

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 541**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014** **E 20178488 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3725785**

54 Título: **Derivado de glutarimida, uso del mismo, composición farmacéutica basada en el mismo y métodos para producir el derivado de glutarimida**

30 Prioridad:

12.04.2013 RU 2013116826

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

20.11.2024

73 Titular/es:

NEBOLSIN, VLADIMIR (100.0%)
Angelou Sikelianou 16 Downtown suites 2, Door
No. 101 Apt. No. 1, Agios Theodoros
8046 Paphos, CY

72 Inventor/es:

NEBOLSIN, VLADIMIR EVGENIEVICH y
KROMOVA, TATYANA ALEXANDROVNA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 988 541 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

Derivado de glutarimida, uso del mismo, composición farmacéutica basada en el mismo y métodos para producir el derivado de glutarimida

[0001] La invención se refiere a un nuevo compuesto biológicamente activo, que es un derivado de glutarimida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho compuesto y a una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de dicho compuesto, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad respiratoria superior del tracto respiratorio, y a un método para preparar dicho compuesto.

Antecedentes

[0002] Las enfermedades crónicas del tracto respiratorio superior son las enfermedades más comunes en niños y adultos en todo el mundo. Las enfermedades crónicas del tracto respiratorio superior incluyen, en particular, la rinosinusitis.

[0003] La rinosinusitis es una inflamación de la túnica mucosa de la nariz y los senos paranasales (SNP) y es el problema más actual en otorrinolaringología (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45; Una causa de rinosinusitis casi siempre es la congestión mucosa, el bloqueo de los ostium naturales del SNP y una alteración en su ventilación cuando el mecanismo de eliminación mucociliar sufre, ya que dicho mecanismo es un importante mecanismo innato primario que protege el tracto respiratorio de la acción dañina de las contaminaciones inhaladas, alérgenos y organismos causales.

[0004] La rinosinusitis aguda es una complicación frecuente de una infección viral respiratoria aguda (IVRA).

[0005] Hoy, el tratamiento de la rinosinusitis comienza con la administración de corticosteroides, ya que tienen un efecto antiinflamatorio pronunciado. Los corticosteroides se utilizan como monoterapia o en combinación con antibióticos. Las formas más graves de rinosinusitis requieren el uso de antibióticos. Los principales corticosteroides son fluticasona, budesonida y mometasona. En el tratamiento de la rinosinusitis, se prescriben corticosteroides para uso prolongado, lo que puede provocar efectos secundarios y tolerancia. Los efectos secundarios son, por regla general, la manifestación de la acción intrínseca de los glucocorticosteroides de estos medicamentos, pero en un grado que excede la norma fisiológica.

[0006] Los antibióticos prescritos son, en general, antibióticos tipo penicilina (amoxicilina, penicilina V) o antibióticos no penicilina (macrólidos, tetraciclina) (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45;

[0007] Por tanto, existe la necesidad de nuevas preparaciones que intensifiquen el tratamiento de la rinosinusitis y debiliten una reacción inflamatoria al mismo tiempo que reduzcan la inflamación supurativa y las lesiones subsuperficiales en forma de defectos necróticos, y prevengan que la enfermedad se vuelva crónica. Por tanto, el objetivo de la presente invención es desarrollar e introducir en la práctica nuevos medicamentos para el tratamiento de la rinosinusitis.

[0008] Las infecciones virales son un problema de salud grave. No existen medicamentos antivirales desarrollados contra las infecciones virales más peligrosas, y los medicamentos existentes a menudo son tóxicos para los humanos o no son suficientemente eficaces. La mayoría de los fármacos existentes o en desarrollo actúan mediante una interacción específica con proteínas virales específicas. Estos fármacos tienen un espectro de acción limitado y favorecen la rápida aparición de variantes virales resistentes. Las clases IV y V del sistema de clasificación de virus de Baltimore incluyen virus que contienen ARN monocatenario (+) o (-). La clase IV incluye representantes del género Enterovirus de la familia Picornaviridae y la familia Coronaviridae, y la clase V incluye el virus respiratorio sincitial (VSR) de la familia Paramyxoviridae y el virus de la influenza de la familia Orthomyxoviridae.

[0009] Los grupos de virus mencionados han desarrollado una estrategia eficaz para inhibir el programa antiviral celular. Esta estrategia agresiva de inhibición del sistema de protección antiviral celular conduce a una alta contagiosidad y una alta patogenicidad de estos grupos de virus, hecho que se confirma con la lista de enfermedades causadas por virus pertenecientes al género Enterovirus (poliomielitis, rinitis viral (resfriado rinoviral)). Hoy en día, entre los virus del género Enterovirus, los rinovirus humanos causan el mayor problema. Los rinovirus, que se replican en las células de la mucosa nasofaríngea, son un agente causante de enfermedades del tracto respiratorio superior en humanos. Los rinovirus son agentes causantes de al menos el 80 % de las enfermedades relacionadas con el resfriado. Además del enorme daño económico (20 millones de personas/hora al año en EE. UU.), las infecciones por rinovirus causan un gran número de complicaciones como sinusitis y otitis media y se detectan con frecuencia en el examen virológico de niños con neumonía. En los niños asmáticos, la infección por rinovirus también es causa de exacerbaciones en el 80 % de los casos. En los adultos, el rinovirus puede provocar exacerbaciones tanto del asma como de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica y la mucoviscidosis. Se aisló rinovirus en pacientes con neumonía y condiciones de inmunodeficiencia.

[0010] Dado que existen más de 100 tipos antigénicos de rinovirus, esto hace imposible desarrollar una vacuna eficaz (Palmenberg, A. C; Spiro, D; Kuzmickas, R; Wang, S; Djikeng, A; Rathe, JA; Fraser-Liggett, CM; Liggett, SB (2009). "Sequencing and Analyses of All Known Human rhinovirus Genomes Reveals Structure and Evolution". Science 324 (5923): 55-9. doi:10.1126/science. 1165557. PMID 19213880). Además, no existe un agente quimioterapéutico eficaz para el tratamiento de la infección por rinovirus.

[0011] La infección por el virus Cocksackie (HCXV) es un gran grupo de enfermedades caracterizadas por un polimorfismo clínico pronunciado. La infección por el virus Cocksackie puede manifestarse en meningitis, parálisis, trastornos respiratorios agudos, neumonía, conjuntivitis hemorrágica, miocarditis, hepatitis, diabetes y otros síndromes. Según la clasificación moderna de los virus, los enterovirus humanos pertenecientes al género Enterovirus se dividen en 5 especies: 1) poliovirus; 2) enterovirus humanos A; 3) enterovirus humanos B; 4) enterovirus humanos C; y 5) enterovirus humanos D. Diversos serotipos del virus Cocksackie pertenecen a las siguientes especies de enterovirus: enterovirus humano A (virus Cocksackie A2-8, 10, 12, 14 y 16); enterovirus humanos B (virus Cocksackie A9, B1-6); enterovirus humanos C (virus Cocksackie A1, 11, 13, 15, 17-22 y 24).

