias pueden variar. La dosificación apropiada para coadministración puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. En algunas realizaciones, cuando se coadministran agentes/terapias, los respectivos agentes/terapias se administran a dosis menores que las apropiadas para su administración aislada. Así, la coadministración es especialmente deseable en realizaciones en las cuales la coadministración de los agentes/terapias reduce la dosis requerida de uno o más agentes potencialmente dañinos conocidos (por ejemplo tóxicos).

45 Como se usa en el presente documento, la frase "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, que hace la composición especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Como se usa en el presente documento, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tales como emulsiones aceite/agua o agua/aceite), y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones pueden incluir también estabilizadores y conservadores. Para ejemplos de vehículos, estabilizadores y adyuvantes. (véase por ejemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 15ª, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]).

Como se usa en el presente documento, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo de ácido o de base) de un compuesto de la presente invención que, después de administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de la presente invención o un metabolito o residuo activo del mismo. Como se sabe por los expertos en la materia, las "sales" de los compuestos de la presente invención pueden derivarse de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glucólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencensulfónico, y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, si bien no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco, y compuestos de fórmula NW_4^+ , en la que W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, y análogas. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención combinados con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (en el que W es un grupo alquilo C_{1-4}), y similares.

Para uso terapéutico, se contemplan las sales de los compuestos de la presente invención siendo farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

El término "muestra", como se usa en el presente documento, se emplea en su sentido más amplio. Una muestra que se sospecha indica una afección caracterizada por la desregulación de la función apoptótica puede comprender una célula, tejido, o fluidos, cromosomas aislados de una célula (por ejemplo, una extensión de cromosomas en metafase), ADN genómico (en solución o fijado a un soporte sólido tal como para el análisis por transferencia Southern), ARN (en solución o fijado a un soporte sólido tal como para análisis por transferencia Northern), ADNc (en solución o fijado a un soporte sólido) y similares. Una muestra sospechosa de contener una proteína puede comprender una célula, una porción de un tejido, un extracto que contiene una o más proteínas y similares.

Como se usa en el presente documento, los términos "purificado" o "purificar" se refieren a la retirada de componentes indeseables de una muestra. Como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente purificado" se refiere a moléculas que están libres al menos en un 60 %, preferentemente libres en un 75 % y muy preferentemente libres en un 90 % o más, de otros componentes con los cuales están usualmente asociadas.

Las frases "fijación específica" o "que se fija específicamente", cuando se utilizan con referencia a la interacción de un anticuerpo y una proteína o péptido significan que la interacción es dependiente de la presencia de una estructura particular (es decir, el determinante o epítipo antigénico) en la proteína; dicho de otro modo, el anticuerpo reconoce y se fija a una estructura proteínica específica y no a las proteínas en general. Por ejemplo, si un anticuerpo es específico para un epítipo "A", la presencia de una proteína que contenga el epítipo A (o A libre, sin marcar) en una reacción que contenga "A" marcado y el anticuerpo reducirá la cantidad de A marcado fijada al anticuerpo.

Como se usa en el presente documento, las frases "unión no específica" y "unión de fondo" cuando se utilizan con referencia a la interacción de un anticuerpo y una proteína o péptido se refieren a una interacción que no depende de la presencia de una estructura particular (es decir, el anticuerpo se fija a las proteínas en general en lugar de fijarse a una estructura particular tal como un epítipo).

Como se usa en el presente documento, el término "modular" se refiere a la actividad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) que afecta (por ejemplo promueve o retarda) un aspecto de la función celular, incluyendo pero no limitado a, crecimiento celular, proliferación, apoptosis y similares.

Como se usa en el presente documento, la frase "compite por la unión" se utiliza con referencia a una primera molécula (por ejemplo un primer compuesto de la presente invención) con una actividad que se une a la misma diana (por ejemplo, la proteína que confiere sensibilidad a oligomicina en la ATP-sintasa mitocondrial), como hace una segunda molécula (por ejemplo, un segundo compuesto de la presente invención u otra molécula que se une a la proteína que confiere sensibilidad a oligomicina en la ATP-sintasa mitocondrial, etc.). La eficiencia (por ejemplo, cinética o termodinámica) de unión por la primera molécula puede ser la misma que, o mayor que, o menor que, la eficiencia de unión de la diana a la segunda molécula. Por ejemplo, la constante de unión en equilibrio (K_D) para unión al sustrato puede ser diferente para las dos moléculas.

La frase "compuesto de ensayo" se refiere a cualquier entidad química, producto farmacéutico, fármaco, y similares, que puede utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad, dolencia o trastorno de la función corporal, o alterar de cualquier otro modo el estado fisiológico o celular de una muestra (por ejemplo, el nivel de desregulación de la apoptosis en una célula o tejido). Los compuestos de ensayo comprenden compuestos terapéuticos tanto conocidos como potenciales. Puede determinarse que un compuesto de ensayo es terapéutico usando los métodos de exploración de la presente invención. Un "compuesto terapéutico conocido" se refiere a un compuesto terapéutico que se ha demostrado (por ejemplo, por pruebas con animales o experiencia previa con administración a humanos) que es eficaz en dicho tratamiento o prevención. En algunas realizaciones, los "compuestos de ensayo" son agentes que modulan la apoptosis en las células.

Descripción detallada de la Invención

La presente invención se refiere a inhibidores de las ATPasas F_1F_0 (por ejemplo, ATPasa F_1F_0 mitocondriales), métodos para su descubrimiento, y su uso terapéutico. En particular, la presente invención proporciona una familia de compuestos de guanidina útiles como inhibidores de las ATPasa F_1F_0 y métodos de utilización de tales compuestos como agentes terapéuticos para tratar cierto número de afecciones diferentes.

Las composiciones y los métodos ejemplares de la presente invención se describen con mayor detalle en las siguientes secciones: I. Moduladores de la actividad de ATPasa F_1F_0 ; II. Compuestos de guanidina; III. Aplicaciones terapéuticas de compuestos basados en guanidina; IV. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y vías de administración ejemplares y consideraciones de dosificación; y V. Cribados de fármacos.

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique en contrario, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica, e inmunología, que están dentro de la experiencia en la técnica. Tales técnicas se explican detalladamente en la bibliografía, tales como "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Molecular cloning: a laboratory manual" segunda edición (Sambrook et al., 1989); "Oligonucleotide synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal cell culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); la serie "Methods in enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Gene transfer vectors for mammalian cells" (J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, y actualizaciones periódicas); "PCR: the polymerase chain reaction" (Mullis et al., eds., 1994); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan et al., eds., 1991), cada una de las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

I. Moduladores de la actividad de las ATPasas F_1F_0

En algunas realizaciones, la presente invención regula la actividad ATPasa F_1F_0 (por ejemplo, actividad ATPasa F_1F_0 mitocondrial) por la exposición de las células a compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la síntesis de ATP y la hidrólisis de ATP. El efecto de los compuestos puede medirse por detección de cualquier número de cambios celulares. Por ejemplo, la actividad ATPasa F_1F_0 mitocondrial y/o muerte celular puede ensayarse como se describe en la presente y en la técnica. En algunas realizaciones, las líneas de células se mantienen en condiciones de cultivo de células apropiadas (por ejemplo, gas (CO_2), temperatura y medios) durante un periodo de tiempo apropiado hasta alcanzar la proliferación exponencial sin limitaciones dependientes de la densidad. El número y/o la viabilidad celular se miden utilizando técnicas estándar, tales como exclusión con azul tripán/hemocitometría, o un ensayo de conversión del tinte MTT. Como alternativa, las células pueden analizarse en cuanto a la expresión de genes o productos génicos asociados con aberraciones en la apoptosis o necrosis.

En algunas realizaciones, la exposición de los compuestos de la presente invención a una célula induce apoptosis. En algunas realizaciones, la presente invención induce apoptosis o detención de la proliferación celular por interacción con la ATPasa F_1F_0 mitocondrial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial por unión de la OSCP. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se fijan a la unión entre la OSCP y la subunidad F_1 de la ATPasa F_1F_0 mitocondrial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se fijan a la subunidad F_1 . En ciertas realizaciones, los ensayos de cribado de la presente invención permiten la detección de parejas de unión de la OSCP, F_1 , o la unión OSCP/ F_1 .

En algunas realizaciones, la exposición de la presente invención a una célula induce apoptosis. En algunas realizaciones, la presente invención causa un aumento inicial en los niveles celulares de ROS (por ejemplo, O_2^-). En realizaciones adicionales, la exposición de los compuestos de la presente invención a una célula causa un aumento de los niveles celulares de O_2^- . En otras realizaciones adicionales, el aumento en los niveles celulares de O_2^- resultante de los compuestos de la presente invención es detectable con un agente con sensibilidad rédox que reacciona específicamente con O_2^- (por ejemplo, dihidroetidio (DHE)).

En otras realizaciones, los niveles celulares de O_2^- aumentados resultantes de los compuestos de la presente invención disminuyen después de cierto periodo de tiempo (por ejemplo, 10 minutos). En otras realizaciones, los niveles celulares de O_2^- aumentados resultantes de los compuestos de la presente invención disminuyen después de un periodo de tiempo y aumentan de nuevo en un tiempo posterior (por ejemplo, 10 horas). En realizaciones adicionales, los niveles celulares de O_2^- aumentados resultantes de los compuestos de la presente invención disminuyen al cabo de 1 hora y aumentan de nuevo al cabo de 4 horas. En algunas realizaciones, un aumento precoz en los niveles celulares de O_2^- , seguido de una disminución en los niveles celulares de O_2^- , seguido de otro aumento en los niveles celulares de O_2^- resultantes de los compuestos de la presente invención se debe a diferentes procesos celulares (por ejemplo mecanismos celulares bimodales).

En algunas realizaciones, la presente invención causa un colapso del potencial transmembrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) de una célula. En algunas realizaciones, un colapso del $\Delta\psi_m$ mitocondrial de una célula resultante de la presente invención es detectable con una sonda potenciométrica selectiva de las mitocondrias (por ejemplo, yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina, DiOC₆). En otras realizaciones, ocurre un colapso del $\Delta\psi_m$ mitocondrial de una célula resultante de la presente invención después de un aumento inicial en los niveles celulares de O_2^- .

En algunas realizaciones, la presente invención permite la activación de las caspasas. En otras realizaciones, la presente invención causa la liberación de citocromo c por la mitocondria. En realizaciones adicionales, la presente invención altera los niveles citosólicos de citocromo c. En otras realizaciones adicionales, los niveles alterados de citocromo c citosólico resultantes de la presente invención son detectables por inmunotransferencia de fracciones citosólicas. En algunas realizaciones, los niveles citosólicos reducidos de citocromo c resultantes de la presente invención son detectables después de cierto periodo de tiempo (por ejemplo, 10 horas). En realizaciones más preferidas, los niveles reducidos de citocromo c citosólico resultantes de la presente invención son detectables al cabo de 5 horas.

En otras realizaciones, la presente invención causa la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. En algunas realizaciones, la liberación celular de citocromo c resultante de la presente invención es coherente con un colapso del $\Delta\psi_m$ mitocondrial. En otras realizaciones más preferidas, la presente invención causa un aumento en los niveles celulares de O_2^- después de un colapso del $\Delta\psi_m$ mitocondrial y una liberación de citocromo c. En realizaciones aún más preferidas, un aumento en los niveles celulares de O_2^- está causado por un colapso del $\Delta\psi_m$ mitocondrial y liberación de citocromo c resultantes de la presente invención.

En otras realizaciones, la presente invención causa activación de las caspasas celulares. En algunas realizaciones, la activación de las caspasas resultante de la presente invención puede medirse con un sustrato fluorescente sensible a todas las caspasas (por ejemplo, FAM-VAD-fmk). En otras realizaciones adicionales, la activación de las caspasas resultante de la presente invención sigue el rastro de un colapso del $\Delta\psi_m$ mitocondrial. En otras realizaciones, la presente invención causa una aparición de ADN hipodiploide. En algunas realizaciones, una aparición de ADN hipodiploide resultante de la presente invención está ligeramente retardada con respecto a la activación de las caspasas.

En algunas realizaciones, la diana molecular para la presente invención se encuentra en el interior de la mitocondria. En realizaciones adicionales, la diana molecular de la presente invención implica la ATPasa mitocondrial. Las fuentes primarias de ROS celular incluyen enzimas rédox y la cadena respiratoria mitocondrial (en lo sucesivo en el presente documento MRC). En algunas realizaciones, los inhibidores de la oxidasa del citocromo c (complejo IV del MRC) (por ejemplo, NaN_3) evitan un aumento dependiente de la presente invención en los niveles celulares de ROS. En otras realizaciones preferidas, el componente de ubiquinol-citocromo c-reductasa de los inhibidores del complejo III del MRC (por ejemplo, FK506) evita un aumento dependiente de la presente invención en los niveles de ROS.

En algunas realizaciones, un aumento en los niveles celulares de ROS resulta de la fijación de los compuestos de la presente invención a una diana en el interior de la mitocondria. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención oxidan el diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (en lo sucesivo en el presente documento DCF) a DCF. La DCF es una especie química con actividad rédox capaz de detectar ROS. En realizaciones adicionales, la tasa de producción de DCF resultante de la presente invención aumenta después de un periodo de retardo.

La antimicina A genera O_2^- por inhibición de la ubiquinol-citocromo c-reductasa. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos que aumentan el ROS celular y se cree que este ROS se genera a partir de ubiquinol-citocromo c. En realizaciones adicionales, la presente invención aumenta la producción celular de ROS en condiciones aerobias que soportan la respiración en estado 3. En realizaciones adicionales, los compuestos

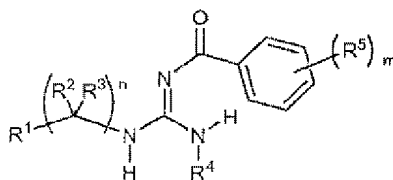
de la presente invención no se direccionan directamente al poro MPT. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención no generan ROS sustanciales en la fracción subcelular S15 (por ejemplo, citosol, microsomas). En otras realizaciones adicionales los compuestos de la presente invención no estimulan ROS si las mitocondrias se encuentran en el estado de respiración 4.

Los complejos I-III del MRC son las fuentes primarias de ROS en el interior de las mitocondrias. En algunas realizaciones, la fuente primaria de un aumento en los niveles celulares de ROS resultante de los compuestos de la presente invención emana de estos complejos como resultado de la inhibición de la ATPasa F_1F_0 . De hecho, en otras realizaciones adicionales, la presente invención inhibe la actividad de ATPasa de las partículas submitocondriales (en lo sucesivo SMP) de bovinos. En realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la presente invención se unen al componente OSCP de la ATPasa F_1F_0 .

La oligomicina es un producto natural macrólido que se une a la ATPasa F_1F_0 , induce una transición de estado 3 a estado 4, y como resultado, genera ROS (por ejemplo, O_2^-). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen al componente OSCP de la ATPasa F_1F_0 . En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen a la unión entre la OSCP y la subunidad F_1 de la ATPasa F_1F_0 . En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se unen a la subunidad F_1 . En ciertas realizaciones, los ensayos de cribado de la presente invención permiten la detección de parejas de unión de la OSCP, F_1 , o de la unión OSCP/ F_1 . OSCP es una proteína intrínsecamente fluorescente. En ciertas realizaciones, la titulación de una solución de los compuestos de ensayo de la presente invención en una muestra de *Escherichia coli* que sobreexpresa OSCP y/o un análogo de OSCP unido con un marcador fluorescente da como resultado la extinción de la fluorescencia intrínseca de OSCP. En otras realizaciones, pueden utilizarse compuestos de ensayo fluorescentes o radiactivos en ensayos de unión directa. En otras realizaciones, pueden realizarse experimentos de unión de competición. En este tipo de prueba, los compuestos de ensayo se evalúan respecto a su capacidad para competir con un compuesto de fijación conocido respecto a la fijación a, por ejemplo, la OSCP. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención causan un aumento en los niveles celulares de ROS y apoptosis en las células por regulación del gen OSCP (por ejemplo por alteración de la expresión del gen OSCP). En realizaciones adicionales, la presente invención funciona por alteración de los movimientos moleculares del motor de la ATPasa.

II. Compuestos de Guanidina

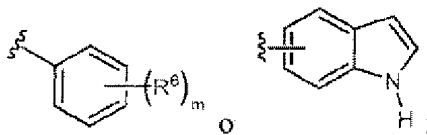
En un aspecto, la invención proporciona una familia de compuestos representados por la Fórmula I:



I

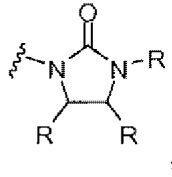
incluyendo sales de los mismos, en la que,

R^1 es imidazolidonilo o un heteroarilo que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno en el anillo;
 R^2 y R^3 representan independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4);
 R^4 es



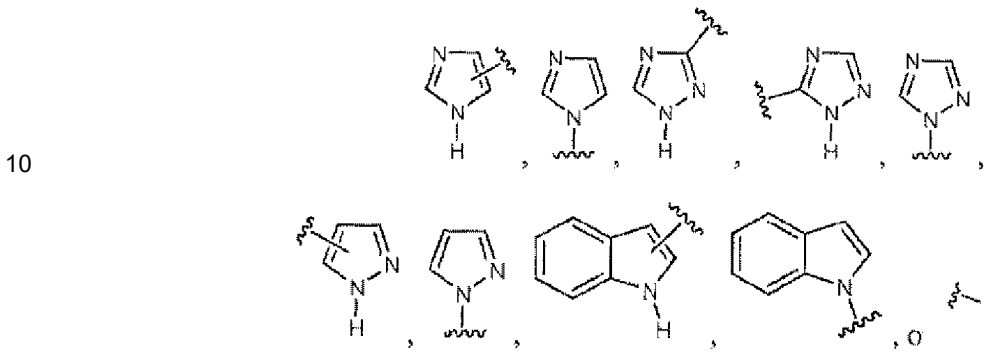
R^5 representa independientemente para cada aparición halógeno, alquilo, haloalquilo, $-NO_2$ o $-CN$;
 R^6 representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_2$ alquilo, o $-SO_2N$ (alquilo) $_2$;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m representa independientemente para cada aparición 1 o 2; y
la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la Fórmula I es R, S, o una mezcla de las mismas. Dicho alquilo se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo alquil sustituidos y grupos alquilo cicloalquil sustituidos, en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido, en los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido; y en los que imidazolidonilo se refiere a un grupo que tiene la

fórmula

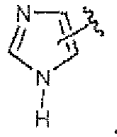


5 en el que R es independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

En ciertas realizaciones, R¹ es

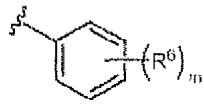


15 En ciertas otras realizaciones, R¹ es

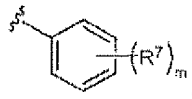


20 En ciertas otras realizaciones, n es 2, y R² y R³ son hidrógeno.

En ciertas otras realizaciones, R⁴ es



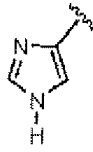
25 En ciertas otras realizaciones, R⁶ es



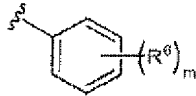
30 y R⁷ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, o -CN.