[0012] Los virus Cocksackie, al igual que otros enterovirus humanos, están omnipresentes en todo el mundo. En los países templados su máxima circulación se observa en la temporada verano-otoño. Los virus se caracterizan por una alta invasividad, lo que favorece su rápida propagación entre la población humana. Los virus Cocksackie son a menudo la causa de brotes "repentinos" en hospitales y grupos infantiles organizados; también se produce la propagación interfamiliar de la infección. Una alta variabilidad del genoma viral juega un papel importante en la epidemiología del virus Cocksackie y otras infecciones por enterovirus. Como consecuencia, varios serotipos pueden provocar diferentes patologías en determinadas circunstancias. Por otro lado, un mismo síndrome clínico puede estar causado por diferentes serotipos y diferentes especies de enterovirus. La variabilidad genética, la selección y la rápida propagación de virus modificados provocan brotes a gran escala de enfermedades cuya etiología no tiene relación con estos virus o su circulación no se ha registrado durante mucho tiempo.

[0013] La replicación primaria del virus Cocksackie ocurre en el tejido linfóide asociado a la nasofaringe y al intestino. Provoca lesiones locales expresadas en los síntomas de ERA, herpangina y faringitis. En la garganta el virus se detecta hasta el séptimo día y se excreta con las heces durante 3-4 semanas (en caso de inmunodeficiencia, durante varios años). La viremia, como resultado de la cual el virus penetra en los órganos diana, sigue a la replicación primaria del virus. Para los virus Cocksackie, dichos órganos diana pueden ser el cerebro y la médula espinal, las meninges, el tracto respiratorio superior, los pulmones, el corazón, el hígado y la piel. El virus Cocksackie B puede provocar procesos patológicos generalizados graves en los recién nacidos, provocando necrosis en el corazón, el cerebro y la médula espinal, el hígado y los riñones. Los virus causan los siguientes síndromes clínicos: meningitis aséptica (virus Cocksackie A2, 3, 4, 6, 7, 9, 10 y B1-6); enfermedad sistémica aguda en niños con miocarditis y meningoencefalitis (virus Cocksackie D1-5); parálisis (virus Cocksackie A1, 2, 5, 7, 8, 9, 21 y B2-5); herpangina (virus Cocksackie A2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10); faringitis aguda (virus Cocksackie A10, 21); rinitis contagiosa (virus Cocksackie A21, 24); daño del tracto respiratorio superior (virus Cocksackie A9, 16 y B2-5) (16); pericarditis, miocarditis (virus Cocksackie B1-5); hepatitis (virus Cocksackie A4, 9, 20 y B5); diarrea de recién nacidos y lactantes (virus Cocksackie A18, 20, 21, 24); conjuntivitis hemorrágica aguda (virus Cocksackie A24); enfermedad de manos, pies y boca (virus Cocksackie A5, 10, 16); exantemas (virus Cocksackie A4, 5, 6, 9, 16); pleurodinia (virus Cocksackie B3, 5); erupción (virus Cocksackie B5); fiebre (virus Cocksackie B1-5); No existen agentes quimioterapéuticos específicos para el tratamiento de las infecciones por el virus Cocksackie. Se aplica terapia patogénica y sintomática, dependiendo de la forma clínica de la enfermedad.

[0014] La familia Paramyxoviridae incluye los representantes del género Respirovirus (virus de la parainfluenza humana tipos 1, 2, 3, 4 y 5) y el género Pneumovirus (virus respiratorio sincitial).

[0015] Los paramixovirus son una clase importante de virus que están asociados con enfermedades respiratorias. Se sabe que el virus respiratorio sincitial (VRS) es un patógeno dominante del tracto respiratorio inferior en todo el mundo.

[0016] RSV es un patógeno en recién nacidos y lactantes y es un agente causante de al menos el 70 % de las bronquitis y/o neumonías virales graves, la mayor parte de las cuales se caracterizan por sibilancias y disnea. Estos bronquiólitos son la causa más común de hospitalización en la temporada invernal durante el primer año de vida del niño. El VRS también causa bronquiolitis, neumonía y enfermedades respiratorias obstructivas crónicas en personas de todas las edades y contribuye significativamente al exceso de mortalidad en la temporada de invierno.

[0017] En bebés y niños pequeños, el RSV es el principal inductor de estertores y exacerbaciones del asma. Se informa que los adultos infectados por el VSR tienen un mayor riesgo de exacerbaciones del asma que conducen a la hospitalización, en comparación con los pacientes sanos (Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med. 2005; 352(17):1749-1759).

[0018] El RSV ocupa una posición líder en el número de casos mortales entre las infecciones virales. Sólo Estados Unidos gasta 2.400 millones de dólares en el tratamiento de enfermedades virales del tracto respiratorio inferior en niños. Al año de edad, entre el 50 y el 65 % de los niños han sido infectados con este virus, y a los dos años, casi el 100 % de los niños han sido infectados. Además de los recién nacidos prematuros y las personas mayores, un grupo de alto riesgo incluye a personas con enfermedades de los sistemas cardiovascular, respiratorio e inmunológico. Con base en datos

publicados y no publicados, se ha calculado que el VRS causa en el mundo 33,8 millones de casos de infecciones agudas episódicas del tracto respiratorio inferior (IVRI), 3.400 millones de casos graves de IVRI que requieren hospitalización y entre 66.000 y 99.000 de casos mortales. entre niños menores de 5 años (Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simoes EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet; 375: 1545-55). Sólo en EE. UU., 90.000 recién nacidos prematuros, 125.000 recién nacidos hospitalizados, más de 3,5 millones de niños menores de 2 años y 175.000 adultos hospitalizados necesitan el tratamiento cada año (Storey S. Respiratory syncytial virus market. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 15-6.). Al año de edad, aproximadamente un tercio de los niños hospitalizados con bronquiolitis aguda tienen disnea episódica y una mayor sensibilidad a los alérgenos comunes (Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. Eur Respir J 2002; 20: 1277-83). Estos síntomas pueden reaparecer en los años siguientes (Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 137-41). La bronquiolitis también puede ser causada por rinovirus, coronavirus, virus de la influenza y parainfluenza y adenovirus. Sin embargo, entre todos los virus citados, el VRS es la causa más frecuente de hospitalización por bronquiolitis. La inmunidad adaptativa formada como resultado de una infección pasada por VSR tanto en niños (con un sistema inmunológico inmaduro) como en adultos es de corta duración y no proporciona una protección antiviral completa. Este hecho conlleva a que se produzcan reinfecciones a lo largo de la vida. En los primeros meses de vida, la sangre de los recién nacidos contiene anticuerpos maternos anti-RSV; sin embargo, no protegen al niño.

[0019] Cabe señalar que el único agente quimioterapéutico que ejerce algunos efectos beneficiosos en las infecciones causadas por virus de ARN (+) y (-) es la ribavirina. Sin embargo, la ribavirina es un fármaco relativamente tóxico que frecuentemente causa anemia. Su característica principal es el almacenamiento a largo plazo en los glóbulos rojos. Como resultado, se detectan trazas de ribavirina incluso 6 meses después de finalizar el tratamiento. Además, existen informes sobre la teratogenicidad de la ribavirina.

[0020] El virus de la gripe pertenece a la familia Orthomyxoviridae que comprende cuatro géneros: virus de la gripe A, B y C y togotavirus (a veces denominados virus de la gripe D). Los humanos pueden infectarse por los virus de la influenza A, B y C, pero sólo el tipo A causa pandemias que representan una seria amenaza para los humanos. Según datos de la OMS, la gripe causa entre 3 y 5 millones de casos de enfermedades graves y entre 250.000 y 500.000 casos mortales cada año en todo el mundo.

[0021] El virus de la gripe también es exhalado por pacientes con exacerbaciones del asma; sin embargo, el número de casos es del 1 al 9 % de otros virus.

[0022] Dos glicoproteínas de superficie principales del virus de la influenza, la hemaglutinina y la neuraminidasa, son responsables de la unión del virus y su liberación de la célula huésped y, al mismo tiempo, son el objetivo principal de los anticuerpos. Los virus de tipo A se subdividen en subtipos según diferentes combinaciones de 16 variantes de hemaglutinina y 9 variantes de neuraminidasa. Todos los subtipos conocidos han sido confirmados para aves silvestres que se consideran huéspedes naturales de los virus de la influenza tipo A. En la población humana sólo se conocen tres subtipos, en particular A (H1N1), A (H2N2) y A (H3N2). Estos virus, junto con los virus de la influenza tipo B, son responsables de epidemias anuales de diversa gravedad. La diversidad de los virus de la influenza es una característica determinada genéticamente. La organización segmentada del genoma del ARN de sentido negativo del virus de la influenza facilita el intercambio de segmentos genómicos (el llamado reordenamiento) entre diferentes cepas durante la infección mixta. Además, la falta de actividad correctora de la polimerasa del virus de la influenza conduce a una alta tasa de mutación en los genes del virus, lo que conduce a la aparición regular de cepas de influenza con "nuevas" propiedades antigénicas. Si el cambio es suficiente para superar la inmunidad preexistente en la población humana, el virus es capaz de provocar una epidemia. Cuando la población humana es completamente ingenua ante una variante emergente, el virus puede causar fácilmente una infección y transmitirse de personas infectadas a personas no infectadas, y causar una pandemia. Las peculiaridades antes mencionadas determinan las dificultades en la creación de vacunas contra la influenza. Se conocen dos clases de medicamentos que inhiben la proteína M2 o neuraminidasa del virus de la influenza. Los derivados de adamantano (amantadina y rimantadina) son activos contra los virus de la influenza tipo A (pero no contra el tipo B). Los medicamentos inhibidores de la neuraminidasa son zanamivir y oseltamivir. Ambos medicamentos son preferentemente eficaces en una fase temprana.

[0023] La síntesis de imidas de ácidos dicarboxílicos es un método de ciclación térmica que comprende calentar un ácido dicarboxílico o un derivado del mismo, tal como anhídrido o diéster, con una amina primaria o una amida de la misma. El rendimiento de imidas cíclicas suele ser del 80 %; sin embargo, dado que el proceso se lleva a cabo a alta temperatura, sólo puede usarse para la síntesis de imidas térmicamente estables [Weigand-Hilgetag, Experimental Methods in Organic Chemistry [traducción del ruso], (NN Suvorov, ed.), Moscú, Khimiya, 1968; p.446].

[0024] El artículo de Yong Sup Lee et al., Studies on the site-selective N-acyliminium ion cyclization: synthesis of (±)-glochidine and (±)-glochidine. Heterocycles. Vol 37. No 1. 1994, describe la preparación de succinimida histamina fusionando diclorhidrato de histamina y anhídrido succínico calentando los reactivos iniciales a 200-230 °C durante 40 minutos.

[0025] La publicación internacional de la solicitud de patente WO2007/000246 describe un método para la síntesis de glutarimidas mediante alquilación de piperidina-2,6-diona y pirrolidin-2,5-diona con los correspondientes derivados de halo en DMF, seguido de la separación de la diana. imidas sustituidas mediante cromatografía preparativa, que no es aplicable para la síntesis de macrocantidades.

[0026] El artículo de Shimotori et al, Asymmetric synthesis of 5-lactones with lipase catalyst. Flavour and Fragrance Journal. - 2007. - V. 22. - No. 6. - pp. 531-539, describe un método para preparar imidas cíclicas mediante ciclación de monoamidas de ácidos dicarboxílicos correspondientes utilizando un agente deshidratante como reactivo activador de grupos carboxílicos, tal como anhídrido acético.

[0027] El artículo de Ito et al; Chemoselective Hydrogenation of Imides Catalyzed by CpRu(PN) Complexes and Its Application to the Asymmetric Synthesis of Paroxetine. // Journal of the American Chemical Society. - 2007. - V. 129. - No. 2. - pp. 290-291, describe un método para preparar imidas cíclicas mediante ciclación de monoamidas de ácidos dicarboxílicos correspondientes utilizando un agente deshidratante como reactivo activador de grupos carboxílicos, tal como cloruro de acetilo.

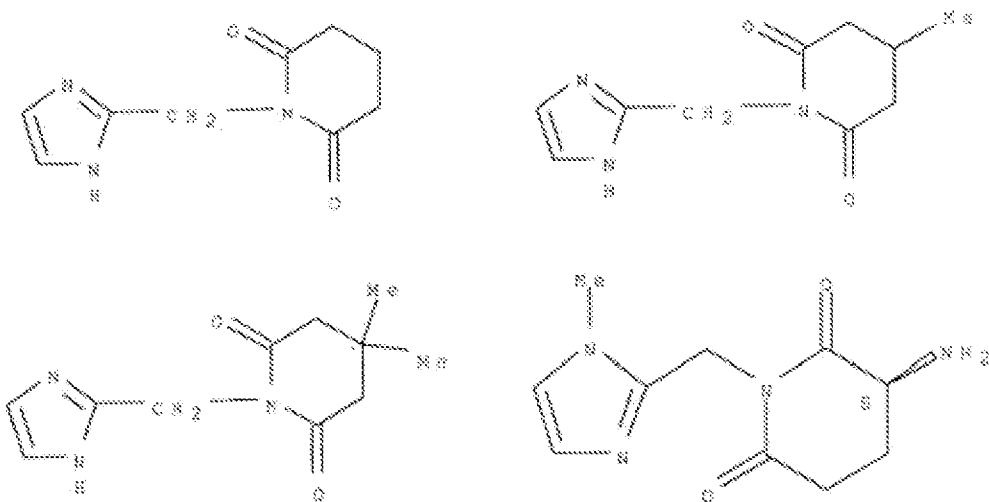
[0028] El artículo de Polniaszek, et al; Stereoselective nucleophilic additions to the carbon-nitrogen double bond. 3. Chiral acyliminium ions. // Journal of Organic Chemistry. -1990. - V. 55. - No. 1. - pp. 215-223, enseña un método para preparar imidas cíclicas mediante ciclación de monoamidas de ácidos dicarboxílicos correspondientes usando un agente deshidratante como reactivo activador de grupos carboxílicos, tal como carbonildiimidazol.

[0029] El artículo de Ainhoa Ardeo et al, A practical approach to the fused P-carboline system. Asymmetric synthesis of indolo[2,3-*c*]indolizidinones via a diastereoselective intramolecular α -amidoalkylation reaction. /Tetrahedron Letters. 2003. 44. 8445-8448, describe un método para preparar imidas cíclicas a partir de una amina primaria y un anhídrido correspondiente, en el que un agente deshidratante es un exceso de anhídrido glutárico o succínico. En particular, dicho artículo proporciona un esquema de la síntesis de glutarimidotriptamina y succinimidotriptamina a partir de triptamina y anhídrido de un ácido correspondiente bajo ebullición en ácido acético. El rendimiento de glutarimidotriptamina y succinimidotriptamina preparadas mediante dicho método es del 67 % y del 81 %, respectivamente.