En ciertas otras realizaciones, m es 1.

En ciertas otras realizaciones, R¹ es

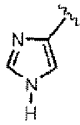


n es 2, R² y R³ son hidrógeno, y R⁴ es



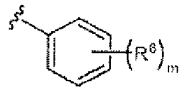
5

En ciertas otras realizaciones, R¹ es



10

n es 2, R² y R³ son hidrógeno, R⁴ es



15 R⁵ es halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂ o -CN y m es 1.

En ciertas otras realizaciones, el compuesto es uno de los compuestos enumerados en las Tablas 1-6 a continuación. Debe entenderse que los compuestos anteriores pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

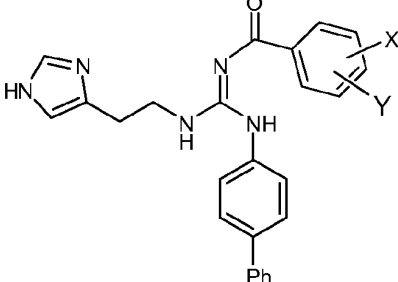
20 En ciertas realizaciones, los compuestos son como se describe en las siguientes tablas, que proporcionan también el valor ClogP para cada uno de los compuestos. Los compuestos I-7, II-14 y II-15 son ejemplos comparativos.

TABLA 1

N.º	X	ClogP
I-1	2-Cl	4,7
I-2	4-Cl	4,7
I-3	2-CH ₃	4,5
I-4	3-CH ₃	4,5
I-5	4-CH ₃	4,5
I-6	3-NO ₂	3,7
I-7	H	4,03
I-8	3-Cl	4,7

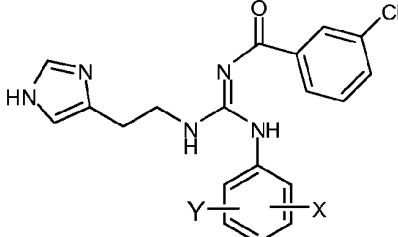
25

TABLA 2



N.º	X	Y	ClogP
II-1	4-Cl	H	4,7
II-2	3-CH ₃	H	4,5
II-3	4-CH ₃	H	4,5
II-4	3-CF ₃	H	4,9
II-5	4-CF ₃	H	4,9
II-6	3-CN	H	3,4
II-7	4-CN	H	3,4
II-8	3-F	H	4,2
II-9	4-F	H	4,2
II-10	3-Br	H	4,8
II-11	4-Br	H	4,8
II-12	3-NO ₂	H	3,8
II-13	4-NO ₂	H	3,8
II-14	1-naftoilo	H	5,2
II-15	2-naftoilo	H	5,2
II-16	3-Cl	4-Cl	5,3

TABLA 3



N.º	X	Y	ClogP
III-1	H	H	2,8
III-2	2-Br	H	3,7
III-3	3-Br	H	3,7
III-4	2-NO ₂	H	2,6
III-5	3-NO ₂	H	2,6
III-6	3-Ph	H	4,7
III-7	4-Ph	H	4,7
III-8	2-CH ₃	H	3,35
III-9	3-CH ₃	H	3,35
III-10	4-CH ₃	H	3,35
III-11	2-OCH ₃	H	2,77
III-12	3-OCH ₃	H	2,77

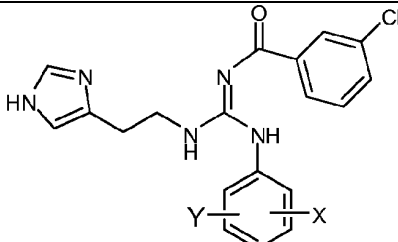
			
N.º	X	Y	ClogP
III-13	4-OCH ₃	H	2,77
III-14	2-F	H	3
III-15	3-F	H	3
III-16	4-F	H	3
III-17	2-Cl	H	3,56
III-18	3-Cl	H	3,56
III-19	4-Cl	H	3,56
III-20	4-Br	H	3,7
III-21	4-Ph-4'-CN	H	4,17
III-22	4-NO ₂	H	2,59
III-23	2-CF ₃	H	3,73
III-24	3-CF ₃	H	3,73
III-25	4-CF ₃	H	3,73
III-26	2-naftilo	H	4,025
III-27	1-naftilo	H	4,025
III-28	4-Ph-3'-Cl	H	5,45
III-29	4-Ph-4'-Cl	H	5,45
III-30	4-Ph-2'-CH ₃	H	5,2
III-31	4-Ph-3'-CH ₃	H	5,2
III-32	4-Ph-4'-CH ₃	H	5,2
III-33	4-Ph-2'-OCH ₃	H	4,66
III-34	4-Ph-3'-OCH ₃	H	4,66
III-35	4-Ph-4'-OCH ₃	H	4,66
III-36	4-SO ₂ -CH ₃	H	1,21
III-37	3-SO ₂ -CH ₃	H	1,21
III-38	2-SO ₂ -CH ₃	H	1,21
III-39	4-SO ₂ -N(CH ₃) ₂	H	2,05
III-40	3-SO ₂ -N(CH ₃) ₂	H	2,05
III-41	2-Et	H	3,88
III-42	3-Et	H	3,88
III-43	4-Et	H	3,88
III-44	2-Et	6-Et	4,91
III-45	4-Ph-3'-CN	H	4,17

TABLA 4

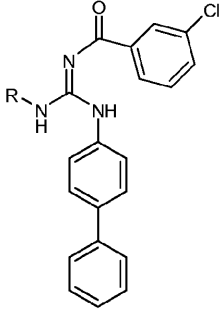
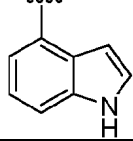
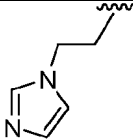
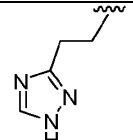
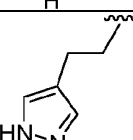
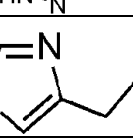
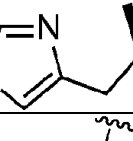
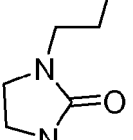
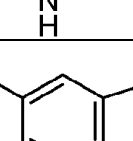
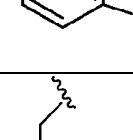
N.º	R	ClogP
		
IV-1		6,47
IV-2		5,05
IV-3		4,48
IV-4		5,01
IV-5		5,05
IV-6		5,05
IV-7		4,56
IV-8		6,47
IV-9		6,80

TABLA 5

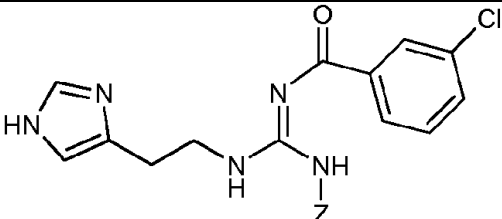
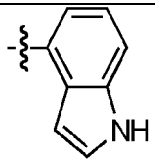
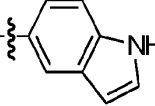
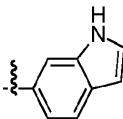
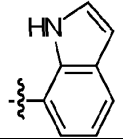
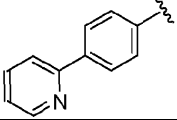
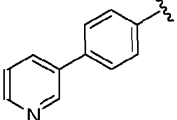
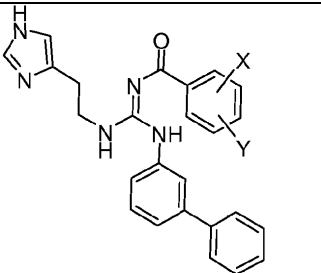
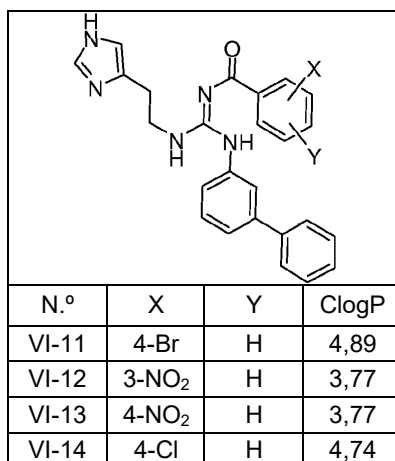
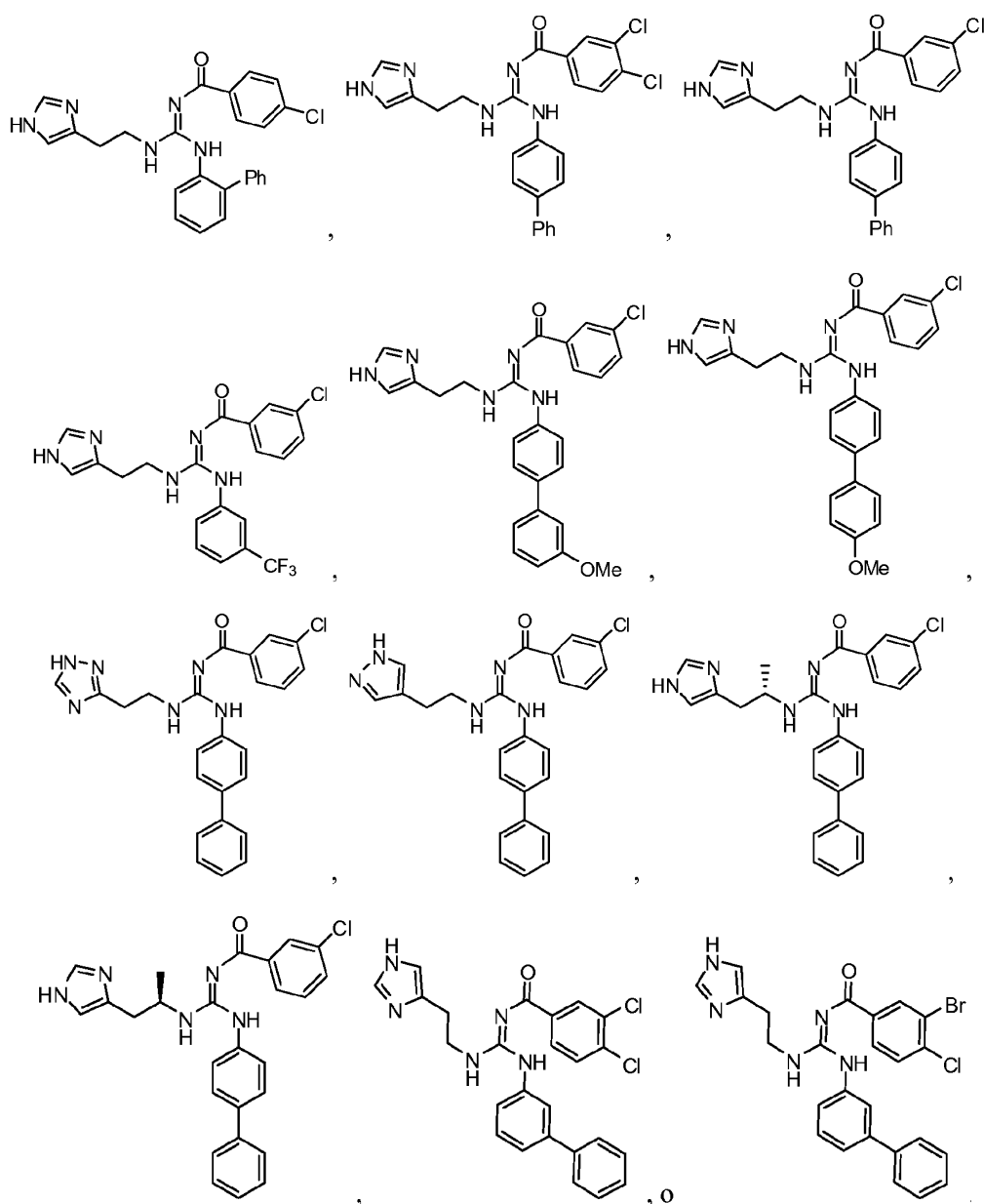
		
N.º	Z	ClogP
V-1		2,84
V-2		2,84
V-3		2,84
V-4		2,84
V-5		3,45
V-6		3,24

TABLA 6

			
N.º	X	Y	ClogP
VI-1	4-CH ₃	H	4,53
VI-2	3-CH ₃	H	4,53
VI-3	3-CF ₃	H	4,91
VI-4	4-CF ₃	H	4,91
VI-5	3-CN	H	3,46
VI-6	4-CN	H	3,46
VI-7	3-F	H	4,17
VI-8	4-F	H	4,17
VI-9	3-Cl	4-Cl	5,33
VI-10	3-Br	H	4,89



En ciertas realizaciones, el compuesto es uno de los siguientes:



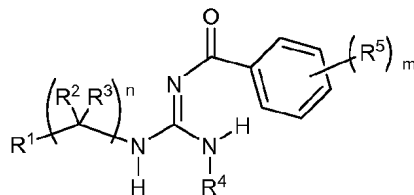
III. Aplicaciones Terapéuticas de los Compuestos Basados en Guanidina

Se contempla que los compuestos de guanidina de Fórmula I y compuestos afines basados en guanidina, por ejemplo, los que comprende la fórmula II, proporcionan beneficios terapéuticos a los pacientes que sufren una cualquiera o más de un número de afecciones, por ejemplo, enfermedades caracterizadas por desregulación de la actividad de las ATPasa F_1F_0 , enfermedades caracterizadas por desregulación de procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o tejido, enfermedad caracterizada por crecimiento aberrante de células y/o hiperproliferación. Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse también para tratar una diversidad de trastornos de desregulación relacionados con la muerte celular como se describe en otro lugar de la presente. Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para inhibir tanto la síntesis como la hidrólisis del ATP.

Un gran número de enfermedades pueden tratarse utilizando los compuestos de guanidina descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar enfermedades caracterizadas por desregulación de procesos de necrosis y/o apoptosis en una célula o tejido, enfermedades caracterizadas por crecimiento y/o hiperproliferación aberrante de células, etc., o lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedad cardiovascular, mieloma, linfoma, cáncer e infección bacteriana. Aunque no se desea quedar ligados a una teoría particular, se cree que los compuestos imparten beneficio terapéutico por modulación (por ejemplo, inhibición o promoción) de la actividad de los complejos de ATPasa F_1F_0 (por ejemplo, complejos de ATPasa F_1F_0 mitocondriales) en las células o tejidos afectados. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan para tratar afecciones inflamatorias inmunitarias/crónicas (por ejemplo, psoriasis, trastornos autoinmunes, rechazo de trasplantes de órganos, hiperplasia epidérmica). En realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención se utilizan junto con terapia de estenosis para tratar vasos comprometidos (por ejemplo ocluidos).

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un compuesto basado en guanidina se administra en condiciones (por ejemplo frecuencia, dosis, coadministración con otro agente, modo de administración, selección del individuo, uso de agentes de direccionamiento, etc.) que maximizan los efectos deseados dirigidos a la ATPasa F_1F_0 .

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedador, mieloma, y linfoma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II a un paciente que lo necesita para mejorar un síntoma del trastorno, en el que la fórmula II está representada por:



II

incluyendo sales, ésteres y profármacos del mismo, en la que

40 R^1 es un grupo heterocíclico;

R^2 y R^3 representan independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo;

45 R^4 es arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo;

R^5 representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heteroarilo, $-C(O)N(R^2)$ arilo, o $-C(O)N(R^2)$ heteroarilo;

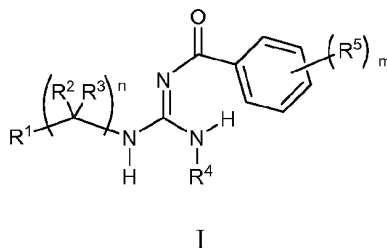
50 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

m es 1 o 2; y

55 la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la fórmula II es R , S , o una mezcla de las mismas.

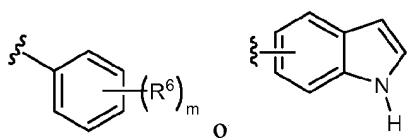
En ciertas realizaciones, R¹ es un heteroarilo o imidazolidonilo. En ciertas realizaciones, R² y R³ representan independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo o arilo. En ciertas realizaciones, R⁴ es arilo. En ciertas realizaciones, n es 2 y m es 1. En ciertas realizaciones, R² y R³ representan independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo o arilo; R⁴ es arilo; n es 2; y m es 1. En ciertas realizaciones, dicho compuesto es un compuesto de fórmula I descrita anteriormente. En ciertas realizaciones, dicho compuesto es uno de los compuestos enumerados en las Tablas 1-6.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular y cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que lo necesita para mejorar un síntoma del trastorno, en el que la Fórmula I está representada por:



incluyendo sales, ésteres, y profármacos del mismo, en la que,

R¹ es imidazolidonilo o un heteroarilo que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno en el anillo;
 R² y R³ representan independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
 R⁴ es



R⁵ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)N(R²)arilo, o -C(O)N(R²)heteroarilo;

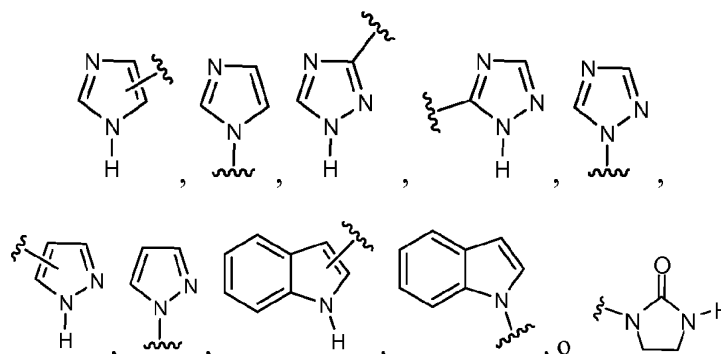
R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -SO₂alquilo, o -SO₂N(alquilo)₂;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

m representa independientemente para cada aparición 1 o 2; y

la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la Fórmula I es R, S, o una mezcla de las mismas.