[0030] La publicación de la solicitud internacional WO 2007/007054 describe derivados de succinimida y glutarimida que tienen acción inhibidora sobre la metilación del ADN en células, en particular células tumorales. Los compuestos descritos en dicho artículo se preparan mediante una reacción de adición entre un derivado amino que comprende una cadena hidrocarbonada y un anhídrido o ácido correspondiente, o éter, seguida de una ciclación opcional opcionalmente en presencia de una base.

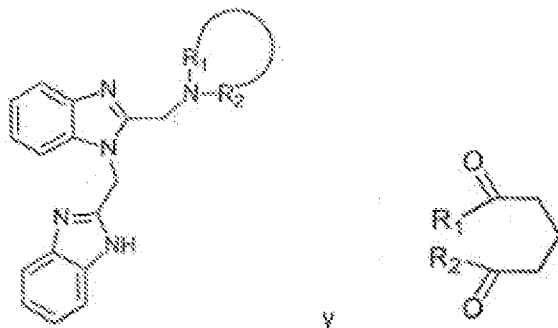
[0031] Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de glutarimida no tóxico que sea eficaz en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio superior.

[0032] Además, en Chemical Abstracts Service, los siguientes compuestos se describen con los números de acceso 1340043-49-3, 1343880-12-5, 1339319-40-2 y 1175743-43-7:



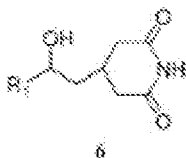
[0033] El documento US 3.963.691 menciona éster metílico del ácido (S)-1-piperidinacético, α -(1H-imidazol-4-ilmetil)-2,6-dioxo-.

[0034] El documento WO 02/092575 A1 se refiere a compuestos de bencimidazol que se supone que son útiles para tratar, prevenir o mejorar los síntomas asociados con una infección respiratoria, por ejemplo causada por el virus sincitial respiratorio. Como ejemplo, se describe el siguiente compuesto 224:

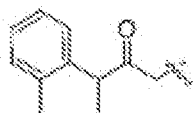


[0035] El documento US 2010/069420 A1 se refiere a compuestos de piperidina, que se supone que son capaces de modular la actividad del virus de la influenza A.

[0036] X.-y. Ji et al. (Chem. Pharm. Bull. 2010, 58(11), 1436-1441) informan sobre compuestos de glutarimida que tienen actividad contra el virus coxsackie B3 o el virus de la influenza A, tales como el compuesto 6f:

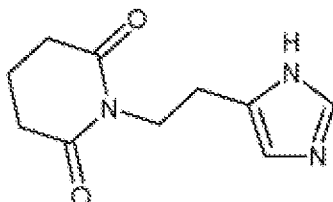


y siendo R₁



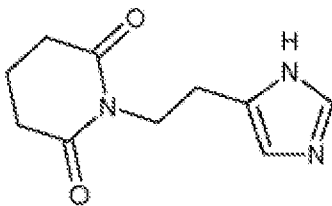
Resumen de la invención

[0037] La invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



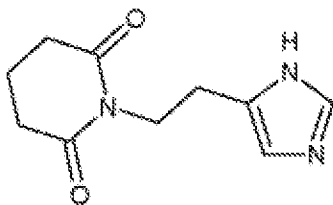
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0038] invención también se refiere a un compuesto para uso en un método de tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio superior, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



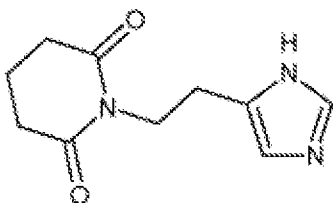
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0039] invención también se refiere a una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio superior, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

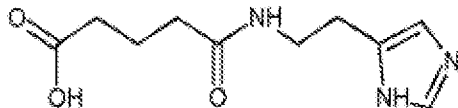


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0040] La presente invención también se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



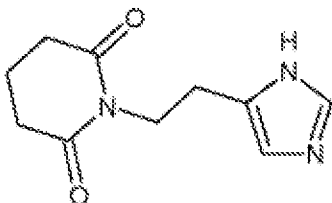
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende calentar el ácido 5-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino}-5-oxopentanoico de fórmula



con un agente deshidratante en un disolvente orgánico.

Descripción detallada de la invención

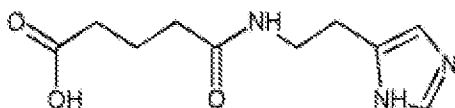
[0041] La invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0042] Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto según la presente invención se pueden seleccionar entre sales aditivas de ácidos orgánicos (por ejemplo, formiato, acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato y toluenosulfonato), sales aditivas de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato), y sales con aminoácidos (por ejemplo, una sal de ácido aspártico y una sal de ácido glutámico), preferiblemente clorhidratos y acetatos.

[0043] El compuesto según la presente invención se puede preparar mediante un método que comprende calentar una monoamida de ácido dicarboxílico inicial de la siguiente fórmula con un agente deshidratante en un disolvente orgánico, opcionalmente con acetato de sodio.



[0044] Los métodos para preparar el compuesto anterior se describen en la publicación de la solicitud internacional WO 1999/001103.

[0045] La etapa de calentamiento se realiza preferiblemente a una temperatura de 90 a 120 °C, más preferiblemente a 100 °C, y más preferiblemente bajo ebullición.

[0046] El agente deshidratante usado en el método se puede seleccionar entre anhídridos de ácido dicarboxílico, cloroanhídridos de ácido orgánico y carbonildiimidazol.

[0047] Un agente deshidratante preferido usado en el método es anhídrido glutárico, anhídrido propiónico, anhídrido acético, cloroanhídrido del ácido acético o carbonildiimidazol. La variante más preferida es el anhídrido propiónico en tolueno, glutárico anhídrido preferentemente en dimetilformamida, anhídrido acético en dioxano o cloroanhídrido de ácido acético en ácido acético.

[0048] La variante más preferida del método es un método en el que un agente deshidratante y un disolvente son ácido acético y el calentamiento se realiza a 90-100 °C.

[0049] El método reivindicado para preparar la glutarimida N-sustituída de la presente invención sustituida en el átomo de nitrógeno es de implementación simple, se lleva a cabo en condiciones bastante suaves, está libre de subproductos, es fácilmente reproducible y proporciona el producto objetivo con un alto rendimiento (hasta 82%) y de alta pureza.

[0050] El derivado de glutarimida de la presente invención es terapéuticamente activo contra enfermedades del tracto respiratorio superior.

[0051] En particular, el compuesto según la presente invención es útil en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio superior de etiología bacteriana, viral o viral y bacteriana, o causadas por otros factores. En particular, tales enfermedades son rinosinusitis y enfermedades causadas por virus que contienen ARN, tales como rinovirus, virus Cocksackie, virus respiratorio sincitial y virus de la gripe, por ejemplo, exacerbaciones del asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis y mucoviscidosis, que son causadas por rinovirus, virus de la gripe y/o virus respiratorio sincitial.

[0052] El compuesto según la presente invención se administra en una cantidad eficaz que proporciona un efecto terapéutico deseado.

[0053] El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral, tópica, parenteral, intranasal, por inhalación y rectal en una forma de dosificación unitaria que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. El término "administración oral" tal como se utiliza en la presente invención significa inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intratórica.

[0054] El compuesto según la presente invención se puede administrar a un paciente en una dosis de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal una vez al día, preferiblemente en una dosis de 0,25 a 25 mg/kg una o más veces al día.

[0055] Además, cabe señalar que una dosis particular para un paciente particular depende de muchos factores, incluyendo la actividad de un determinado compuesto, la edad del paciente, el peso corporal, el sexo, el estado de salud general y la dieta, el tiempo y la ruta de administración de un agente farmacéutico y la tasa de su excreción del cuerpo, una combinación específica de medicamentos y la gravedad de una enfermedad en un individuo a tratar.

[0056] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden el compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para lograr un resultado técnico deseado, y pueden administrarse en una forma farmacéutica unida (por ejemplo, en una forma sólida, semisólida, o forma líquida) que comprende el compuesto según la presente invención como agente activo en una mezcla con un vehículo o un excipiente adecuado para administración intramuscular, intravenosa, oral y sublingual, administración por inhalación, administración intranasal e intrarrectal. El ingrediente activo puede estar en una composición junto con vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de soluciones, tabletas, píldoras, cápsulas, píldoras recubiertas, emulsiones, suspensiones, ungüentos, geles y cualquier otra forma de dosificación.

[0057] Como excipiente, se pueden utilizar diversos compuestos, tales como sacáridos, por ejemplo, glucosa, lactosa, sacarosa; manitol o sorbitol; derivados de celulosa; y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrofosfato de calcio. Como aglutinante, se pueden usar los siguientes compuestos, tales como una pasta de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Como desintegrantes se usan opcionalmente los almidones y carboximetilalmidón mencionados anteriormente, polivinilpirrolidona reticulada, agar-agar o ácido algínico o una sal del mismo, como por ejemplo alginato de sodio.

[0058] Como aditivos se pueden utilizar opcionalmente agentes de control de la fluidez y lubricantes, como dióxido de silicio, talco, ácido esteárico y sus sales, como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o propilenglicol.

[0059] El núcleo de una píldora recubierta suele estar recubierto con una capa que es resistente a la acción del ácido gástrico. Para ello se puede utilizar una solución concentrada de sacáridos, pudiendo contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, así como disolventes orgánicos adecuados o una mezcla de los mismos.

[0060] También se pueden utilizar como aditivos estabilizantes, agentes espesantes, colorantes y fragancias.

[0061] Como base de ungüento, existen bases de ungüento de hidrocarburos utilizables, tales como vaselina blanca y vaselina amarilla (Vaselinum album y Vaselinum flavum, respectivamente), aceite de vaselina (Oleum Vaselini), y ungüento blanco y ungüento líquido (Unguentum album y Unguentum flavum, respectivamente), en donde se puede usar parafina sólida o cera como aditivo proporcionando una textura más firme; bases de ungüentos absorbentes, como vaselina hidrófila (Vaselinum hydrophylicum), lanolina (Lanolinum) y crema para el frío (Unguentum leniens); bases para ungüentos que se eliminan con agua, tales como ungüentos hidrófilos (Unguentum hydrophylum); bases de pomada solubles en agua, tales como pomada de polietilenglicol (Unguentum Glycolis Polyatileni); bases de bentonita; y otros.

[0062] Una base para geles se puede seleccionar entre metilcelulosa, caboximetilcelulosa sódica, oxipropilcelulosa, polietilenglicol u óxido de polietileno y carbopol.

[0063] Al preparar una forma de dosificación unitaria, la cantidad de un agente activo usado en combinación con un vehículo puede variar dependiendo del receptor a tratar y de una ruta particular de administración de un agente terapéutico.

[0064] Por ejemplo, cuando el compuesto según la presente invención se usa en forma de una solución para inyección, la cantidad del agente activo en esta solución es de hasta 5 % en peso. Se puede seleccionar un diluyente entre una solución de cloruro sódico al 0,9 %, agua destilada, una solución inyectable de novocaína, una solución de Ringer, una solución de glucosa y adyuvantes solubilizantes específicos. Cuando el compuesto según la presente invención se administra en forma de comprimido o supositorio, su cantidad es de hasta 200 mg por forma farmacéutica unitaria.

[0065] Las formas de dosificación según la presente invención se preparan mediante procedimientos convencionales, tales como mezcla, granulación, formación de pastillas de recubrimiento, disolución y liofilización.

[0066] Cabe señalar que el compuesto según la presente invención es biológicamente activo en dosis de dos a tres órdenes de magnitud inferiores que las dosis de medicamentos conocidos comparativos y tiene casi la misma eficacia. Además, no se han registrado efectos adversos provocados por el compuesto y tampoco tiene contraindicaciones para su administración. Además, las pruebas de toxicidad del compuesto según la presente invención no registraron ningún caso mortal entre animales de experimentación con una dosis oral de 3000 mg/kg.

Ejemplos de síntesis de derivados de glutarimida

Materiales y métodos

[0067] La identidad de los compuestos obtenidos se evaluó mediante el método de cromatografía en capa fina (TLC) en placas. "Kieselgel 60 F254" ("Merck", alemán) en un sistema disolvente: cloroformo-metanol (8:2) (1); y cloroformo-metanol (9:1) (2).

[0068] Cromatogramas y electroforegramas con reactivo de cloro-tetrametilbenceno y reactivo de Pauly.

[0069] Se registraron espectros de Fourier-IR en un espectrómetro "Magna 750" con tabletas de KBr ("Nicolet" (EE. UU.)).

5 **[0070]** Se usó el sistema Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp CL/EM para el análisis de mezclas multicomponentes en un espectrómetro de masas PE SCIEX API 165 (150) (Canadá).

10 **[0071]** Se realizó HPLC de fase inversa a escala analítica en un cromatógrafo de HPLC Shimadzu en las siguientes condiciones: columna: Symmetry C18, 250 x 4,6 mm; sistema de gradiente de elución: agua con HCOOH al 0,1 %:acetonitrilo con HCOOH al 0,1 % (condición A); columna: Merk.LiChroCART 250x4mm 5 pm. LiChrospher 100RP-8E 5 pm.C8, número de serie 1.50837.0001; sistema de gradiente de elución: una solución tampón de acetato de amonio (pH 7,5): acetonitrilo (condición B); un tampón con 1-hexilsulfonato de sodio 0,0025 M (pH 3):acetonitrilo (condición C); y columna: Luna C18 (2) 100A, 250 x 4,6 mm (número de serie 599779-23), sistema de gradiente de elución: una solución tampón fosfato (pH 3,0): metanol (condición D).

15 **[0072]** Los espectros de RMN ¹H se registraron en espectrómetros Bruker AMX-400 (alemán).

20 **[0073]** Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución en un espectrómetro de masas asistido por tiempo de vuelo mediante el método de ionización por desorción láser de matriz con ácido 2,5-dihidroxibenzoico utilizado como matriz, en un espectrómetro de masas Ultraflex ("Bruker", alemán).