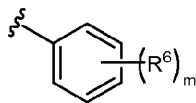
En ciertas realizaciones, R¹ es



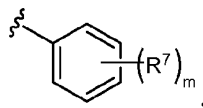
En ciertas realizaciones distintas, R¹ es



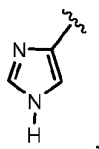
En ciertas realizaciones distintas, n es 2, y R² y R³ son hidrógeno. En ciertas realizaciones distintas, R⁴ es



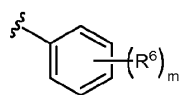
5 En ciertas realizaciones distintas, R⁶ es



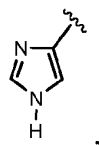
10 y R⁷ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o -CN. En ciertas realizaciones distintas, R⁵ representa independientemente para cada aparición halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂, o -CN. En ciertas realizaciones distintas, m es 1. En ciertas realizaciones distintas, R¹ es



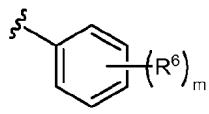
15 n es 2, R² y R³ son hidrógeno, y R⁴ es



20 En ciertas realizaciones distintas, R¹ es

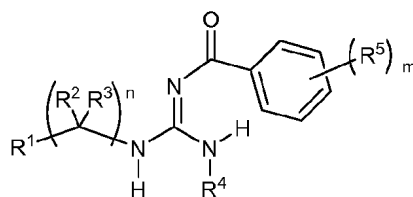


n es 2, R² y R³ son hidrógeno, R⁴ es



25 R⁵ es halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂, o -CN, y m es 1. En ciertas realizaciones distintas, el compuesto es uno de los compuestos enumerados en las Tablas 1-6.

30 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método de tratamiento de una infección bacteriana, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente que lo necesita, para mejorar un síntoma de la infección bacteriana, en el que la fórmula I está representada por:



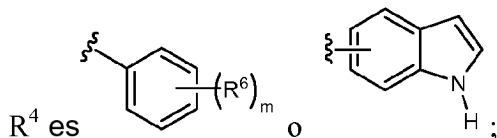
I

35

incluyendo sales, ésteres, y profármacos del mismo, en la que

R¹ es imidazolidonilo o un heteroarilo que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno en el anillo;
R² y R³ representan independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

5



R⁵ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(O)N(R²)arilo, o -C(O)N(R²)heteroarilo;

R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -SO₂alquilo, o -SO₂N(alquilo)₂;

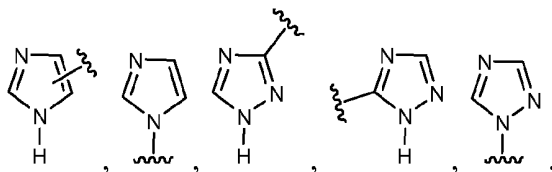
n es 0, 1, 2, 3 o 4;

m representa independientemente para cada aparición 1 o 2; y

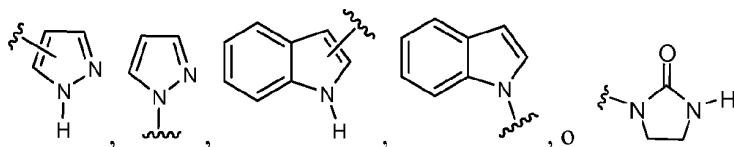
la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la fórmula I es R, S, o una mezcla de las mismas.

15

En ciertas realizaciones, R¹ es



20

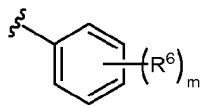


En ciertas realizaciones distintas, R¹ es



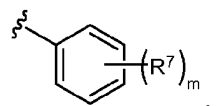
25

En ciertas realizaciones distintas, n es 2, y R² y R³ son hidrógeno. En ciertas realizaciones distintas, R⁴ es

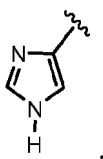


30

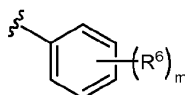
En ciertas realizaciones distintas, R⁶ es



35 y R⁷ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, o -CN. En ciertas realizaciones distintas, R⁵ representa independientemente para cada aparición halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂, o -CN. En ciertas realizaciones distintas, m es 1. En ciertas realizaciones distintas, R¹ es

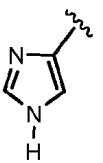


n es 2, R² y R³ son hidrógeno, y R⁴ es



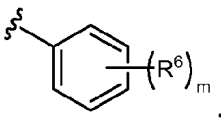
5

En ciertas realizaciones distintas, R¹ es



10

n es 2, R² y R³ son hidrógeno, R⁴ es



15

R⁵ es halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂, o -CN y m es 1. En ciertas realizaciones distintas, el compuesto es uno de los compuestos enumerados en las Tablas 1-6.

20

El paciente en los métodos descritos en el presente documento es preferentemente un mamífero (por ejemplo, murino, simio, equino, bovino, porcino, canino, felino, y similares) y más preferentemente, un humano.

25

Adicionalmente, los compuestos de guanidina descritos en el presente documento pueden utilizarse en combinación con al menos un agente terapéutico distinto, tal como Bz-423 (un compuesto de benzodiazepina como se describe en las Patentes de EE.UU. n.º 7.144.880 y 7.125.866, Solicitudes de Patente de EE.UU. n.º de Serie 11/586.097, 11/585.492, 11/445.010, 11/324.419, 11/176.719, 11/110.228, 10/935.333, 10/886.450, 10/795.535, 10/634.114, 10/427.211, 10/217.878, y 09/767.283, y las Patentes Provisionales de EE.UU. n.º 60/878.519, 60/812.270, 60/802.394, 60/732.045, 60/730.711, 60/704.102, 60/686.348, 60/641.040, 60/607.599 y 60/565.788), abridores de canales de potasio, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de los cambiadores sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroescleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de la ATPasa, antagonistas de los receptores mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasas, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazamiento hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiúlcera y agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes hormonales de crecimiento, y/o secretagogos de hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfectivos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes de disminución de colesterol y lípidos, y terapias del perfil de lípidos, y agentes que mimetizan el precondicionamiento isquémico y/o el aturdimiento del miocardio, agentes antiateroescleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos, y agentes antihipertensivos seleccionados de inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas de los receptores de AT-1, antagonistas de los receptores ET, antagonistas de los receptores ET/AII, e inhibidores de las vasopepsidasas, o un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores GPIIb/IIIa, antagonistas P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas de los receptores de tromboxano, y aspirina) junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica.

45

Adicionalmente, puede usarse uno cualquiera o más de estos compuestos para tratar un trastorno asociado a las ATP-hidrolasas-F₁F₀ (por ejemplo infarto de miocardio, hipertrofia ventricular, enfermedad de las arterias coronarias, MI sin onda Q, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, presión sanguínea elevada, claudicación intermitente, enfermedad arterial oclusiva periférica,

síntomas trombóticos o tromboembólicos de ictus tromboembólico, trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia, coagulación intravascular diseminada, restenosis, fibrilación atrial, dilatación ventricular, enfermedad vascular aterosclerótica, ruptura de la placa aterosclerótica, formación de placa aterosclerótica, aterosclerosis de trasplante, aterosclerosis de remodelación vascular, cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales, cardiología intervencional, inmovilidad, medicación, embarazo y pérdida del feto, y complicaciones diabéticas que comprenden retinopatía, nefropatía y neuropatía) en un paciente.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de guanidina descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de una infección bacteriana. Se contempla una diversidad de bacterias que son sensibles a los compuestos de guanidina. Las bacterias representativas incluyen: especies de *Staphylococcus*, por ejemplo, *S. aureus*; especies de *Enterococcus*, por ejemplo, *E. faecalis* y *E. faecium*; especies de *Streptococcus*, por ejemplo, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*; especies de *Escherichia*, por ejemplo, *E. coli*, incluyendo cepas enterotoxígenas, enteropatógenas, enteroinvasivas, enterohemorrágicas y enteroagregativas de *E. coli*; especies de *Haemophilus*, por ejemplo, *H. influenzae*; y especies de *Moraxella*, por ejemplo, *M. catarrhalis*. Otros ejemplos incluyen especies de *Mycobacteria*, por ejemplo, *M. tuberculosis*, *M. avian-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. genavense*, *M. leprae*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. celatum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. fortuni* y *M. marinum*; especies de *Corynebacterium*, por ejemplo, *C. diphtheriae*; especies de *Vibrio*, por ejemplo, *V. cholerae*; especies de *Campylobacter*, por ejemplo, *C. jejuni*; especies de *Helicobacter*, por ejemplo, *H. pylori*; especies de *Pseudomonas*, por ejemplo, *P. aeruginosa*; especies de *Legionella*, por ejemplo, *L. pneumophila*; especies de *Treponema*, por ejemplo, *T. pallidum*; especies de *Borrelia*, por ejemplo, *B. burgdorferi*; especies de *Listeria*, por ejemplo, *L. monocytogenes*; especies de *Bacillus*, por ejemplo, *B. cereus*; especies de *Bordetella*, por ejemplo, *B. pertussis*; especies de *Clostridium*, por ejemplo, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. difficile* y *C. botulinum*; especies de *Neisseria*, por ejemplo, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*; especies de *Chlamydia*, por ejemplo, *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y *C. trachomatis*; especies de *Rickettsia*, por ejemplo, *R. rickettsii* y *R. prowazekii*; especies de *Shigella*, por ejemplo, *S. sonnei*; especies de *Salmonella*, por ejemplo, *S. typhimurium*; especies de *Yersinia*, por ejemplo, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*; especies de *Klebsiella*, por ejemplo, *K. pneumoniae*; especies de *Mycoplasma*, por ejemplo, *M. pneumoniae*; y *Trypanosoma brucei*. En ciertas realizaciones, los compuestos de guanidina descritos en la presente se utilizan para tratar un paciente que sufre una infección bacteriana seleccionada del grupo constituido por *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, y *P. aeruginosa*. En ciertas realizaciones, los compuestos de guanidina descritos en el presente documento se utilizan para tratar un paciente que sufre una infección por *Trypanosoma brucei*.

La actividad antibacteriana de los compuestos descritos en el presente documento puede evaluarse utilizando pruebas convencionales conocidas en la técnica, tales como la prueba de la concentración de inhibición mínima (CIM) por microdilución en caldo, como se describe adicionalmente en el National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. Documento NCCLS M100-S14 {ISBN 1 -56238-516-X}. Esta prueba puede utilizarse para determinar la concentración mínima de un compuesto necesaria para prevenir el crecimiento bacteriano visible en una solución. En general, el fármaco que se probará se diluye de manera serial en pocillos, y se añaden partes alícuotas de cultivo bacteriano líquido. Esta mezcla se incuba en condiciones apropiadas, y se prueba luego respecto a crecimiento de las bacterias. Los compuestos con actividad antibiótica baja o nula (una CIM alta) permitirán el crecimiento a concentraciones elevadas de compuesto, mientras que los compuestos con actividad antibiótica alta permitirán el crecimiento bacteriano únicamente a bajas concentraciones (una CIM baja).

La prueba utiliza condiciones de cultivo bacteriano madre apropiadas para la cepa de bacterias seleccionada. Los cultivos madre de la colección permanente de cultivos madre pueden almacenarse como suspensiones congeladas a -70 °C. Los cultivos pueden suspenderse en leche desnatada (BD) al 10 % antes de congelación brusca en hielo seco/etanol y ponerse luego en un congelador a -70 °C. Los cultivos pueden mantenerse en Agar Tríplico de Soja que contiene 5 % de Sangre de Oveja a la temperatura ambiente (20 °C), y cada cultivo puede recuperarse de la forma congelada y transferirse durante un tiempo adicional antes de probar la CIM. Se inoculan placas nuevas el día antes del ensayo, se incuban durante una noche, y se comprueban para confirmar pureza e identidad.

La identidad y pureza de los cultivos recuperados del cultivo madre pueden confirmarse para excluir la posibilidad de contaminación. La identidad de las cepas puede confirmarse por métodos microbiológicos convencionales (Véase, por ejemplo, Murray *et al.*, Manual of Clinical Microbiology, octava edición. ASM Press {ISBN 1-55581-255-4}). En general, los cultivos se aplican en bandas sobre placas de agar apropiadas para visualización de la pureza, la morfología esperada de las colonias y los patrones hemolíticos. Pueden utilizarse también tinciones Gram. Las identidades se confirman utilizando un Instrumento MicroScan WalkAway 40 SI (Dade Behring, West Sacramento, California). Este dispositivo utiliza una incubadora automática, un lector y un ordenador para evaluar para propósitos de identificación las reacciones bioquímicas producidas por cada organismo. El MicroScan WalkAway puede utilizarse también para determinar una CIM preliminar, que puede confirmarse utilizando el método descrito a continuación.

Pueden utilizarse cultivos madre congelados como la fuente inicial de organismos para realizar el ensayo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) con microdilución en caldo. Los cultivos madre se someten a pasos en su medio de crecimiento convencional durante al menos un ciclo de crecimiento (18-24 horas) antes de su utilización. La mayoría de las bacterias pueden prepararse directamente a partir de placas de agar en alícuotas de 10 ml del medio de caldo apropiado. Los cultivos bacterianos se ajustan a la opacidad de un McFarland Standard 0,5 (valor de densidad óptica de 0,28-0,33 en un Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda EZ150, Wellesley, Massachusetts, ajustado a una longitud de onda de 600 nm). Los cultivos ajustados se diluyen luego 400 veces (0,25 ml de inóculo + 100 ml de caldo) en medios de crecimiento para producir una suspensión inicial de aproximadamente 5×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. La mayoría de las cepas bacterianas pueden ensayarse en Caldo Mueller Hinton ajustado en cationes (CAMHB).

Los compuestos de ensayo ("fármacos") se solubilizan en un disolvente adecuado para la prueba, tal como DMSO. Pueden prepararse soluciones madre de fármaco el día del ensayo. Pueden prepararse placas madre de microdilución en caldo en dos series de diluciones, 64 a 0,06 μg fármaco/ml y 0,25 a 0,00025 μg fármaco/ml. Para la serie de alta concentración, se añaden 200 μl de solución madre (2 mg/ml) a filas duplicadas de una placa de microtitulación con 96 pocillos. Se utiliza ésta como el primer pocillo en la serie de dilución. Se hacen diluciones dobles seriadas en disminución utilizando un robot BioMek FX (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) con 10 de los 11 pocillos restantes, cada uno de los cuales contendrá 100 μl del disolvente/diluyente apropiado. La fila 12 contiene sólo disolvente/diluyente y sirve como control. Para el primer pocillo de la serie de baja concentración, se añaden 200 μl de una disolución madre de 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a filas duplicadas de una placa de 96 pocillos. Se realizan diluciones dobles seriadas como se ha descrito arriba.

Pueden aplicarse por puntos placas hijas de 96 pocillos (3,2 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) a partir de las placas madre enumeradas anteriormente utilizando el robot BioMek FX y utilizarse inmediatamente o congelarse a -70°C hasta su uso. Los organismos aerobios se inoculan (volúmenes de 100 μl) en las placas descongeladas utilizando el robot BioMek FX. Las placas inoculadas se disponen en pilas y se cubren con una placa vacía. Estas placas se incuban luego durante 16 a 24 horas en atmósfera ambiente de acuerdo con las directrices del CLSI (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution, Antimicrobial Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Sexta Edición Convencional Aprobada. Documento NCCLS M7-A6 {ISBN 1-56238-486-4}).

Después de la inoculación e incubación, el grado de crecimiento bacteriano puede estimarse visualmente con ayuda de un Test Reading Mirror (Dynex Technologies 220 16) en una sala oscurificada con una sola luz que se proyecta directamente a través del extremo superior de la bandeja de microcaldo. La CIM es la concentración mínima de fármaco que impide el crecimiento microscópicamente visible en las condiciones de la prueba.

IV. Composiciones farmacéuticas, formulaciones y vías de administración ilustrativas y consideraciones de dosificación

A continuación se proporcionan realizaciones ilustrativas de diversos medicamentos y composiciones farmacéuticas contemplados.

A. Preparación de los Medicamentos

Los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación de medicamentos para tratar o estudiar una diversidad de afecciones asociadas a la desregulación de la muerte celular, el crecimiento aberrante de células e hiperproliferación.

Además, los compuestos son útiles también para preparar medicamentos para el tratamiento o estudio de otros trastornos en los que la eficacia de los compuestos se conoce o se predice. Tales trastornos incluyen, pero no se limita a, trastornos neurológicos (por ejemplo epilepsia) o neuromusculares. Los métodos y técnicas para preparación de medicamentos de un compuesto de la presente invención se conocen bien en la técnica. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas ilustrativas y vías de suministro.

Un experto en la materia apreciará que cualquiera o más de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo las muchas realizaciones específicas, se preparan aplicando procedimientos estándar de fabricación de productos farmacéuticos. Tales medicamentos pueden administrarse al individuo utilizando métodos de suministro que se conocen bien en las técnicas farmacéuticas.

B. Composiciones Farmacéuticas Ejemplares y Formulación

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones se administran solas, mientras que en otras realizaciones, las composiciones están presentes preferentemente en una formulación farmacéutica que comprende al menos un ingrediente/agente activo, como se ha expuesto anteriormente, junto con un soporte sólido o, como alternativa, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos (por ejemplo los descritos en la sección III anteriormente en la presente). Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el sujeto.

- Las formulaciones contempladas incluyen aquellas que son adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. En algunas realizaciones, las formulaciones se presentan convenientemente en forma de dosis unitaria y se preparan por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Los métodos de este tipo incluyen el paso de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan con puesta en asociación (por ejemplo, mezcla) uniforme e íntimamente del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y posteriormente, en caso necesario, conformación del producto.
- Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene preferentemente una cantidad predeterminada de ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. En otras realizaciones, el ingrediente activo se presenta como un bolo, electuario, o pasta, etc.
- En algunas realizaciones, los comprimidos comprenden al menos un ingrediente activo y opcionalmente uno o más agentes/vehículos accesorios se fabrican por compresión o moldeo de los agentes respectivos. En algunas realizaciones, los comprimidos comprimidos se preparan comprimiendo en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de fluidez libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo almidón-glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o agente dispersante. Se fabrican comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto pulverizado (por ejemplo, ingrediente activo) humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse a fin de proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo contenido en ellas utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.
- Las composiciones farmacéuticas para administración tópica de acuerdo con la presente invención se formulan opcionalmente como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. En realizaciones alternativas, las formulaciones tópicas comprenden parches o apósitos tales como un vendaje o emplastos adhesivos impregnados con ingrediente o ingredientes activos, y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas incluyen compuesto o compuestos que mejora(n) la absorción o penetración del agente o agentes activos a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido (DMSO) y análogos relacionados.
- Si se desea, la fase acuosa de una base de crema incluye, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos.
- En algunas realizaciones, las emulsiones en fase oleaginosa de la presente invención están constituidas por ingredientes conocidos de manera conocida. Esta fase comprende típicamente un emulsionante solo (conocido de otro modo como emulgente), también es deseable en algunas realizaciones que esta fase comprenda adicionalmente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o a la vez con una grasa y un aceite.
- Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo a fin de actuar como estabilizador. En algunas realizaciones, también es preferible incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersada en aceite de las formulaciones de crema.
- Los emulsionantes y estabilizadores de emulsiones adecuados para uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárfico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril-sulfato de sodio.
- La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación está basada en la consecución de las propiedades deseadas (por ejemplo, propiedades cosméticas), dado que la solubilidad del compuesto/agente activo en la mayoría de los aceites que se utilizarán probablemente en las formulaciones farmacéuticas de emulsión es muy

- baja. De esta manera las cremas deben ser preferentemente productos no grasientos, que no manchen y lavables con consistencia adecuada para evitar la fuga de los tubos u otros recipientes. Pueden utilizarse alquilésteres de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP; siendo ésteres preferidos los tres últimos. Éstos pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden utilizarse lípidos de punto de fusión elevado tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen también gotas oftálmicas en las cuales el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el agente.
- Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.
- Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del agente, vehículos tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.
- Las formulaciones adecuadas para administración nasal, en las cuales el vehículo es un sólido, incluyen polvos de grano grueso que tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administran de la manera en la que se realiza una inspiración, es decir por inhalación rápida (por ejemplo forzada) a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz. Otras formulaciones adecuadas en las cuales el vehículo es un líquido para administración incluyen, pero no se limita a, pulverizaciones nasales, gotas, o aerosoles por nebulizador, e incluyen soluciones acuosas o aceitosas de los agentes.
- Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección isotónicas estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor propuesto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, así como liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para direccionar el compuesto a los componentes de la sangre o a uno o más órganos. En algunas realizaciones, las formulaciones se presentan/formulan en recipientes herméticamente cerrados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden guardarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas de la clase descrita previamente.
- Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o unidad diaria, subdosis diaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un agente.
- Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes adicionales tales como edulcorantes, espesantes y agentes saborizantes. Debe entenderse también que los agentes, composiciones y métodos de la presente invención se combinan con otras composiciones y terapias adecuadas. Otras formulaciones adicionales incluyen opcionalmente aditivos alimentarios (edulcorantes, saborizantes, colorantes adecuados, etc.), fitonutrientes (por ejemplo, aceite de linaza), minerales (por ejemplo, Ca, Fe, K, etc.), vitaminas, y otras composiciones aceptables (por ejemplo, ácido linoleico conjugado), extensores y estabilizadores, etc.
- C. Vías de Administración Ilustrativas y Consideraciones de Dosificación
- Diversos sistemas de suministro se conocen y pueden utilizarse para administrar agentes terapéuticos (por ejemplo, compuestos ilustrativos como se han descrito anteriormente) de la presente invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, endocitosis mediada por receptores y similares. Los métodos de suministro incluyen, pero no se limitan a, las vías intraarterial, intramuscular, intravenosa, intranasal, y oral. En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas de la invención localmente al área que precisa tratamiento; esto puede conseguirse, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local durante cirugía, inyección, o por medio de un catéter.
- Los agentes identificados pueden administrarse a las personas o individuos susceptibles de o que se encuentran en riesgo de desarrollar el crecimiento patológico de células diana y afecciones correlacionadas. Cuando el agente se administra a un individuo tal como un ratón, una rata o un paciente humano, el agente puede añadirse a un vehículo

farmacéuticamente aceptable y administrarse por vía sistémica o tópica al individuo. Para identificar los pacientes que pueden tratarse beneficiosamente, se toma una muestra del tejido del paciente y se ensayan las células respecto a sensibilidad al agente.

5 Las cantidades terapéuticas se determinan empíricamente y varían con la patología a tratarse, el individuo a tratar y la eficacia y toxicidad del agente. Cuando se suministra a un animal, el método es útil para confirmar adicionalmente la eficacia del agente. Un ejemplo de un modelo animal es MLR/MpJ-*lpr/lpr* ("MLR-*lpr*") (disponible de Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine). Los ratones MLR-*lpr* desarrollan enfermedad autoinmune sistémica. Como alternativa, otros modelos animales pueden desarrollarse por inducción de crecimiento tumoral, por ejemplo, por
10 inoculación subcutánea de ratones atímicos con aproximadamente 10^5 a aproximadamente 10^9 células hiperproliferativas, de cáncer o diana como se define en el presente documento. Cuando el tumor se ha establecido, los compuestos descritos en el presente documento se administran, por ejemplo, por inyección subcutánea alrededor del tumor. Las medidas del tumor para determinar la reducción del tamaño del tumor se realizan en dos dimensiones utilizando pie de rey dos veces por semana. Pueden emplearse también otros modelos animales en
15 caso apropiado. Los modelos animales de esta clase para las enfermedades y afecciones descritas anteriormente se conocen bien en la técnica.

En algunas realizaciones, la administración *in vivo* se efectúa en una sola dosis, continua o intermitentemente a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos de determinación de los medios y la dosis de administración más
20 eficaces anteriormente se conocen bien por los expertos en la materia y varían con la composición utilizada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula diana que se esté tratando, y el individuo a tratar. Se llevan a cabo administraciones simples o múltiples con el nivel y patrón de dosis que se seleccionan por el médico que tenga a su cargo el tratamiento.

25 Las formulaciones de dosificación y los métodos de administración adecuados de los agentes se determinan fácilmente por aquellos expertos en la materia. Preferentemente, los compuestos se administran de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, y aún más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Cuando los compuestos descritos en el presente documento se coadministran con otro agente (por ejemplo, como agentes de sensibilización), la cantidad eficaz puede ser menor que la que cuando el agente se utiliza solo.
30

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, intranasal, parenteral o por terapia de inhalación, y pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, gránulos, cápsulas, píldoras, ampollas, supositorios o
35 forma de aerosol. También pueden tomar forma de suspensiones, soluciones y emulsiones del ingrediente activo en diluyentes, jarabes, granulados o polvos acuosos o no acuosos. Además de un agente de la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden contener también otros compuestos farmacéuticamente activos o una pluralidad de compuestos de la invención.

Más particularmente, un agente de la presente invención al que se hace referencia también en la presente como el
40 ingrediente activo, se puede administrar para terapia por cualquier vía adecuada incluyendo, pero no limitado a, las vías oral, rectal, nasal, tópica (que incluye, pero no se limita a, las vías transdérmica, aerosol, bucal y sublingual), vaginal, parental (que incluye, pero no se limita a, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y pulmonar. Se apreciará también que la vía preferida varía con la condición y la edad del receptor, así como la enfermedad que se esté tratando.
45

Idealmente, el agente debería administrarse para alcanzar concentraciones pico del compuesto activo en los sitios de la enfermedad. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por la inyección intravenosa del agente, opcionalmente en solución salina, o por administración oral, por ejemplo, como un comprimido, cápsula, o jarabe que contiene el
50 ingrediente activo.

Los niveles deseables en sangre del agente pueden mantenerse por una infusión continua hasta proporcionar una cantidad terapéutica del ingrediente activo dentro del tejido enfermo. El uso de combinaciones operativas se contempla para proporcionar combinaciones terapéuticas que requieren una dosis total menor de cada agente componente antiviral que la que puede requerirse cuando cada compuesto terapéutico o fármaco individual se utiliza
55 solo, reduciendo con ello los efectos adversos.

D. Vías de Coadministración Ilustrativas y Consideraciones de Dosificación

La invención incluye también métodos que implican la coadministración de los compuestos descritos en el presente
60 documento con uno o más agentes activos adicionales. De hecho, es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar métodos para mejorar las terapias y/o composiciones farmacéuticas de la técnica anterior por coadministración de un compuesto de esta invención. En los procedimientos de coadministración, los agentes pueden administrarse concurrente o secuencialmente. En una realización, los compuestos descritos en la presente se administran antes del otro u otros agentes activos. Las formulaciones farmacéuticas y modos de administración pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente. Adicionalmente, los dos o más agentes químicos, agentes biológicos o radiación coadministrados pueden administrarse cada uno utilizando modos diferentes o formulaciones
65

diferentes.

El agente o agentes a coadministrar dependen del tipo de afección que se esté tratando. Por ejemplo, cuando la afección a tratar es cáncer, el agente adicional puede ser un agente quimioterapéutico o radiación. Cuando la afección a tratar es un trastorno inmunitario, el agente adicional puede ser un inmunosupresor o un agente antiinflamatorio. Cuando la afección a tratar es inflamación crónica, el agente adicional puede ser un agente antiinflamatorio. Los agentes adicionales que se coadministrarán, tales como anticáncer, inmunosupresores, antiinflamatorios, pueden ser cualquiera de los agentes bien conocidos en la técnica, incluyendo pero no se limita a, aquellos que están actualmente en uso clínico. La determinación del tipo y la dosis apropiados de tratamiento por radiación está también dentro de la experiencia en la técnica o puede determinarse con relativa facilidad.

El tratamiento de las diversas afecciones asociadas a la apoptosis anormal está limitado generalmente por los dos factores principales siguientes: (1) el desarrollo de resistencia a los fármacos y (2) la toxicidad de los agentes terapéuticos conocidos. En ciertos cánceres, por ejemplo, se ha demostrado que la resistencia a los productos químicos y a la terapia de radiación está asociada a la inhibición de la apoptosis. Algunos agentes terapéuticos tienen efectos secundarios deletéreos, incluyendo linfotoxicidad no específica, y toxicidad renal y en la médula ósea.

Los métodos descritos en el presente documento abordan los dos problemas citados. La resistencia a los fármacos, donde se requieran dosis crecientes para alcanzar un beneficio terapéutico, se contrarresta por coadministración de los compuestos descritos en la presente con el agente conocido. Los compuestos descritos en el presente documento sensibilizan las células diana a los agentes conocidos (y viceversa) y, de acuerdo con ello, se necesita menos cantidad de estos agentes para alcanzar un beneficio terapéutico.

La función de sensibilización de los compuestos reivindicados aborda también los problemas asociados a los efectos tóxicos de los agentes terapéuticos conocidos. En los ejemplos en que el agente conocido es tóxico, es deseable limitar las dosis administradas en todos los casos, y particularmente en aquellos casos en que la resistencia a los fármacos ha aumentado la dosis requerida. Cuando los compuestos reivindicados se coadministran con el agente conocido, reducen la dosis requerida lo cual, a su vez, reduce los efectos deletéreos.

IV. Cribado de Fármacos

En algunos aspectos, los compuestos de la presente invención, y otros compuestos potencialmente útiles, se criban respecto a su afinidad de unión para la porción proteica que confiere sensibilidad a la oligomicina (OSCP) (u otra porción) de la ATPasa F_1F_0 y/o la capacidad para alterar la actividad de la ATPasa F_1F_0 o procesos biológicos afines. En realizaciones particularmente preferidas, los compuestos se seleccionan para uso en los métodos de la presente invención midiendo su afinidad de fijación a la proteína OSCP recombinante. Un número de cribados adecuados para medir la afinidad de fijación de los fármacos y otras pequeñas moléculas a receptores se conocen en la técnica. En algunas realizaciones, se llevan a cabo cribados de afinidad de fijación en sistemas *in vitro*. En otras realizaciones, estos cribados se llevan a cabo en sistemas *in vivo* o *ex vivo*. Si bien en algunas realizaciones la cuantificación del nivel intracelular de ATP después de la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una indicación de la eficacia de los métodos, las realizaciones preferidas de la presente invención no requieren cuantificación intracelular de ATP o del nivel de pH.

Las realizaciones adicionales se dirigen a la medida de los niveles (por ejemplo, intracelulares) de superóxido en células y/o tejidos para medir la eficacia de los métodos y compuestos particulares de la presente invención contemplados. A este respecto, los expertos en la técnica apreciarán y serán capaces de proporcionar diversos ensayos y métodos útiles para medir los niveles de superóxidos en células y/o tejidos.

En algunas realizaciones, se contemplan metodologías de cribado virtuales basadas en estructura para predecir la afinidad de unión de los compuestos de la presente invención con OSCP.

Puede utilizarse cualquier ensayo adecuado que permita medir la tasa de fijación o la afinidad de un compuesto basado en guanidina descrito en el presente documento para la OSCP. Los ejemplos incluyen, pero no se limita a, fijación de competición utilizando compuestos de guanidina, Resonancia de Plasma de Superficie (SPR) y ensayos de radio-inmunoprecipitación (Lowman *et al.*, J. Biol. Chem. 266:10982 [1991]). Las técnicas de Resonancia de Plasmones de Superficie implican una superficie recubierta con una película delgada de un metal conductor, tal como oro, plata, cromo o aluminio, en la cual pueden inducirse ondas electromagnéticas, denominadas Plasmones de Superficie, por un haz de luz incidente sobre la interfaz metal-vidrio en un ángulo específico denominado ángulo de Resonancia del Plasmón de Superficie. La modulación del índice de refracción de la región interfacial entre la solución y la superficie del metal después de la fijación de las macromoléculas capturadas causa un cambio en el ángulo SPR que puede ya sea medirse directamente o que haga que la cantidad de luz reflejada por la cara inferior de la superficie del metal cambie. Tales cambios pueden estar relacionados directamente con la masa y otras propiedades ópticas de las moléculas que se fijan a la superficie del dispositivo SPR. Se han descrito varios sistemas de biosensores basados en tales principios (véase por ejemplo, el documento WO 90/05305). Existen también varios biosensores SPR disponibles en el mercado (por ejemplo, BiaCore, Uppsala, Suecia).

En algunas realizaciones, los compuestos se criban en cultivo celular o *in vivo* (por ejemplo, mamíferos no humanos o humanos) respecto a su capacidad para modular la actividad de ATP-sintasa. Puede utilizarse cualquier ensayo adecuado, incluyendo pero no se limita a, ensayos de proliferación celular (disponibles en el mercado de, por ejemplo, Promega, Madison, WI y Stratagene, La Jolla, CA) y ensayos de dimerización basados en células. (Véase, por ejemplo, Fuh *et al.*, Science, 256:1677 [1992]; Colosi *et al.*, J. Biol. Chem., 268: 12617 [1993]). Los formatos de ensayo adicionales que encuentran aplicación con la presente invención incluyen, pero no se limita a, ensayos para medir los niveles celulares de ATP, y niveles celulares de superóxidos.

La presente invención también proporciona métodos de modificación y derivatización de las composiciones de la presente invención para aumentar las propiedades deseables (por ejemplo, afinidad de fijación, actividad, y análogas), o para minimizar propiedades indeseables (por ejemplo, reactividad no específica, toxicidad, y análogas). Los principios de la derivatización química son bien conocidos. En algunas realizaciones, se utilizan métodos de diseño iterativo y síntesis química para producir una biblioteca de compuestos hijos derivatizados a partir de un compuesto parental. En otras realizaciones, se utilizan métodos de diseño racional para predecir y modelar interacciones ligando-receptor *in silico* antes de confirmar los resultados por experimentación de rutina.

La invención proporciona un método para identificar un agente inhibidor de ATPasa F_1F_0 . El método comprende: (a) proporcionar (i) una muestra que comprende ATPasas F_1F_0 mitocondriales; (ii) una primera composición que comprende un compuesto de guanidina de fórmula (I), y (iii) una segunda composición que comprende un agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 ; (b) poner en contacto la muestra con la primera composición y la segunda composición; (c) medir la afinidad de fijación de ATPasa F_1F_0 mitocondrial del compuesto de guanidina y el agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 ; (d) comparar la afinidad de fijación de ATPasa F_1F_0 mitocondrial para el compuesto de guanidina y el agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 ; y (e) identificar el agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 como un agente inhibidor de la ATPasa F_1F_0 por evaluación de la afinidad de fijación para el agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 y la viabilidad celular de dicha muestra.

Se entenderá que en ciertas realizaciones, la etapa de medición de la afinidad de fijación de ATPasa F_1F_0 mitocondrial comprende medir la fijación de la OSCP de ATPasas F_1F_0 mitocondriales.

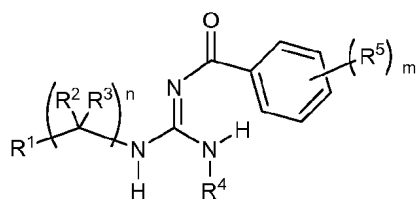
Además, la invención proporciona un método para identificar agentes inhibidores de la ATPasa F_1F_0 mitocondrial. El método comprende: (a) proporcionar (i) muestras primera y segunda que comprenden ATPasas F_1F_0 mitocondriales; (ii) una primera composición que comprende un compuesto de guanidina de fórmula I, y (iii) una segunda composición que comprende un agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 mitocondrial; (b) poner en contacto la primera muestra con la primera composición; (c) poner en contacto la segunda muestra con la segunda composición; (d) medir la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial para las muestras primera y segunda; (e) comparar la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial para las muestras primera y segunda; y (f) identificar el agente candidato inhibidor de ATPasa F_1F_0 mitocondrial como un agente inhibidor de las ATPasa F_1F_0 mitocondrial por evaluación de la actividad de ATPasas F_1F_0 mitocondriales.

En ciertas realizaciones, el paso de medición de la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial comprende medir las afinidades de unión de OSCP para el compuesto de guanidina y el agente candidato inhibidor de ATPasas F_1F_0 mitocondriales. En ciertas realizaciones, la etapa de medición de la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial comprende medir los niveles de superóxidos en las muestras primera y segunda.

Además, la invención proporciona un método de identificación de los agentes inhibidores de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales. El método comprende (a) proporcionar uno o más compuestos representados por la fórmula I, (b) modificar la estructura química de los uno o más compuestos de fórmula I para generar una biblioteca de agentes candidatos inhibidores de las ATPasas F_1F_0 mitocondriales; (c) exponer dicha biblioteca a muestras que comprenden ATPasas F_1F_0 mitocondriales; y (d) identificar como agentes inhibidores de ATPasas F_1F_0 mitocondriales los agentes candidatos inhibidores de ATPasas F_1F_0 mitocondriales que inhiben dicha actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial en la muestra respectiva.