Ejemplo 1

Preparación de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (compuesto 1)

25 **[0074]** Se cargó en un matraz de fondo plano 2-(imidazol-4-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (1 g; 4,4 mmol) disuelta en 5 ml de ácido acético. Se añadió gota a gota un equivalente y medio de cloruro de acetilo. La masa de reacción se dejó reposar durante 12 horas con agitación a 90 °C. La reacción se controló mediante espectroscopia de RMN ¹H. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo formado se disolvió en la cantidad mínima de agua y se añadió carbonato de sodio en lotes con agitación para alcanzar el valor de pH de 8-9. El precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó. Después de la filtración, la solución madre se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La solución madre combinada se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo formado se secó, se combinó con la primera porción (después de la filtración) y se añadió la cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona obtenida en forma de un polvo ligero fue de 0,52 g (rendimiento, 56 %). CL/EM, un pico individual a un tiempo de retención de 1,57 min, [M+H]⁺=208, RMN ¹H (CD₃OD), δ, m.d.: 1,87-1,93 (m, 2H, 4'-CH₂), 2,61-2,65 (t, 4H, 3',5'-CH₂), 2,76-2,80 (t, 2H, 1-CH₂), 3,96-4,00 (t, 2H, 2-CH₂), 6,8 (s, 1H, 5"-CH-Im), 7,55 (s, 1H, 2"-CH-Im).

30

35

Ejemplo 2

Preparación de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (compuesto 1)

40 **[0075]** 2-(imidazol-4-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (1 g; 4,4 mmol) y 10 ml de anhídrido propiónico en un matraz de fondo plano. Se añadieron tres equivalentes de acetato de sodio y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente agitando a 120 °C durante 12 horas. La reacción se controló mediante espectroscopia de RMN ¹H. La mezcla de reacción se diluyó con un exceso de tres veces de agua con enfriamiento y agitación, y se añadió carbonato de sodio en lotes para alcanzar el valor de pH de 8-9. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se secó una solución madre orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente. La cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona obtenida en forma de cristales de color amarillo claro fue 0,37 g (rendimiento, 40 %). [M]⁺207,9. RMN ¹H (CD₃OD), δ, m.d.: 1,85-1,91 (m, 2H, 4'-CH₂), 2,60-2,63 (t, 4H, 3',5'-CH₂), 2,73-2,77 (t, 2H, 1-CH₂), 3,95-4,00 (t, 2H, 2-CH₂), 6,8 (s, 1H, 5"-CH-Im), 7,52 (s, 1H, 2"-CH-Im).

45

50

Ejemplo 3

Preparación de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (compuesto 1)

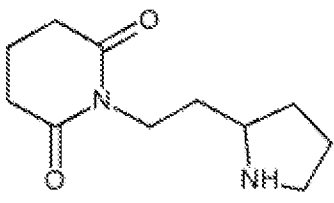
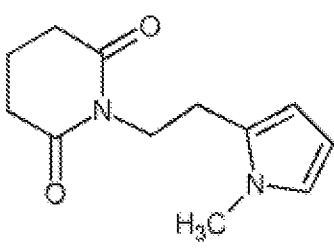
55 **[0076]** 2-(Imidazol-4-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (100 g, 0,44 mol), 80 ml (0,85 mol) de anhídrido acético (80 ml, 0,85 mol) y tolueno (200 ml) se añadieron a un matraz cónico de 1 litro equipado con un condensador de reflujo. La suspensión obtenida se calentó hasta que se disolvió el sólido y la solución se sometió a reflujo durante 6 a 8 horas. El disolvente se eliminó al vacío y se añadieron 300 ml de metanol al aceite resultante y el disolvente se eliminó repetidamente al vacío. El residuo se disolvió en 300 ml de cloruro de metileno y se le añadieron 65 ml de trietilamina. La solución resultante se concentró al vacío y se dejó reposar durante 18 horas a +4 °C. El residuo se filtró a través de un embudo Buchner (d=10 cm), se lavó tres veces con isopropanol y se secó a +70 °C. El grado de pureza se controló mediante un método de TLC (R_fproducto, 0,54; (1)). En caso de necesidad de purificación y clarificación adicionales, el producto se recrystalizó y simultáneamente se trató una solución caliente del producto con negro de humo/carbono. La cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidina-2,6-diona obtenida fue 73,6 g (rendimiento, 80 %). [M+H]⁺=208, RMN ¹H

60

65

(CD₃OD), δ , m.d.: 1,87-1,93 (m, 2H, 4'-CH₂), 2,61-2,65 (t, 4H, 3',5'-CH₂), 2,76-2,80 (t, 2H, 1-CH₂), 3,96-4,00 (t, 2H, 2-CH₂), 6,8 (s, 1H, 5"-CH-Im), 7,55 (s, 1H, 2"-CH-Im).

[0077] Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método descrito anteriormente:

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Datos físicos y químicos.
4*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,0 min, [M+H] ⁺ =211. HPLC en condición A: un pico individual con un tiempo de retención de 10,9 min
11*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,08 min, [M+H] ⁺ =220. HPLC en condición A: un pico individual con un tiempo de retención de 17,5 min
* Compuesto de referencia.		

Ejemplo 4

Preparación de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (compuesto 1)

[0078] Se añadió anhídrido glutárico (3,5 g, 0,031 mol) a 2-(imidazol-4-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (4,5 g; 0,020 mol) disuelto bajo calentamiento en 25 ml de N,N'-formamida, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4-6 horas. La integridad de la reacción se comprobó mediante TLC o método de electroforesis. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo aceitoso se disolvió en 50 ml de agua y la solución se pasó a través de una columna llena con 70 ml de Amberlite IRA-96. Se recogió el eluato que comprendía el compuesto objetivo y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo sólido resultante se recrystalizó en cloroformo. La cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona obtenida fue 3,1 g (75,6 %).

[0079] R_f 0,43 (2). [M]⁺ 207,9.

[0080] RMN ¹H (CD₃OD), δ , m.d.: 1,87-1,93 (m, 2H, 4'-CH₂), 2,61-2,65 (t, 4H, 3',5'-CH₂), 2,76-2,80 (t, 2H, 1-CH₂), 3,96-4,00 (t, 2H, 2-CH₂), 6,8 (s, 1H, 5"-CH-Im), 7,55 (s, 1H, 2"-CH-Im).

[0081] HPLC en la condición A: un pico individual con un tiempo de retención de 15,5 min.

[0082] Espectro IR de Fourier (en una tabla KBr, ν , cm⁻¹): 3136, 3070, 2833 (-NH-val.), 1720, 1670 (CO, imida cicl.), 1339, 1257 (-CH₂-). Encontrado, %: S, 57,60; H, 6,12; N, 21,17. C₁₀H₁₃N₃O₂. Calculado, %: S, 57,96; H, 6,32; N, 20,28.