En ciertas realizaciones, la etapa de inhibición de la actividad de ATPasa F_1F_0 mitocondrial comprende generar radicales libres superóxido en la muestra respectiva. En ciertas realizaciones, la etapa de inhibición de la actividad ATPasa F_1F_0 mitocondrial comprende iniciar la muerte celular en la muestra respectiva.

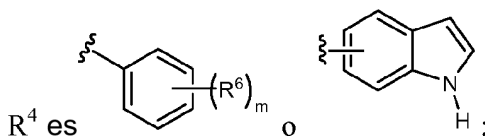
En cada uno de los métodos anteriores, la composición basada en guanidina de fórmula 1 incluye:



I

incluyendo sales, ésteres, y profármacos de la misma, en los que,

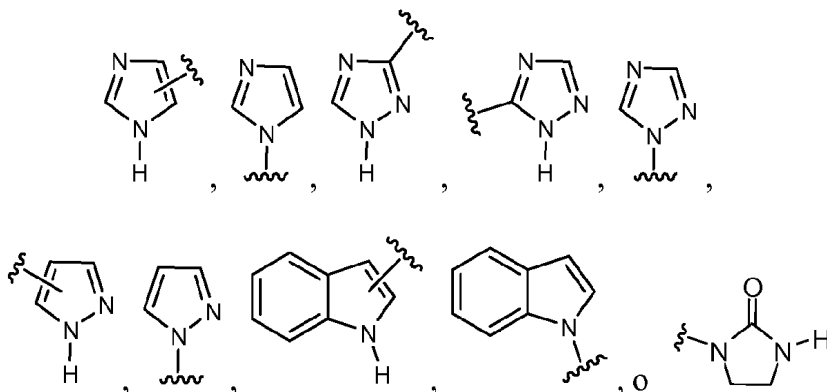
- 5 R^1 es imidazolidonilo o un heteroarilo que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno en el anillo; R^2 y R^3 representan independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);



- 10 R^5 representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, -C(I)N(R²)arilo, o -C(O)N(R²)heteroarilo; R^6 representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, -NO₂, -CN, -SO₂alquilo, o -SO₂N(alquilo)₂; n es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 15 m representa independientemente para cada aparición 1 o 2; y la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la fórmula I es R, S, o una mezcla de las mismas.

En ciertas realizaciones, R^1 es

20



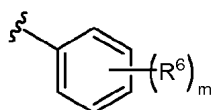
En ciertas realizaciones distintas, R^1 es

25



En ciertas realizaciones distintas, n es 2, y R^2 y R^3 son hidrógeno. En ciertas realizaciones distintas, R^4 es

30



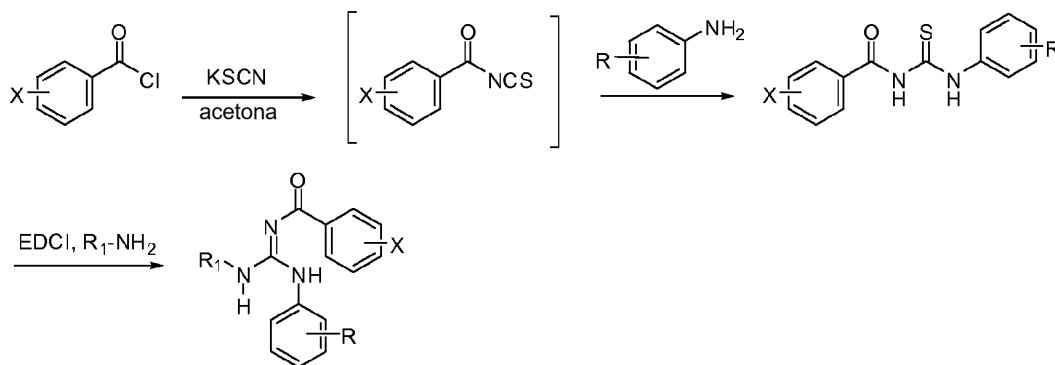
Ejemplos

35 La invención que se describe ahora en líneas generales, se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los ejemplos que siguen, que se incluyen exclusivamente para propósitos de ilustración de ciertos aspectos y

realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

Ejemplo 1.

5 *Procedimientos Generales para la Preparación de Guanidinas.*



10 Se prepararon guanidinas a partir de un cloruro ácido, anilina, y amina utilizando un procedimiento de 3 etapas. En primer lugar, se añadió gota a gota el cloruro ácido requerido (puro o como una solución en un disolvente apropiado) a una suspensión de tiocianato potásico en un disolvente orgánico, y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y se utilizó inmediatamente.

15 En una segunda etapa, se disolvió una anilina apropiada en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, a temperatura ambiente, y se añadió el isotiocianato de acilo de la primera etapa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8-16 horas. Se evaporaron los disolventes al vacío y el residuo resultante se trató con un disolvente orgánico no polar caliente, después se dejó enfriar y se recogió por filtración. El residuo recogido se lavó con un disolvente orgánico no polar y se secó. El residuo resultante se utilizó sin purificación adicional. Alternativamente, se disolvió una sal de clorhidrato de anilina apropiada en un disolvente orgánico y se trató con una base orgánica tal como trietilamina, después se agitó a temperatura ambiente durante 1-4 horas. Se añadió el isotiocianato de acilo de la etapa 1 y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 8-16 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía.

25 En la tercera etapa, la tiourea de acilo de la etapa 2 se disolvió en un disolvente orgánico polar tal como dimetilformamida a temperatura ambiente y se añadió 1-metil-2',2'-dimetilaminopropilcarbodiimida. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20-60 minutos, después se añadió una amina apropiada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8-16 horas adicionales, se diluyó con una mezcla de disolventes orgánicos y se agitó durante 30-120 minutos adicionales. La solución orgánica se lavó con agua y la capa acuosa se re-extrajo con un disolvente orgánico polar. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un agente de secado apropiado, se filtraron, y los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto deseado se purificó por cromatografía.

Procedimiento Representativo para la Preparación de Isotiocianatos de Benzoilo Sustituídos.

35 Se añadió KSCN (194 mg, 2 mmol, 1 equiv.) a un matraz, seguido de acetona anhidra (1 ml) en N₂ para formar una suspensión. Se añadió gota a gota cloruro de 3-cianobenzoilo (332 mg, 2 mmol, 1 equiv.) (bien en forma líquida o como solución 1 M en acetona). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtró, se concentró, y se utilizó inmediatamente en la reacción siguiente. Los compuestos que se prepararon basados en este procedimiento representativo se enumeran en la Tabla 7.

40

TABLA 7. Sustratos para la preparación de Isotiocianatos de Benzoilo.

Producto	KSCN	Compuesto de Cloruro de Benzoilo
A	2 mmol	cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (2 mmol)
B	2 mmol	cloruro de 3-fluorobenzoilo (2 mmol)
C	2 mmol	cloruro de 3-bromobenzoilo (2 mmol)
D	2 mmol	cloruro de 3-cianobenzoilo (2 mmol)
E	2 mmol	cloruro de 2-naftoilo (2 mmol)
F	2 mmol	cloruro de 1-naftoilo (2 mmol)
G	2 mmol	2-cloropiridina-4-carbonilo (2 mmol)
H	4 mmol	cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (4 mmol)

Producto	KSCN	Compuesto de Cloruro de Benzoilo
I	4 mmol	cloruro de 4-fluorobenzoilo (4 mmol)
J	4 mmol	cloruro de 4-bromobenzoilo (4 mmol)
K	4 mmol	cloruro de 4-cianobenzoilo (4 mmol)
L	2 mmol	cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (2 mmol)

Procedimiento Representativo para la Preparación de Tioureas.

Se disolvió 2-aminobifenilo (493 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) en cloruro de metileno a temperatura ambiente (0,2 M, 12,5 ml). Se añadió a esto isotiocianato DE 2-clorobenzoilo (493 mg, 2,5 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se lavó con hexano caliente (50 ml x 1) o benceno (para productos que contienen piridina). La mezcla se enfrió y se filtró. El residuo en el filtro se lavó con hexano (30 ml x 3) y se secó. Este sólido se utilizó sin purificación adicional en el acoplamiento de tioureas con alquilaminas. Los compuestos que se prepararon basados en este procedimiento representativo se enumeran en la Tabla 8.

Procedimiento Representativo para Preparación de Tioureas Utilizando Sales Clorhidrato de Anilina

Se disolvió clorhidrato de 4-amino-3'-clorobifenilo (480 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en cloruro de metileno con agitación (0,2 M, 10 ml). Se añadió a esto NEt_3 (d = 0,726 g/ml; 202 mg, 0,28 ml, 2 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó después durante 2 h. Se añadió a esto isotiocianato de 3-clorobenzoilo (d = 1,4 g/ml; 296 mg, 210 μl , 1,5 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en el sistema de purificación Flashmaster II (acetato de etilo/hexanos). Los compuestos que se prepararon basados en este procedimiento representativo se enumeran en la Tabla 8.

TABLA 8. Sustratos para Preparación de Tioureas (* indica una Sal de Anilina).

Producto	Sustrato de Isotiocianato	Sustrato de Anilina
M	Isotiocianato de benzoilo (5 mmol)	2-aminobifenilo (5 mmol)
N	Isotiocianato de benzoilo (5 mmol)	2-bromoanilina (5 mmol)
O	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (1,4 mmol)	2-aminobifenilo (5 mmol)
P	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (1,4 mmol)	2-bromoanilina (5 mmol)
Q	Isotiocianato de 4-clorobenzoilo (5 mmol)	2-bromoanilina (5 mmol)
R	Isotiocianato de 4-clorobenzoilo (2,5 mmol)	2-aminobifenilo (2,5 mmol)
S	Isotiocianato de 2-clorobenzoilo (2,5 mmol)	2-aminobifenilo (2,5 mmol)
T	Isotiocianato de 4-metilbenzoilo (2 mmol)	2-aminobifenilo (2 mmol)
U	Isotiocianato de 3-metilbenzoilo (2 mmol)	2-aminobifenilo (2 mmol)
V	Isotiocianato de 2-metilbenzoilo (2 mmol)	2-aminobifenilo (2 mmol)
W	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	Anilina (2 mmol)
X	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	2-metilnilina (2 mmol)
Y	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	3-metilnilina (2 mmol)
Z	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	4-metilnilina (2 mmol)
AA	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (1,5 mmol)	2,6-dietilnilina (1,5 mmol)
BB	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (1,5 mmol)	2-etilnilina (1,5 mmol)
CC	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (1,5 mmol)	3-etilnilina (1,5 mmol)
DD	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (1,5 mmol)	4-etilnilina (1,5 mmol)
EE	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	3-bromoanilina (2 mmol)
FF	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	4-bromoanilina (2 mmol)
GG	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
HH	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
II	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	4-amino-4'-cianobifenilo (2 mmol)
JJ	Isotiocianato de 3-clorobenzoilo (2 mmol)	4-amino-3'-cianobifenilo (2 mmol)

ES 2 614 498 T3

Producto	Sustrato de Isotiocianato	Sustrato de Anilina
KK	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	4-amino-4'-clorobifenilo (2 mmol)
LL	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	4-amino-3'-clorobifenilo* (2 mmol); NEt ₃ (2 mmol)
MM	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	4-amino-4'-metilbifenilo* (2 mmol); NEt ₃ (2 mmol)
NN	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	4-amino-4'-metoxibifenilo (2 mmol)
OO	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	4-amino-3'-metoxibifenilo (2 mmol)
PP	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	<i>o</i> -anisidina (2 mmol)
QQ	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	<i>m</i> -anisidina (2 mmol)
RR	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	<i>p</i> -anisidina (2 mmol)
SS	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	2-cloroanilina (1,5 mmol)
TT	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	3-cloroanilina (1,5 mmol)
UU	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	4-cloroanilina (1,5 mmol)
VV	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (2 mmol)	2-fluoroanilina (2 mmol)
WW	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	3-fluoroanilina (1,5 mmol)
XX	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	4-fluoroanilina (1,5 mmol)
YY	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	2-trifluorometilanilina (1,5 mmol)
ZZ	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	3-trifluorometilanilina (1,5 mmol)
AAA	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	4-trifluorometilanilina (1,5 mmol)
BBB	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	2-naftilamina (1,5 mmol)
CCC	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	1-naftilamina (1,5 mmol)
DDD	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	7-aminoindol (1,5 mmol)
EEE	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	6-aminoindol (1,5 mmol)
FFF	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	5-aminoindol (1,5 mmol)
GGG	Isotiocianato de 3-clorobenzoílo (1,5 mmol)	4-aminoindol (1,5 mmol)
HHH	L (1 mmol)	4-aminobifenilo (1 mmol)
III	Isotiocianato de 4-clorobenzoílo (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
JJJ	B (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
KKK	I (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
LLL	Isotiocianato de 3-metilbenzoílo (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
MMM	Isotiocianato de 4-metilbenzoílo (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
NNN	E (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
OOO	F (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
PPP	C (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
QQQ	J (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
RRR	A (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
SSS	H (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
TTT	D (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
UUU	K (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
VVV	Isotiocianato de 3-nitrobenzoílo (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
WWW	Isotiocianato de 4-nitrobenzoílo (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
XXX	L (1 mmol)	3-aminobifenilo (1 mmol)
YYY	Isotiocianato de 4-clorobenzoílo (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
ZZZ	Isotiocianato de 4-metilbenzoílo (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
AAAA	Isotiocianato de 4-metilbenzoílo (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)

Producto	Sustrato de Isotiocianato	Sustrato de Anilina
BBBB	Isotiocianato de 3-nitrobenzoílo (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
CCCC	Isotiocianato de 4-nitrobenzoílo (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
DDDD	B (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
EEEE	I (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
FFFF	D (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
GGGG	K (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
HHHH	C (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
IIII	J (2 mmol)	3-aminobifenilo (2 mmol)
JJJJ	A (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)
KKKK	H (2 mmol)	4-aminobifenilo (2 mmol)

5 *N*-(bifenil-2-ilcarbamoílo)benzamida (M): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,36 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 8H), 7,52 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), 12,3 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 128,2, 128,4, 128,45, 128,9, 129,0, 129,2, 129,5, 129,8, 131,1, 132,8, 134,1, 136,5, 138,9, 139,3, 168,3, 181,6; MS (nominal) para C₂₀H₁₆N₂OS predicho 332,1, encontrado 332,3; 80 % rendimiento (R_f= 0,8 en 50 % acetato de etilo/50 % hexanos).

10 *N*-(2-bromofenilcarbamoílo)benzamida (N): RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 7,26 (m, 1H), 7,45 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,6 (t, *J*= 8 Hz, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,1 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 8,15 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,75 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, *d*6-acetona): δ 119,5, 128,4, 128,9, 129,1, 129,16, 129,6, 132,9, 133,6, 134,2, 137,9, 168,8, 181,0; 80 % rendimiento (R_f= 0,5-0,8 en 50 % acetato de etilo/50 % hexanos).

15 *N*-(2-bromofenilcarbamoílo)-3-clorobenzamida (O): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,27 (td, *J*= 1,5 Hz, *J*= 8 Hz, 1H), 7,46 (td, *J*= 1 Hz, *J*= 4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 8,05 (ddd, *J*= 1 Hz, *J*= 2 Hz, *J*= 8 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,14 (dd, *J*= 1,5 Hz, *J*= 8 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 7,28 (td, *J*= 1,2 Hz, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,46 (td, *J*= 1,2 Hz, *J*= 8 Hz, 1H), 7,58 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,88 (dd, *J*= 1,6 Hz, *J*= 8 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J*= 1,2 Hz, *J*= 7,6 Hz, 1H), 8,06 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 11,9 (s, 1H), 12,4 (s, 1H); 68 % rendimiento.

20 *N*-(2-bromofenilcarbamoílo)-4-clorobenzamida (Q): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 7,27 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,0 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 11,9, (s, 1H), 12,5 (s, 1H); RMN ¹³C (100,6 MHz, *d*6-DMSO): δ 119,5, 127,9, 128,6, 128,7, 128,8, 130,7, 130,8, 132,7, 136,9, 138,2, 167,5, 180,2; 81 % rendimiento.

25 *N*-(bifenil-2-ilcarbamoílo)-3-clorobenzamida (O): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,37 (m, 1H), 7,45 (m, 7H), 7,56 (t, *J*= 7 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,9 (ddd, *J*= 1 Hz, 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,97 (t, *J*= 7 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,2 (s, 1H); 81 % rendimiento.

30 *N*-(bifenil-2-ilcarbamoílo)-4-clorobenzamida (R): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,35 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 7H), 7,57 (dt, *J*= 2,5 Hz, 9 Hz, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,99 (dt, *J*= 2,5 Hz, 9 Hz, 2H), 10,3 (s, 1H), 12,2 (s, 1H); 81 % rendimiento.

35 *N*-(bifenil-2-ilcarbamoílo)-2-clorobenzamida (S): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,38 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 11H), 7,57 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 10,65 (s, 1H), 12,0 (s, 1H); 80 % rendimiento.

N-(bifenil-2-ilcarbamoílo)-4-metilbenzamida (T): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-acetona): δ 2,41 (s, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,4-7,5 (m, 7H), 7,84 (m, 1H), 7,88 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 10,1 (s, 1H), 12,3 (s, 1H); 76 % rendimiento.

40 *N*-(bifenil-2-ilcarbamoílo)-3-metilbenzamida (U): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-acetona): δ 2,4 (s, 3H), 7,34-7,5 (m, 10H), 7,75 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 10,1 (s, 1H), 12,3 (s, 1H); 81 % rendimiento.

45 *N*-(bifenil-2-ilcarbamoílo)-2-metilbenzamida (V): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-acetona): δ 2,33 (s, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 10H), 7,85 (m, 1H), 10,3 (s, 1H), 12,2 (s, 1H); RMN ¹³C (100,6 MHz, *d*6-acetona): δ 19,76, 126,4, 128,1, 128,2, 128,3, 128,4, 128,9, 129,2, 129,8, 130,9, 131,7, 131,9, 134,7, 136,5, 137,3, 138,8, 139,3, 171,0, 181,5; 48 % rendimiento.

3-cloro-*N*-(fenilcarbamoílo)benzamida (W): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,29 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,4 (s ancho, 1H), 12,7 (s ancho, 1H); 59 % rendimiento.