Ejemplo 5

Preparación de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (compuesto 1)

[0083] Se añadieron 2-(imidazol-4-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (100 g, 0,44 mol), anhídrido propiónico (102 ml, 0,80 mol) y tolueno (200 ml) a un matraz cónico de 1L equipado con un condensador de reflujo. La suspensión obtenida se calentó hasta que el sólido se disolvió y la solución se sometió a reflujo durante 8 a 9 horas. El disolvente se eliminó al vacío y se añadieron 300 ml de metanol al aceite resultante y el disolvente se eliminó repetidamente al vacío. El residuo se disolvió en 300 ml de cloruro de metileno y se le añadieron 65 ml de trietilamina. La solución resultante se concentró al vacío para evaporar aproximadamente el 70 % de cloruro de metileno y luego se dejó reposar durante 18 horas de 0 a +4 °C. El residuo se filtró, se lavó tres veces con isopropanol enfriado de 0 a -5°C. El producto bruto se recrystalizó y simultáneamente se trató una solución caliente del producto con negro de carbón/carbón. El grado de pureza se controló mediante un método de TLC (R_f producto, 0,54; (1)). La solución del producto se sometió a filtración en caliente en un sistema de filtración "MILLIPORE" (0,45 μ m) y se secó al vacío en una estufa de secado a +70 °C. La cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona obtenida fue 60,0 g. RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆, δ , m.d., J/Hz): 1,81 (m, 2H,

CH₂CH₂CH₂); 2,58 (m, 6H, CH₂C, CH₂CH₂CH₂); 3,83 (t, 2H, CH₂N, J=7,8 Hz); 6,77 (bs, 1H, CCH) 7,48 (bs, 1H, NCHN); 11,8 (bs, 1H, NH).

Ejemplo 6

Preparación de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2-diona (compuesto 1)

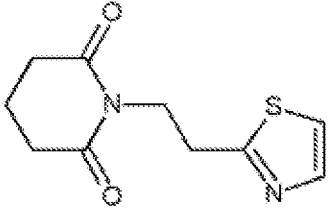
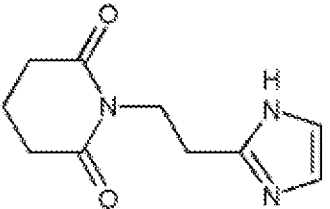
[0084] Se calentó N^β-glutarilhistamina (5,0 g; 0,022 mol) en 12 ml de anhídrido acético a 100 °C durante 4-6 horas. La integridad de la reacción se comprobó mediante TLC o método de electroforesis. El disolvente se eliminó de la mezcla de reacción al vacío y el residuo sólido resultante se recrystalizó en alcohol isopropanol. La cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidina-2,6-diona obtenida fue de 3,7 g (80 %). R_f 0,43 (2). % encontrado: C 57,73; H 6,15; N 20,17. C₁₀H₁₃N₃O₂. % calculado: S, 57,96; H, 6,32; N, 20,28.

Ejemplo 7

1-[2-(1H-benzotiazol-2-il)etil]piperidin-2-diona (compuesto 7) (compuesto de referencia)

[0085] Una mezcla de ácido 5-[[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]amino]-5-oxopentanoico (22 g; 0,075 mol) y anhídrido acético (23 g; 0,225 mol) se hirvió en 150 ml de dioxano durante 3 horas. Se eliminó el dioxano al vacío, se añadieron 200 ml de agua y la mezcla se neutralizó con hidróxido de sodio al 30 % hasta pH neutro. El aceite precipitado se trituró en cristales. El residuo se purificó por cromatografía (SiCO₂ 60-100 µm, eluyente: acetato de etilo-hexano (1:1)). La cantidad de 1-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]piperidin-2,6-diona obtenida fue 16,5 g (79,9 %). CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 2,26 min, [M+H]⁺=275. HPLC en condición A: un pico individual con un tiempo de retención de 9,34 min. RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆, δ, m.d., J/Hz): 1,85 (quint, 2H, CH₂CH₂CH₂, J=6,8 Hz); 2,59 (t, 4H, CH₂CH₂CH₂, J=6,8 Hz); 3,24 (t, 2H, CH₂S, J=7,3 Hz); 4,08 (t, 2H, CH₂N, J=7,3 Hz); 7,43, 7,49 (t, 1H, Ar, J=7,6 Hz); 7,96, 8,04 (d, 1H, Ar, J=7,6 Hz).

[0086] Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método descrito anteriormente:

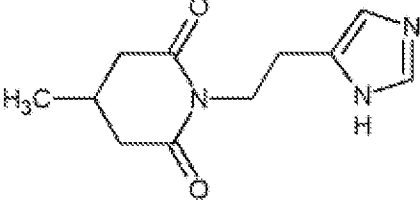
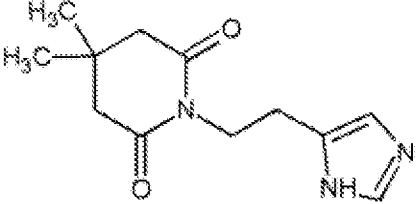
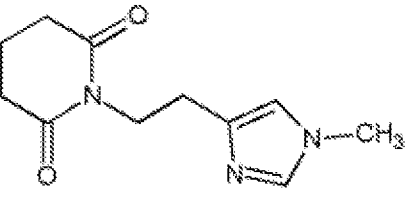
Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Datos físicos y químicos.
6*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,43 min, [M+H] ⁺ =225. HPLC en condición D: un pico individual con un tiempo de retención de 31,28 min. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, md, J/Hz): 1,82 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=6,5 Hz); 2,58 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=6,5 Hz); 3,12 (t, 2H, CH ₂ C, J=7,4 Hz); 3,97 (t, 2H, CH ₂ N, J=7,4 Hz); 7,58 (d, 1H, SCH, J=3,2 Hz); 7,70 (d, 1H, NCH, J=3,2 Hz)
8*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,41 min, [M+H] ⁺ =208. HPLC en condición B: un pico individual con un tiempo de retención de 16,72 min. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , md, J/Hz): 1,82 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J = 6,5 Hz); 2,57 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=6,5 Hz); 2,72 (t, 2H, CH ₂ C, J=7,5 Hz); 3,90 (t, 2H, CH ₂ N, J=7,5 Hz); 6,86 (s, 2H, CHN); 11,72 (bs, 1H, NH)
* Compuesto de referencia.		

Ejemplo 8

1-[2-(1H-piridil-3-il)etil]piperidin-2,6-diona (compuesto 10) (compuesto de referencia)

[0087] Se disolvieron 2-(piridil-3-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (29,00 g; 0,12 mol) y acetato de sodio anhidro (5,9 g; 0,07 mol) en 200 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó hasta ebullición y se mantuvo a reflujo durante 18 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente al vacío y se disolvió un residuo en 500 ml de diclorometano, se lavó dos veces con porciones de 100 ml de una solución de sosa al 3 % y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se disolvió en dioxano. Se añadió una solución de HCl 3 M en dioxano y el precipitado se filtró y recrystalizó en 125 g de isopropanol. El producto en forma de clorhidrato se obtuvo en una cantidad de 25 g (rendimiento, 80 %). CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,5 min, [M+H]⁺=218. HPLC en condición D: un pico individual con un tiempo de retención de 16,72 min. RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆, δ, m.d., J/Hz): 1,78 (quint, 2H, CH₂CH₂CH₂, J=6,4 Hz); 2,56 (t, 4H, CH₂CH₂CH₂, J=6,4 Hz); 2,73 (t, 2H, CH₂C, J=7,3 Hz); 3,86 (t, 2H, CH₂N, J=7,3 Hz); 7,30 (dd, 1H, 5-Pyr, J=7,8, 4,5 Hz); 7,60 (d, 1H, 4-Pyr, J=7,8 Hz); 8,37 (d, 1H, 2-Pyr, J=1,5 Hz); 8,41 (dd, 1H, 6-Pyr, J=4,5, 1,5 Hz).