- 3-cloro-*N*-(*o*-tolilcarbamoil)benzamida (X): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-acetona): δ 2,33 (s, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,03 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 1,6 Hz, 8 Hz, 1H), 8,09 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,3 (s, 1H); RMN ¹³C (100,6 MHz, (CD₃)₂CO): δ 18,1, 126,9, 127,1, 127,6, 127,9, 129,1, 131,2, 131,3, 133,8, 134,2, 135,0, 135,2, 137,8, 167,6, 180,6; 47 % rendimiento.
- 5 3-cloro-*N*-(*m*-tolilcarbamoil)benzamida (Y): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-acetona): δ 2,37 (s, 3H), 7,1 (dt, *J*= 0,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,72 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,03 (1H, dq, *J*= 1,2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 53 % rendimiento.
- 10 3-cloro-*N*-(*p*-tolilcarbamoil)benzamida (Z): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-acetona): δ 2,34 (s, 3H), 7,25 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,07 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); RMN ¹³C (100,6 MHz, (CD₃)₂CO): δ 20,9, 124,5, 124,6, 127,6, 129,0, 129,9, 131,2, 133,8, 135,0, 136,5, 136,9, 167,7, 179,5; 55 % rendimiento.
- 15 3-cloro-*N*-(2,6-dietilfenilcarbamoil)benzamida (AA): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 1,2 (m, 6H), 2,65 (m, 4H), 7,17 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, *J*= 8Hz, 1H), 7,61 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,1 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,5 (s ancho, 1H), 12,0 (s ancho, 1H); 66 % rendimiento.
- 20 3-cloro-*N*-(2-etilfenilcarbamoil)benzamida (BB): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 1,23 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 2,7 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (t, *J*=8 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,11 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,5 (s ancho, 1H), 12,3 (s ancho, 1H); 55 % rendimiento.
- 25 3-cloro-*N*-(3-etilfenilcarbamoil)benzamida (CC): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 1,24 (td, *J*= 2Hz, 8 Hz, 3H), 2,68 (q, *J*= 8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,4 (s ancho, 1H), 12,7 (s ancho, 1H); 6 7% rendimiento.
- 30 3-cloro-*N*-(4-etilfenilcarbamoil)benzamida (DD): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 1,23 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 2,66 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,28 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 3H), 8,02 (dt, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 56 % rendimiento.
- N*-(3-bromofenilcarbamoil)-3-clorobenzamida (EE): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-acetona): δ 7,4 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 8,2 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H) 12,7 (s, 1H); 68 % rendimiento.
- 35 *N*-(4-bromofenilcarbamoil)-3-clorobenzamida (FF): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-acetona): δ 7,62 (m, 3H), 7,73 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,7 (s, 1H); 75 % rendimiento.
- 40 *N*-(bifenil-3-ilcarbamoil)-3-clorobenzamida (GG): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-acetona): δ 7,4 (m, 1H), 7,5-7,78 (m, 10H), 8,05 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,19 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,8 (s, 1H); 72 % rendimiento.
- 45 *N*-(bifenil-4-ilcarbamoil)-3-clorobenzamida (HH): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,37 (t, *J*= 7 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*= 8 Hz, 2H), 7,55 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,7 (m, 5H), 7,82 (d, *J*= 9 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,04 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 11,7 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, *d6*-DMSO): δ 124,5, 126,5, 126,8, 127,4, 127,5, 128,5, 128,9, 130,3, 132,7, 133,1, 134,2, 137,3, 137,9, 139,3, 166,8, 178,7; 80 % rendimiento.
- 3-cloro-*N*-(4'-cianobifenil-4-ilcarbamoil)benzamida (II): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,57 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,91 (m, 5H), 8,04 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 11,8 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 73 % rendimiento.
- 50 3-cloro-*N*-(3'-cianobifenil-4-ilcarbamoil)benzamida (JJ): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,57 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*= 0,8 Hz, 8 Hz, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,91 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 57 % rendimiento.
- 55 3-cloro-*N*-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)benzamida (KK): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,51 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 7,56 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*= 8,8 Hz, 5H), 7,81 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,03 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 11,8 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 55 % rendimiento.
- 60 3-cloro-*N*-(3'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)benzamida (LL): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,41 (ddd, *J*= 1 Hz, 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,5 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 8,05 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,1 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,8 (s, 1H) (R_f= 0,9 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 65 3-cloro-*N*-(4'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)benzamida (MM): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,27 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,7 (m, 3H), 7,9 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,09 (t, *J*= 11,2 Hz, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,8 (s, 1H); 63 % rendimiento (R_f= 0,85 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

ES 2 614 498 T3

- 3-cloro-*N*-(4'-metoxibifenil-4-ilcarbamotioil)benzamida (NN): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO): δ 3,79 (s, 3H), 7,02 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,56 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,75 (m, 3H), 7,91 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,03 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 11,7 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 48 % rendimiento.
- 5 3-cloro-*N*-(3'-metoxibifenil-4-ilcarbamotioil)benzamida (OO): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-DMSO): δ 3,83 (s, 3H), 6,95 (dd, *J*= 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,56 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,8 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, *d*6-DMSO): δ 55,6, 112,5, 113,6, 119,3, 124,9, 127,4, 127,9, 128,9, 130,5, 130,8, 133,2, 133,6, 134,7, 137,9, 138,3, 141,3, 160,2, 167,3, 179,1; 95 % rendimiento.
- 10 3-cloro-*N*-(2'-metoxibifenil-4-ilcarbamotioil)benzamida: RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 3,78 (s, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,58 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,04 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H), 12,8 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, *d*6-acetona): δ 55,6, 112,0, 121,4, 123,7, 127,2, 128,8, 129,4, 130,1, 130,2, 130,9, 131,0, 133,6, 134,6, 134,9, 139,3, 157,1, 167,1, 178,7; 61 % rendimiento (R_r= 0,85 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 15 3-cloro-*N*-(2-metoxifenilcarbamotioil)benzamida (PP): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-acetona): δ 3,97 (s, 3H), 7,0 (m, 1H), 7,13 (dd, *J*= 1,6 Hz, 8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,61 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,02 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 1,6 Hz, 8 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,83 (dd, *J*= 1,6 Hz, 8 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H), 13,0 (s, 1H); 66 % rendimiento.
- 20 3-cloro-*N*-(3-metoxifenilcarbamotioil)benzamida (QQ): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-acetona): δ 3,83 (s, 3H), 6,84 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 2,4 Hz, 8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,34 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (ddd, *J*= 1,2 Hz, 2,4 Hz, 8 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,07 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,7 (s, 1H); 48 % rendimiento.
- 25 3-cloro-*N*-(4-metoxifenilcarbamotioil)benzamida (RR): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-acetona): δ 3,8 (s, 3H), 6,98 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,07 (t, *J*= 1,6 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 60 % rendimiento.
- 30 3-cloro-*N*-(2-clorofenilcarbamotioil)benzamida (SS): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,34 (*J*= 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,57 (dd, *J*= 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,05 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,1 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*= 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 10,6 (s ancho, 1H), 12,7 (s ancho, 1H); 66 % rendimiento.
- 35 3-cloro-*N*-(3-clorofenilcarbamotioil)benzamida (TT): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,33 (m, 1H), 7,46 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 10,58 (s ancho, 1H), 12,78 (s ancho, 1H); 87 % rendimiento.
- 40 3-cloro-*N*-(4-clorofenilcarbamotioil)benzamida (UU): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,47 (m, 2H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,55 (s ancho, 1H), 12,7 (s ancho, 1H); 86 % rendimiento.
- 45 3-cloro-*N*-(2-fluorofenilcarbamotioil)benzamida (VV): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,24-7,36 (m, 3H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,04 (ddd, *J*= 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 10,6 (s ancho, 1H), 12,7 (s ancho, 1H); 58 % rendimiento.
- 50 3-cloro-*N*-(3-fluorofenilcarbamotioil)benzamida (WW): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,07 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,08 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,55 (s ancho, 1H), 12,8 (s ancho, 1H); 69 % rendimiento.
- 55 3-cloro-*N*-(4-fluorofenilcarbamotioil)benzamida (XX): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,21 (m, 2H), 7,62 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (dd, *J*= 5 Hz, 8,75 Hz, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 10,45 (s ancho, 1H), 12,6 (s ancho, 1H); 50 % rendimiento.
- 60 3-cloro-*N*-(2-(trifluorometil)fenilcarbamotioil)benzamida (YY): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,56 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,82 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,12 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 10,75 (s ancho, 1H), 12,6 (s ancho, 1H); 48 % rendimiento.
- 65 3-cloro-*N*-(3-(trifluorometil)fenilcarbamotioil)benzamida (ZZ): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,63 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,98 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,09 (t, *J*= 2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,6 (s ancho, 1H), 12,8 (s ancho, 1H); 62 % rendimiento.
- 3-cloro-*N*-(4-(trifluorometil)fenilcarbamotioil)benzamida (AAA): RMN ¹H (500 MHz, *d*6-acetona): δ 7,62 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H), 8,05 (m, 4H), 10,6 (s ancho, 1H), 12,9 (s ancho, 1H); 38% rendimiento.
- 3-cloro-*N*-(4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenilcarbamotioil)benzamida: RMN ¹H (300 MHz, *d*6-acetona): δ 2,70 (s, 6H), 7,62 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dq, *J*= 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dt, *J*= 9,3, 2,1 Hz, 2H), 8,03 (dm, *J*= 7,8 Hz, 1H), 8,08 (t, *J*= 1,7 Hz, 1H), 8,15 (dt, *J*= 9,3, 2,1 Hz, 2H), 10,61 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

ES 2 614 498 T3

- 3-cloro-*N*-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoi)fenilcarbamoioil)benzamida: RMN ¹H (300 MHz, *d6*-acetona): δ 2,72 (s, 6H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,02 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 10,62 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).
- 5 3-cloro-*N*-(4-(metilsulfoni)fenilcarbamoioil)benzamida: RMN ¹H (300 MHz, *d6*-acetona): δ 3,15 (s, 3H), 7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92-8,05 (m, 3H), 8,09 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 2H), 10,63 (s, 1H), 12,99 (s, 1H).
- 10 3-cloro-*N*-(3-(metilsulfoni)fenilcarbamoioil)benzamida: RMN ¹H (300 MHz, *d6*-acetona) δ 3,16 (s, 3H), 7,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,85 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dm, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 8,46 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,62 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).
- 15 3-cloro-*N*-(2-(metilsulfoni)fenilcarbamoioil)benzamida: RMN ¹H (300 MHz, *d6*-acetona): δ 3,14 (s, 3H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 2H), 7,98-8,06 (m, 3H), 8,10-8,11 (m, 1H), 10,75 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).
- 3-cloro-*N*-(naftalen-2-ilcarbamoioil)benzamida (BBB): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,55 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,05 (ddd, *J* = 1 Hz, 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 10,5 (s ancho, 1H), 12,9 (s ancho, 1H); 56 % rendimiento.
- 20 3-cloro-*N*-(naftalen-1-ilcarbamoioil)benzamida (CCC): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,56-7,67 (m, 5H), 7,76 (ddd, *J* = 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,1 (m, 2H), 8,17 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 10,64 (s ancho, 1H), 12,8 (s ancho, 1H); 67 % rendimiento.
- 25 *N*-(1*H*-indol-7-ilcarbamoioil)-3-clorobenzamida (DDD): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 6,55 (dd, *J* = 2 Hz, 3 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 1 Hz, 2,5 Hz, 8 Hz, 1H), 8,05 (ddd, *J* = 1 Hz, 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 10,3 (s ancho, 1H), 10,6 (s ancho, 1H), 12,4 (s ancho, 1H); 41 % rendimiento.
- 30 *N*-(1*H*-indol-6-ilcarbamoioil)-3-clorobenzamida (EEE): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 6,5 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,72 (ddd, *J* = 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,09 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,34 (s ancho, 1H), 10,4 (s ancho, 1H), 12,8 (s ancho, 1H); 32 % rendimiento.
- 35 *N*-(1*H*-indol-5-ilcarbamoioil)-3-clorobenzamida (FFF): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 6,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,7 (ddd, *J* = 1 Hz, 2,5 Hz, 8 Hz, 1H), 8,0 (ddd, *J* = 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 10,35 (d ancho, 2H), 12,64 (s ancho, 1H); 30 % rendimiento.
- 40 *N*-(1*H*-indol-4-ilcarbamoioil)-3-clorobenzamida (GGG): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 6,69 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,6 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,7 (ddd, *J* = 1 Hz, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,12 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8,38 (m, 1H), 10,4 (s ancho, 1H), 10,5 (s ancho, 1H), 13,2 (s ancho, 1H); 49 % rendimiento.
- N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-3,4-diclorobenzamida (HHH): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,39 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,72 (m, 4H), 7,82 (m, 3H), 7,93 (dd, *J* = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 11,8 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 44 % rendimiento.
- 45 *N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-4-clorobenzamida (III): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (m, 4H), 7,94 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 10,4 (s, 1H), 12,8 (s, 1H); 71 % rendimiento.
- N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-3-fluorobenzamida (JJJ): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,36 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,83 (m, 4H), 11,7 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 50 % rendimiento.
- 50 *N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-4-fluorobenzamida (KKK): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-DMSO): δ 7,39 (m, 3H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,71 (m, 4H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,08 (m, 2), 11,7 (1H, s), 12,65 (1H, s); 76 % rendimiento.
- N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-3-metilbenzamida (LLL): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 2,44 (s, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (td, *J* = 2 Hz, 10 Hz, 3H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,94 (m, 3H), 10,2 (s, 1H), 12,95 (s, 1H); 53 % rendimiento.
- 55 *N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-4-metilbenzamida (MMM): RMN ¹H (400 MHz, *d6*-DMSO): δ 2,39 (s, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,47 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,8 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,9 (m, 2H), 11,5 (s, 1H), 12,7 (s, 1H); 29 % rendimiento.
- 60 *N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-2-naftamida (NNN): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,39 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,65-7,78 (m, 6H), 7,97 (m, 2H), 8,05 (dd, *J* = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 13,0 (s, 1H); 68 % rendimiento.
- 65 *N*-(bifenil-4-ilcarbamoioil)-1-naftamida (OOO): RMN ¹H (500 MHz, *d6*-acetona): δ 7,38 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (m, 4H), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,4 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 10,7 (s,

ES 2 614 498 T3

1H), 12,97 (s, 1H); 67 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-3-bromobenzamida (PPP): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,72 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 11,8 (1H, s), 12,5 (1H, s); 80 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-4-bromobenzamida (QQQ): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,7 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 72 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-3-(trifluorometil)benzamida (RRR): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,7 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,82 (m, 3H), 8,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,96 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 67 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-4-(trifluorometil)benzamida (SSS): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,38 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,7 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 11,9 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 75 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-3-cianobenzamida (TTT): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,37 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,74 (m, 4H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,12 (dt, *J* = 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 51 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-4-cianobenzamida (UUU): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,7 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,1 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 11,9 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 77 % rendimiento.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-3-nitrobenzamida (VVV): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,82 (m, 3H), 8,37 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,8 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); rendimiento cuantitativo.

N-(bifenil-4-ilcarbamiotiil)-4-nitrobenzamida (WWW): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,35 (dd, *J* = 2 Hz, 6,5 Hz, 2H), 12,0 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); rendimiento cuantitativo.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-3,4-diclorobenzamida (XXX): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 11,85 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 20 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-4-clorobenzamida (YYY): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-acetona): δ 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,2 (dt, *J* = 2 Hz, 7,5 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,8 (s, 1H); 78 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-3-metilbenzamida (ZZZ): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-acetona): δ 2,45 (s, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,59 (dt, *J* = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,21 (dt, *J* = 2 Hz, 7 Hz, 1H), 10,2 (s, 1H), 12,95 (s, 1H); 41 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-4-metilbenzamida (AAAA): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-acetona): δ 2,45 (s, 3H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,58 (dt, *J* = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8,21 (m, 1H), 10,2 (s, 1H), 13,0 (s, 1H); 30 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-3-nitrobenzamida (BBBB): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,68 (m, 3H), 7,84 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,8 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 12,1 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 82 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-4-nitrobenzamida (CCCC): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,35 (dd, *J* = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 12,02 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 80 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-3-fluorobenzamida (DDDD): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₀H₁₅FN₂OS predicho 350,0889, encontrado 350,0890; 77 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamiotiil)-4-fluorobenzamida (EEEE): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 8,08 (m, 3H), 11,7 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₀H₁₅FN₂OS predicho 350,0889, encontrado 350,0886; 68 % rendimiento.

N-(bifenil-3-ilcarbamoil)-3-cianobenzamida (FFFF): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,76 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (dt, *J* = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,9 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 65 % rendimiento.

5 *N*-(bifenil-3-ilcarbamoil)-4-cianobenzamida (GGGG): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,1 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 11,9 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 68 % rendimiento.

10 *N*-(bifenil-3-ilcarbamoil)-3-bromobenzamida (HHHH): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 85 % rendimiento. *N*-(bifenil-3-ilcarbamoil)-4-bromobenzamida (IIII): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 69 % rendimiento.

15 *N*-(bifenil-3-ilcarbamoil)-3-(trifluorometil)benzamida (JJJJ): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,8 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); 74 % rendimiento.

20 *N*-(bifenil-3-ilcarbamoil)-4-(trifluorometil)benzamida (KKKK): RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7,4 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 11,9 (s, 1H), 12,5 (s, 1H); 65 % rendimiento.

Procedimiento Representativo para el Acoplamiento de Tioureas a Alquilaminas.

25 Se disolvió *N*-(2-bromofenilcarbamoil)-3-clorobenzamida (200 mg, 0,54 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añadió a esto EDCI (123 mg, 0,65 mmol, 1,2 equiv.), y se agitó la mezcla de reacción. Después de 30 min, se añadió histamina (72 mg, 0,65 mmol, 1,2 equiv.), y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió a la reacción una solución de acetato de etilo/agua 1:1 (10 ml) y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml x 2). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La reacción se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice con el sistema de purificación Flashmaster II y se aisló con un 20 % de rendimiento (CH₂Cl₂ en 20 % CH₃OH/CH₂Cl₂).

30 Los siguientes compuestos se prepararon efectuando las sustituciones apropiadas en el procedimiento representativo anterior.

35 (Z/E)-*N*-(amino(2-bromofenilamino)metilén)benzamida: RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-acetona): δ 2,92 (s ancho, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 4H), 7,65 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8 Hz, 2H), 9,28 (s ancho, 2H); MS (nominal) para C₁₄H₁₂BrN₃O predicho 317,1, encontrado 317,1 (R_f = 0,2 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

40 (Z/E)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilén)benzamida (I-7): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,54 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,4 (m, 13H), 8,0 (m, 2H), 11,6 (s, 1H); MS (nominal) para C₂₅H₂₃N₅O predicho 409,2, encontrado 409,0.

45 (Z/E)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(2-bromofenilamino)metilén)-3-clorobenzamida (III-2): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,7 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 11,8 (s ancho, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 27,4, 42,5, 115,4, 120,9, 128,2, 128,6, 129,0, 129,6, 129,7, 130,3, 131,5, 134,1, 134,3, 135,6, 136,2, 141,9, 159,3, 175,7; MS (nominal) para C₁₉H₁₇BrClN₅O predicho 445,1, encontrado 445,3; λ_{max} (nm): 240, 265 (NaOH 0,01 N/CH₃CH₂OH abs.) (R_f = 0,2-0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

50 (Z/E)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilén)-3-clorobenzamida (I-2): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,7 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 12H), 7,92 (m, 2H), 11,6 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 444,1591, encontrado 444,1587 (R_f = 0,2 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

55 (Z/E)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilén)-2-clorobenzamida (I-1): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,44 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 14H), 11,6 (s, 1H); HRMS M⁺ para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 443,1513, encontrado 443,1496 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

60 (Z/E)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilén)-4-clorobenzamida (III-5): RMN ¹H (400 MHz, *d*₈-tolueno, 65 °C): δ 2,45 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,5 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 9H), 7,28 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 6 Hz, 2H); HRMS M⁺ para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 444,1591, encontrado 444,1589 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

65 (E/Z)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilén)-2-metilbenzamida (I-3): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-

- DMSO, 80 °C): δ 2,39 (s, 3H), 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,2-7,46 (m, 11H), 7,69 (s ancho, 1H), 11,6 (s, 1H); HRMS m/z para $C_{26}H_{25}N_5O$ predicho 424,2137, encontrado 424,2128 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 5 (*E/Z*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilen)-3-metilbenzamida (I-4): RMN 1H (400 MHz, *d*6-DMSO, 80 °C): δ 2,32 (s, 3H), 2,7 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,3-7,48 (m, 10H), 7,82 (m, 2H), 11,6 (s, 1H); HRMS m/z para $C_{26}H_{25}N_5O$ predicho 424,2137, encontrado 424,2132 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 10 (*E/Z*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-2-ilamino)metilen)-4-metilbenzamida (I-5): RMN 1H (400 MHz, *d*6-DMSO, 80 °C): δ 2,33 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,3-7,44 (m, 9H), 7,47 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 11,5 (s ancho, 1H); HRMS M^+ para $C_{26}H_{25}N_5O$ predicho 424,2137, encontrado 424,2130 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 15 (IV-33): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 65 °C): δ 2,5 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,6 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,05 (m, 5H), 7,2 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{19}H_{18}ClN_5O$ predicho 368,1278, encontrado 368,1267 (R_f = 0,4 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 20 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(4-bromofenilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (III-1): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 65 °C): δ 2,48 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 8,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,6 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{19}H_{17}BrClN_5O$ predicho 446,0383, encontrado 446,0386 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 25 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(3-bromofenilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (III-3): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 80 °C): δ 2,46 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,59 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{19}H_{17}BrClN_5O$ predicho 446,0383, encontrado 446,0381 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 30 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(*o*-toluidin)metilen)-3-clorobenzamida (III-8): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 50 °C): δ 2,1 (s, 3H), 2,5 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,0 (m, 5H), 7,2 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,4 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,7 (s, 1H); MS (nominal) M^+ para $C_{20}H_{20}ClN_5O$ predicho 382,1, encontrado 382,2 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 35 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(*m*-toluidin)metilen)-3-clorobenzamida (III-9): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 50 °C): δ 2,02 (s, 3H), 2,45 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,7 (m, 2H), 7,0 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H); MS (nominal) M^+ para $C_{20}H_{20}ClN_5O$ predicho 382,1, encontrado 382,2 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 40 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(*p*-toluidin)metilen)-3-clorobenzamida (III-10): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 65 °C): δ 2,02 (s, 3H), 2,47 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,8 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,6 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{20}H_{20}ClN_5O$ predicho 382,1435, encontrado 382,1423 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 45 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(2-metoxifenilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (III-11): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 80 °C): δ 2,56 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,9 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,6 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$ predicho 398,1384, encontrado 398,1382 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 50 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(3-metoxifenilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (III-12): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 65 °C): δ 2,5 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$ predicho 398,1384, encontrado 398,1392 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 55 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(4-metoxifenilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (III-13): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 65 °C): δ 2,55 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,4 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$ predicho 398,1384, encontrado 398,1382 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 60 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(2-fluorofenilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (III-14): RMN 1H (400 MHz, *d*8-tolueno, 65 °C): δ 2,5 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,8 (m, 4H), 7,0 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{19}H_{17}ClFN_5O$ predicho 386,1184, encontrado 386,1187 (R_f = 0,3 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH).
- 65 (*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(3-fluorofenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-15): RMN 1H (400 MHz, *d*6-

DMSO, 80 °C): δ 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,98 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₁₉H₁₇ClFN₅O predicho 386,1184, encontrado 386,1177 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

5 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4-fluorofenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-16): RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 80 °C): δ 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,7 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,67 (s, 1H); HRMS M+ para C₁₉H₁₇ClFN₅O predicho 386,1184, encontrado 386,1189 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

10 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(2-clorofenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-17): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C): δ 2,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,28-7,52 (m, 6H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (s ancho, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₁₉H₁₇Cl₂N₅O predicho 402,0888, encontrado 402,0891 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂-CH₃OH).

15 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(3-clorofenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-18): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C): δ 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,0 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para predicho 402,0888, encontrado 402,0880 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

20 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4-clorofenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-19): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C): δ 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,7 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,4-7,52 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); MS (nominal) para C₁₉H₁₇Cl₂N₅O predicho 402,1, encontrado 402,1 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂-CH₃OH).

25 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)(4-(metilsulfonyl)fenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-36): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C) δ 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (dq, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (m ancho, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94-7,98 (m, 2H).

30 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)(3-(metilsulfonyl)fenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-37): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C) δ 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dq, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,16 (s ancho, 1H).

35 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)(2-(metilsulfonyl)fenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-38): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C) δ 2,88 (t, J = 7,0, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,41-7,53 (m, 5H), 7,67 (m, 2H), 7,93-7,95 (m, 2H).

40 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)(4-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-39): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C): δ 2,67 (s, 6H), 2,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dq, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,75 (m ancho, 4H), 7,95-7,99 (m, 2H).

45 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)(3-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilamino) metilen)-3-clorobenzamida (III-40): RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 80 °C): δ 2,67 (s, 6H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,8, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 3H), 11,6-11,8 (s ancho, 1H).

50 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(2-(trifluorometil)fenilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-23): RMN ¹H (500 MHz, etanol, 50 °C): δ 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,4 (m, 2H); HRMS M+ para C₂₀H₁₇ClF₃N₅O predicho 436,1152, encontrado 436,1141 (R_f = 0,4 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).

55 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(3-(trifluorometil)fenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-24): RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,4 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,6 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,0 (m, 3H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₀H₁₇ClF₃N₅O predicho 436,1152, encontrado 436,1153 (R_f = 0,4 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).

60 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4-(trifluorometil)fenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-25): RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,7 (s, 4H), 7,98 (m, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₀H₁₇ClF₃N₅O predicho 435,1074, encontrado 435,1087 (R_f = 0,4 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).

65 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(2-etilfenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-41): δ 2,9 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,2 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 8,4 (m, 2H), 17,45 (t, J = 6 Hz, 3H); HRMS M+ para C₂₁H₂₂ClN₅O predicho 396,1591, encontrado 396,1593 (R_f = 0,6 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(3-etilfenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-42): RMN ¹H (400 MHz, *d*8-tolueno, 50 °C): δ 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,5 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,2 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,1 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₁H₂₂ClN₅O predicho 396,1591, encontrado 396,1589 (R_f = 0,6 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(4-etilfenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-43): RMN ¹H (400 MHz, *d*8-tolueno, 50 °C): δ 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,4 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,6 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,6 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,95 (m, 5H), 7,1 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₁H₂₂ClN₅O predicho 396,1591, encontrado 396,1591 (R_f = 0,6 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-7): RMN ¹H (400 MHz, *d*8-tolueno, 80 °C): δ 2,52 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,1 (m, 4H), 7,2 (m, 4H), 7,45 (m, 3H), 8,37 (1H, d, *J* = 7,6, 1H), 8,65 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 444,1591, encontrado 444,1594 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-6): RMN ¹H (400 MHz, *d*8-tolueno, 80 °C): δ 2,55 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,2 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 7,35 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,4 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8,37 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 444,1591, encontrado 444,1593.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(2,6-dietilfenilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-44): RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H), 2,6 (m, 4H), 2,82 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,78 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 6,5 (s ancho, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,31 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 11,8 (s ancho, 1H); HRMS M+ para C₂₃H₂₆ClN₅O predicho 424,1904, encontrado 424,1895 (R_f = 0,65 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂); sin (0,7x Bz-423), hidro (0,8x Bz-423), Muerte de las células Ramos (2,5x Bz-423).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(naftalen-2-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-26): RMN ¹H (400 MHz, *d*8-tolueno, 80 °C): δ 2,55 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,1-7,28 (m, 4H), 7,55 (m, 4H), 8,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₃H₂₀ClN₅O predicho 418,1432, encontrado 418,1423.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(naftalen-1-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (III-27): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO, 80 °C): δ 2,86 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,5 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,9 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8,0 (m, 3H), 11,6 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₃H₂₀ClN₅O predicho 418,1435, encontrado 418,1429.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(1*H*-indol-7-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (V-4): RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 2,85 (m, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 12,2 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₁H₁₉ClN₆O predicho 407,1387, encontrado 407,1382 (R_f = 0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(1*H*-indol-6-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (V-3): RMN ¹H (500 MHz, etanol, 50 °C): δ 3,2 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 7,03 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,4 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H); HRMS M+ para C₁₉H₁₈ClN₅O predicho 407,1387, encontrado 407,1386 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(1*H*-indol-5-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (V-2): RMN ¹H (500 MHz, etanol, 50 °C): δ 3,11 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7,65 (m, 5H), 8,33 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H); HRMS M+ para C₁₉H₁₈ClN₅O predicho 407,1387, encontrado 407,1392 (R_f = 0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(1*H*-indol-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (V-1): RMN ¹H (500 MHz, etanol, 50 °C): δ 3,1 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 6,6 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,6 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,43 (s, 1H); HRMS M+ para predicho 407,1387, encontrado 407,1386 (R_f = 0,2 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(2'-metoxibifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-33): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 7,52 (m, 4H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₄ClN₅O₂ predicho 473,1618, encontrado 473,1610.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(3'-metoxibifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-34): RMN ¹H (400 MHz, *d*6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,2 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₄ClN₅O₂ predicho 473,1618, encontrado 473,1622.

- 5
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4'-metoxibifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-35): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,73 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 7,62 (td, J= 2,4 Hz, 6,4 Hz, 4H), 8,01 (d, J= 8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,68 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₆H₂₄ClN₅O₂ predicho 474,1697, encontrado 474,1696 (R_f= 0,1-0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 10
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(3'-clorobifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-28): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,89 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,74 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,4-7,56 (m, 7H), 7,65 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 8,01 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 11,68 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₅H₂₁Cl₂N₅O predicho 477,1123, encontrado 477,1124 (R_f= 0,45 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 15
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4'-clorobifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-29): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,74 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,42 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,7 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₁Cl₂N₅O predicho 478,1201, encontrado 478,1189 (R_f= 0,35 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 20
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(3'-cianobifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-45): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,45 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,5-7,6 (m, 4H), 7,67 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 8,01 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₆H₂₁ClN₆O predicho 469,1544, encontrado 469,1534 (R_f= 0,2-0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 25
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4'-cianobifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-21): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,42 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,5 (dt, J= 1,2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,76 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,88 (m, 4H), 8,01 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₆H₂₁ClN₆O predicho 469,1544, encontrado 469,1537 (R_f= 0,2-0,3 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 30
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(3'-metilbifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-31): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ 2,39 (s, 3H), 2,88 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 3,73 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,17 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,53 (m, 7H), 7,64-7,67 (m, 2H), 8,00 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H).
- 35
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(4'-metilbifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (III-32): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,36 (s, 3H), 2,89 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,28 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,4-7,53 (m, 4H), 7,55 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 8,01 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₄ClN₅O predicho 457,1669, encontrado 457,1671 (R_f= 0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 40
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-clorobenzamida (VI-14): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,89 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,36-7,5 (m, 9H), 7,67 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,05 (d, J= 8 Hz, 2H), 11,66 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 444,1591, encontrado 444,1593.
- 45
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-metilbenzamida (VI-1): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,32 (s, 3H), 2,9 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,15 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,36-7,5 (m, 7H), 7,67 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 11,66 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₆H₂₅N₅O predicho 424,2137, encontrado 424,2132.
- 50
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-metilbenzamida (VI-2): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,2 (s, 3H), 2,85 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,68 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,3-7,45 (m, 7H), 7,63 (m, 2H), 7,8 (m, 3H), 11,6 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₆H₂₅N₅O predicho 424,2137, encontrado 424,2127.
- 55
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-(trifluorometil)-benzamida (VI-3): RMN ¹H (400 MHz, d8-tolueno, 80 °C): δ 2,55 (t, J= 6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 7H), 7,45 (m, 4H), 8,58 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₂F₃N₅O predicho 477,1776, encontrado 477,1779.
- 60
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-(trifluorometil)-benzamida (VI-4): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,36-7,52 (m, 7H), 7,7 (m, 5H), 8,23 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₂F₃N₅O predicho 477,1776, encontrado 477,1784.
- 65
 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-cianobenzamida (VI-5): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 7H), 7,6 (t, J= 8 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 11,67 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₂N₆O predicho 434,1855, encontrado 434,1855.
- (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-cianobenzamida (VI-6): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,89 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,36-7,49 (m, 7H), 7,67 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (d, J= 8 Hz, 2H), 8,19 (d, J= 8 Hz, 2H), 11,68 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₆H₂₂N₆O predicho 434,1855, encontrado 434,1855.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-fluorobenzamida (VI-7): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,25 (td, *J* = 2,8 Hz, 8 Hz, 1H), 7,4-7,5 (m, 8H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,9 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 11,67 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂FN₅O predicho 427,1808, encontrado 427,1807 (R_f = 0,5 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-fluorobenzamida (VI-8): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,68 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 11,65 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂FN₅O predicho 427,1808, encontrado 427,1820.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3,4-diclorobenz-amida (VI-9): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,68 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₁Cl₂N₅O predicho 477,1123, encontrado 477,1130 (R_f = 0,45 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-bromobenzamida (VI-10): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,4 (m, 8H), 7,63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 11,67 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂BrN₅O predicho 487,1007, encontrado 487,0997.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-bromobenzamida (VI-11): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂BrN₅O predicho 487,1007, encontrado 487,0995.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-3-nitrobenzamida (VI-12): RMN ¹H (400 MHz, *d*₈-tolueno, 80 °C): δ 2,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,0 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,2 (m, 5H), 7,42 (m, 3H), 7,92 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂N₆O₃ predicho 454,1753, encontrado 454,1751.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-3-ilamino)metilen)-4-nitrobenzamida (VI-13): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,7 (m, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,89 (s ancho, 1H), 7,4-7,5 (m, 7H), 7,68 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 11,67 (s, 1H); HRMS *m/z* para C₂₅H₂₂N₆O₃ predicho 454,1753, encontrado 454,1758.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-clorobenzamida (II-1): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,5 (m, 7H), 7,67 (m, 4H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M⁺ para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 444,1591, encontrado 444,1590 (R_f = 0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-metilbenzamida (II-2): RMN ¹H (400 MHz, DMSO, 80 °C): δ 2,19 (s, 3H), 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 5H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,91 (m, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M⁺ para C₂₆H₂₅N₅O predicho 424,2137, encontrado 424,2135 (R_f = 0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-metilbenzamida (II-3): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,35 (s, 3H), 2,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,73 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,67 (m, 4H), 7,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 11,69 (s, 1H); HRMS M⁺ para C₂₆H₂₅N₅O predicho 424,2137, encontrado 424,2121 (R_f = 0,4 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-(trifluorometil)-benzamida (II-4): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,66 (m, 5H), 7,8 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M⁺ para C₂₆H₂₂F₃N₅O predicho 478,1855, encontrado 478,1852.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-(trifluorometil)-benzamida (II-5): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 4H), 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 11,69 (s, 1H); HRMS M⁺ para predicho 477,1776, encontrado 477,1786.

(*Z/E*)-*N*-((2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-cianobenzamida (II-6): RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,63 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (m, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M⁺ para C₂₆H₂₂N₆O predicho 435,1933, encontrado 435,1930.

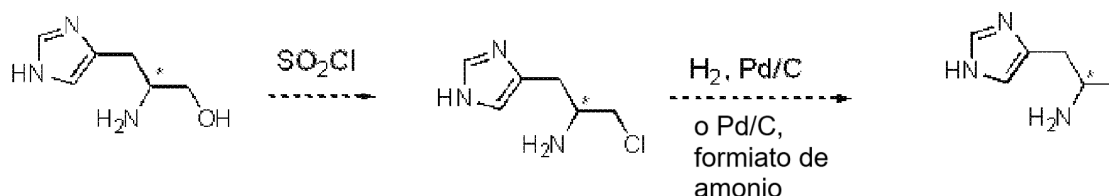
- 5 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-cianobenzamida (II-7): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,7 (m, 5H), 7,7 (d, J= 8,4 Hz, 4H), 7,85 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 8,2 (d, J= 8 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₆H₂₂N₆O predicho 434,1855, encontrado 434,1851.
- 10 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-fluorobenzamida (II-8): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,89 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,74 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,27 (td, J= 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 6H), 7,59 (m, 4H), 7,76 (d, J= 10,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 11,69 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂FN₅O predicho 427,1808, encontrado 427,1811.
- 15 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-fluorobenzamida (II-9): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,2 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 4H), 8,15 (q, J= 6 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂FN₅O predicho 427,1808, encontrado 427,1816.
- 20 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3,4-diclorobenz-amida (II-16): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,89 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,74 (q, J= 6 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,36 (td, J= 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,5 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,62-7,7 (m, 5H), 8,0 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₅H₂₁Cl₂N₅O predicho 477,1123, encontrado 477,1124 (R_f= 0,45 en 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 25 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-bromobenzamida (11-10): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,74 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,5 (m, 5H), 7,6-7,7 (m, 5H), 8,05 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂BrN₅O predicho 488,1086, encontrado 488,1084.
- 30 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-bromobenzamida (11-11): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,88 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 7,68 (d, J= 8,4 Hz, 4H), 8,0 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 11,7 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₅H₂₂BrN₅O predicho 487,1007, encontrado 487,0994.
- 35 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-nitrobenzamida (11-12): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,35 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 5H), 8,3 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,8 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₅H₂₂N₆O₃ predicho 454,1753, encontrado 454,1763.
- 40 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-4-nitrobenzamida (II-13): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 2,9 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 3,75 (q, J= 6,4 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,7 (m, 4H), 8,25 (q, J= 8,8 Hz, 4H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para C₂₅H₂₂N₆O₃ predicho 454,1753, encontrado 454,1751.
- 45 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-1-naftamida (11-14): RMN ¹H (500 MHz, etanol, 50 °C): δ 3,23 (m, 2H), 4,05 (t, J= 7 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,5-7,75 (m, 8H), 7,78 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 8,1 (m, 1H), 8,15 (d, J= 8 Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); HRMS M+ para C₂₉H₂₅N₅O predicho 460,2137, encontrado 460,2130 (R_f= 0,5 en 20% CH₃OH/80% CH₂Cl₂).
- 50 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-2-naftamida (11-15): RMN ¹H (500 MHz, d6-acetona): δ 3,0 (s ancho, 2H), 3,95 (m, 2H), 7,05 (s ancho, 1H), 7,38-8,05 (m, 15H), 8,4 (m, 1H), 8,9 (m, 1H), 12,45 (s ancho, 1H); HRMS M+ para C₂₉H₂₅N₅O predicho 460,2137, encontrado 460,2136 (R_f= 0,55 en 20 % CH₃OH/80 % CH₂Cl₂).
- 55 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-2-cloroisonicotin-amida (VII-1): RMN ¹H (500 MHz, d6-acetona): δ 3,02 (t, J= 6 Hz, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,13 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,4 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,67 (m, 3H), 8,1 (dd, J= 2 Hz, J= 8,75 Hz, 1H), 8,22 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), 11,25 (s ancho, 1H), 13,34 (s, 1H); HRMS [M+1]⁺ para C₂₄H₂₁ClN₆O predicho 445,1544, encontrado 445,1540.
- 60 (Z/E)-N-((2-(1H-imidazol-1-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (IV-2): RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO, 80 °C): δ 3,82 (q, J= 6 Hz, 2H), 7,28 (t, J= 6 Hz, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,36-7,54 (m, 7H), 7,62 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 8,03 (m, 2H); HRMS m/z para C₂₅H₂₂ClN₅O predicho 443,1513, encontrado 443,1514 (R_f= 0,7 en 9 : 1 CH₂Cl₂/CH₃OH).
- 65 (Z/E)-N-((2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (IV-3): RMN ¹H (500 MHz, d6-acetona): δ 3,01 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,67 (m, 5H), 8,27 (m, 2H), 12,2 (s ancho, 1H); MS (nominal) M+H+ para C₂₄H₂₁ClN₆O predicho 445,1, encontrado 445,1.
- (Z/E)-N-((2-(1H-pirazol-4-il)etilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (IV-4): RMN ¹H (400 MHz, d6-

DMSO, 80 °C): δ 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,34-7,7 (m, 13H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 12,4 (s ancho, 1H); HRMS m/z para $C_{25}H_{22}ClN_5O$ predicho 443,1513, encontrado 443,1504 (R_f = 0,7 en 9 :1 CH_2Cl_2/CH_3OH).

- 5 (Z/E)-N-((bifenil-4-ilamino)(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)metilen)-3-clorobenz-amida (IV-7): RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 80 °C): δ 3,24 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,6 (q, J = 6 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 6H), 7,7 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H); HRMS m/z para $C_{25}H_{24}ClN_5O_2$ predicho 461,1618, encontrado 461,1610 (R_f = 0,75 en 10 % $CH_3OH/90$ % CH_2Cl_2).
- 10 (R,Z/E)-N-((1-(1H-imidazol-4-il)propan-2-ilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (IV-6): RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 80 °C): δ 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,83 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,4-7,54 (m, 7H), 7,69 (m, 4H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS m/z para $C_{26}H_{24}ClN_5O$ predicho 457,1669, encontrado 457,1686 (R_f = 0,45 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH); $[\alpha]_D^{25}$ = +36,9 (c=12,5 mg/1 ml $CHCl_3$).
- 15 (S,Z/E)-N-((1-(1H-imidazol-4-il)propan-2-ilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-cloro-benzamida (IV-5): RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 80 °C): δ 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,83 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,49 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,4-7,54 (m, 7H), 7,69 (m, 4H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); HRMS M^+ para $C_{26}H_{24}ClN_5O$ predicho 457,1669, encontrado 457,1680 (R_f = 0,45 en 9:1 CH_2Cl_2/CH_3OH); $[\alpha]_D^{25}$ = -27,6 (c= 10,4 mg/1 ml $CHCl_3$).
- 20 (Z/E)-N-((1H-indol-4-ilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (IV-1): RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 80 °C): δ 6,49 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 6H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,2 (s, 1H), 11,6 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 99,9, 111,4, 116,4, 122,8, 124,7, 124,8, 126,6, 127,4, 127,6, 127,9, 128,3, 128,5, 129,7, 129,9, 130,4, 131,7, 134,3, 137,9, 138,3, 138,5, 141,2, 141,8, 158,3, 176,4; HRMS m/z para $C_{28}H_{21}ClN_4O$ predicho 464,1404, encontrado 464,1408 (R_f = 0,6 en 50 % acetato de etilo/50 % hexanos).
- 25 (Z/E)-N-((1H-indol-5-ilamino)(bifenil-4-ilamino)metilen)-3-clorobenzamida (IV-8): RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 80 °C): δ 6,48 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,7 (m, 7H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); HRMS m/z para $C_{28}H_{21}ClN_4O$ predicho 464,1404, encontrado 464,1407 (R_f = 0,6 en 50 % acetato de etilo/50 % hexanos).

Ejemplo 2.

- 35 Puede prepararse 1-(1H-imidazol-4-il)propan-2-amina enantioméricamente pura utilizando el esquema de síntesis mostrado a continuación. Véase Elz, *et al.*, 1989 Eur. J. Med. Chem. 259-262 y Tet Lett. 30, 1989, 7313 para procedimientos de síntesis adicionales.



40 Ejemplo 3.

- 45 Los compuestos enumerados en la Tabla 9 se ensayaron en cuanto a actividad contra ATPasa F_1F_0 midiendo la síntesis de ATP y la hidrólisis de ATP. Adicionalmente, los compuestos se evaluaron respecto a citotoxicidad en células Ramos. La inhibición de la síntesis e hidrólisis de ATP por la ATPasa F_1F_0 y la citotoxicidad en las células Ramos se midieron como se describe en K.M. Johnson *et al. Chemistry & Biology* 2005, 12, 485-496.

TABLA 9

Compuesto	Muerte Celular (Células Ramos) (CE_{50} μM)	Síntesis de ATP (CI_{40} μM)	Hidrólisis de ATP (CI_{40} μM)
I-1	>30	>20	>30
I-2	>10	<10	<10
I-3	>30	>20	>30
I-4	>20	>10	>20
I-5	>20	>10	>10

ES 2 614 498 T3

Compuesto	Muerte Celular (Células Ramos) (CE ₅₀ μM)	Síntesis de ATP (Cl ₄₀ μM)	Hidrólisis de ATP (Cl ₄₀ μM)
I-7	>30	>20	>30
I-8	>20	>10	>10
II-9	>30	>20	>30
II-1	>30	>10	>10
II-2	>30	>10	>10
II-3	<10	>10	>10
II-4	<10	>10	>10
II-5	<10	>10	>10
II-6	>30	>20	>30
II-7	>30	>20	>10
II-8	<10	>10	>10
II-10	<10	>10	>10
II-11	>30	>10	>20
II-12	>30	>10	>10
II-13	>30	>20	>30
II-16	<10	<10	<10
III-1	>30	>20	>30
III-2	>20	<10	>20
III-3	>10	<10	>10
III-6	<10	<10	>10
III-7	<10	<10	>10
III-8	>30	>10	>30
III-9	>30	>10	>20
III-10	>10	>10	>20
III-11	>30	>10	>30
III-12	>30	>20	>30
III-13	>30	>10	>30
III-14	>30	>20	>30
III-15	>30	>20	>30
III-16	>30	>20	>30
III-17	>30	>10	>20
III-18	>10	>10	>20
III-19	>10	>10	>30
III-20	>10	>10	>10
III-21	<10	<10	>30
III-23	>20	>20	>20
III-24	>10	<10	<10
III-25	>10	>10	<10
III-26	>10	>10	>10

ES 2 614 498 T3

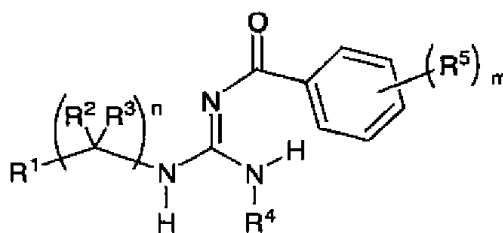
Compuesto	Muerte Celular (Células Ramos) (CE ₅₀ µM)	Síntesis de ATP (CI ₄₀ µM)	Hidrólisis de ATP (CI ₄₀ µM)
III-27	>10	<10	>10
III-29	<10	>10	>10
III-31	<10	>10	>10
III-34	<10	<10	>10
III-35	<10	<10	>10
III-36	>30	>20	>30
III-37	>30	>20	>30
III-38	>30	>20	>30
III-39	>30	>20	>30
III-40	>30	>20	>30
III-41	>30	>10	>10
III-42	>20	<10	>20
III-43	>10	>10	>20
III-45	<10	<10	>30
IV-1	>10	>10	>30
IV-2	>10	<10	>10
IV-3	>10	<10	<10
IV-4	<10	<10	>10
IV-5	<10	<10	<10
IV-6	<10	<10	<10
IV-7	>30	>20	>30
IV-8	<10	>10	>30
IV-9	>30	>20	>30
V-1	>30	>10	>10
V-2	>20	>10	>20
V-3	>20	>10	<10
V-4	>30	>10	>10
VI-1	>10	<10	>10
VI-2	>10	<10	>10
VI-3	<10	<10	>10
VI-4	>10	<10	>10
VI-5	>10	>10	>30
VI-6	>10	<10	>30
VI-7	>10	<10	>10
VI-8	>10	<10	>10
VI-9	<10	<10	<10
VI-10	<10	<10	>10
VI-11	<10	<10	>10
VI-12	>10	<10	>30
VI-13	<10	<10	>30

Compuesto	Muerte Celular (Células Ramos) (CE ₅₀ μM)	Síntesis de ATP (CI ₄₀ μM)	Hidrólisis de ATP (CI ₄₀ μM)
VI-14	>10	<10	>10

El alcance de la invención se indica de esta manera por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y todos los cambios que entran dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones se destinan a abarcarse en las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:

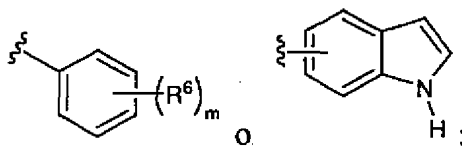


5

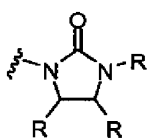
I

incluyendo sales del mismo, en la que,

10 R¹ es imidazolidonilo o un heteroarilo que contiene al menos 1 átomo de nitrógeno en el anillo;
 R² y R³ representan independientemente para cada aparición hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
 R⁴ es

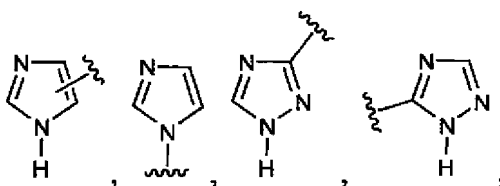


15 R⁵ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂ o -CN;
 R⁶ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,
 heteroarilo, -NO₂, -CN, -SO₂alquilo, o -SO₂N(alquilo)₂;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 m representa independientemente para cada aparición 1 o 2; y
 20 la configuración estereoquímica en un estereocentro de un compuesto representado por la fórmula I es R, S, o
 una mezcla de las mismas; en la que dicho alquilo se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos
 alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo
 alquil sustituidos y grupos alquilo cicloalquil sustituidos, en los que dicho arilo está opcionalmente sustituido, en
 25 los que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido; y en la que imidazolidonilo se refiere a un grupo que
 tiene la fórmula:

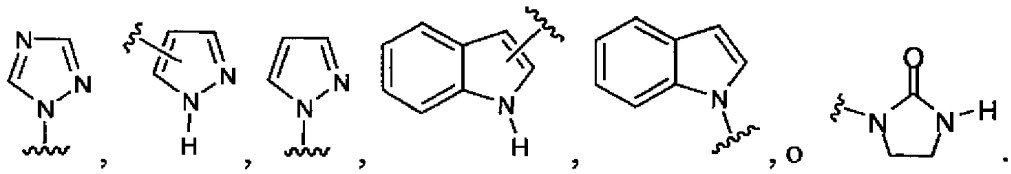


30 en el que R es independientemente para cada aparición hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o
 heteroaralquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es

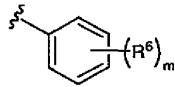


35



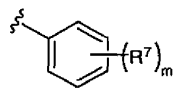
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 2, y R² y R³ son hidrógeno.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es



5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ es

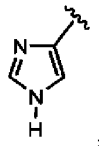
10



y R⁷ representa independientemente para cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, o -CN.

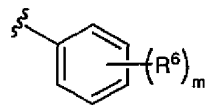
15 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es

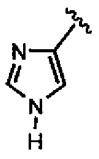


20

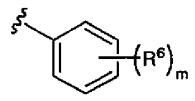
n es 2, R² y R³ son hidrógeno, y R⁴ es



25 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es

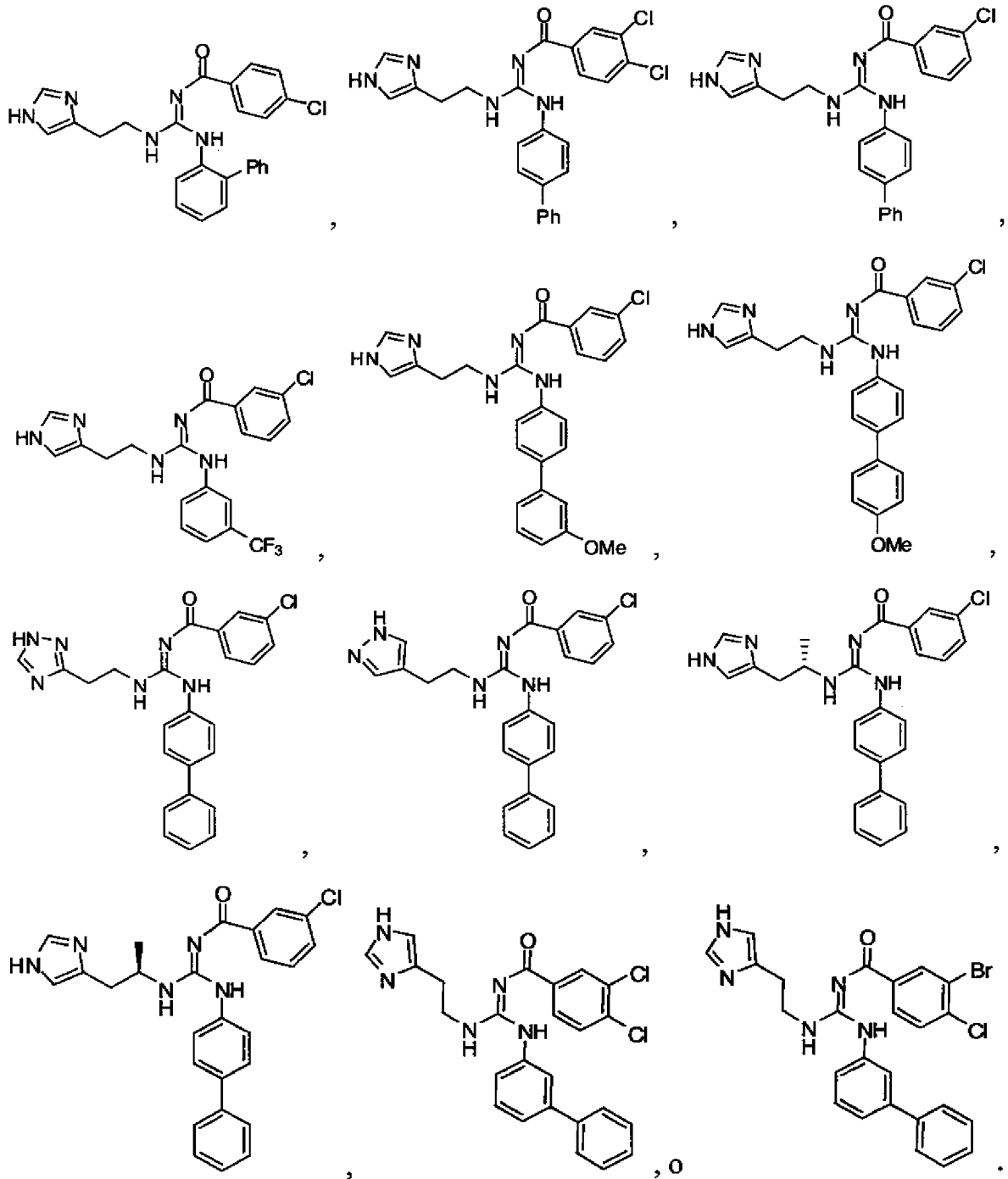


30 n es 2, R² y R³ son hidrógeno, R⁴ es



R⁵ es halógeno, alquilo, haloalquilo, -NO₂, o -CN, y m es 1.

35 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es uno de los siguientes:



5

10

15

20

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en lupus, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto frente a hospedador, mieloma, y linfoma.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el trastorno es enfermedad de injerto frente a hospedador.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el trastorno es artritis reumatoide.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso inhibiendo una ATPasa F_1F_0 , o tratando una enfermedad cardiovascular, cáncer o una infección bacteriana.