[0088] Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método descrito anteriormente:

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Datos físicos y químicos.
2*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,5 min, $[M+H]^+=222$. HPLC en condición D: un pico individual con un tiempo de retención de 19,7 min. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , md, J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=6,5$ Hz); 2,58 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=6,5$ Hz); 3,12 (t, 2H, CH_2C , $J=7,4$ Hz); 3,97 (t, 2H, CH_2N , $J=7,4$ Hz); 7,58 (d, 1H, SCH, $J=3,2$ Hz); 7,70 (d, 1H, NCH, $J=3,2$ Hz)
3*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,41 min, $[M+H]^+=236$. HPLC en condición D: un pico individual con un tiempo de retención de 22,16 min. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , md, J/Hz): 0,91 (s, 6H, CH_3); 2,58 (m, 6H, CH_2C , CH_2CCH_2); 3,86 (t, 2H, CH_2N , $J=7,3$ Hz); 6,60, 6,85 (bs, 1H, CCH); 7,50 (bs, 1H, NCHN); 11,8 (bs, 1H, NH)
5*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=222$. HPLC en condición B: un pico individual con un tiempo de retención de 20,7 min. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , md, J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=6,4$ Hz); 2,53 (m, 2H, CH_2C); 2,58 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=6,4$ Hz); 3,57 (s, 3H, NMe); 3,80 (t, 2H, CH_2N , $J=7,8$ Hz); 6,85 (s, 1H, CCH); 7,42 (s, 1H, NCHN)
* Compuesto de referencia.		

Ejemplo 9

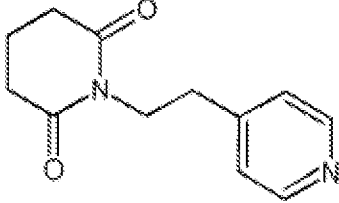
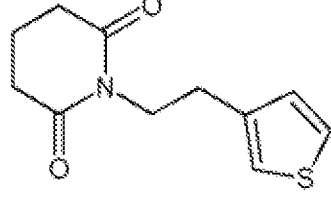
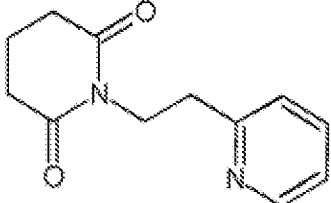
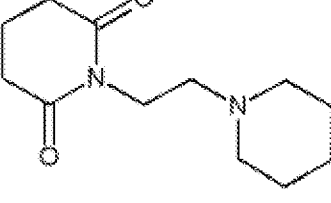
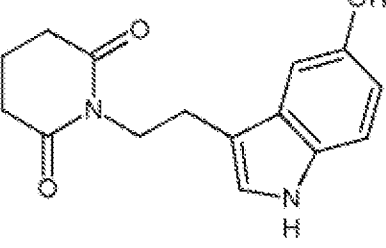
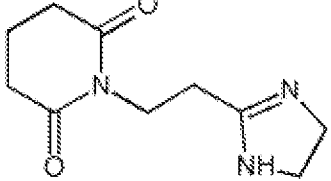
1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (compuesto 1)

[0089] Se llenaron N,N'-dimetilformamida (60 ml) y 2-(imidazol-4-il)-etanamida del ácido pentandioico-1,5 (20 g) en un matraz de fondo plano (250 ml). Se añadió carbonildiimidazol (17,3 g; 1,2 equiv.) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se controló mediante espectroscopía de RMN ^1H (se diluyó una muestra (0,5 ml) con éter sulfúrico y el precipitado se disolvió en DMSO- d_6). Cuando la 2-(imidazol-4-il)-etanamida inicial del ácido pentandioico-1,5 estuvo ausente en la masa de reacción, la masa se enfrió y se vertió en un volumen triple de metil terc-butil éter (180 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 hora y el precipitado se filtró, se lavó con 60 ml de metil terc-butil éter y se secó. El rendimiento de la 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona bruta fue de 12,4 g (67 %).

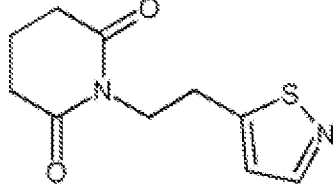
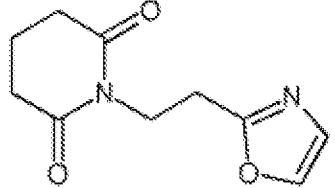
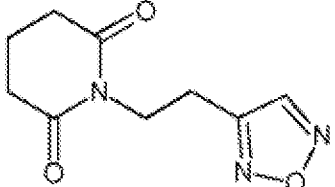
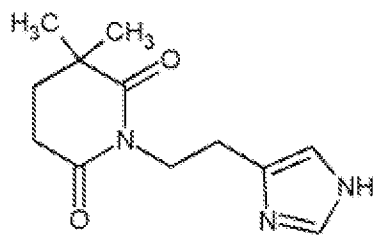
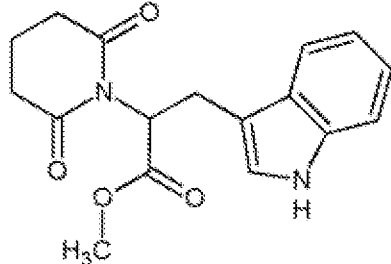
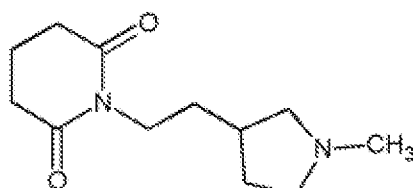
[0090] La 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona (12 g) y el isopropanol (36 mg) brutos se llenaron en un matraz de fondo plano de 100 ml. La mezcla se calentó hasta completar la disolución del residuo, luego se añadieron 1,2 g de carbón activado y la mezcla se dejó reposar durante una hora. La solución que estaba caliente se filtró a través de un filtro cerámico precalentado. El residuo del filtro se lavó con 6 ml de isopropanol caliente. La solución madre caliente se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche con agitación para la cristalización. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con 6 ml de isopropanol frío y se secaron. Después de la recristalización, la cantidad de 1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)piperidin-2,6-diona obtenida fue de 10,1 g (84 %). El producto se analizó con un método CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,57 min; $[M+H]^+=208$.

[0091] Los compuestos 9, 12-115 representados en la Tabla 1 se sintetizaron mediante métodos análogos.

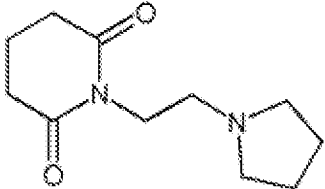
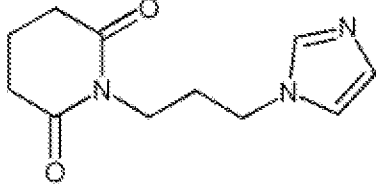
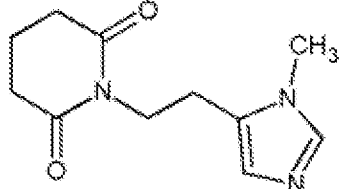
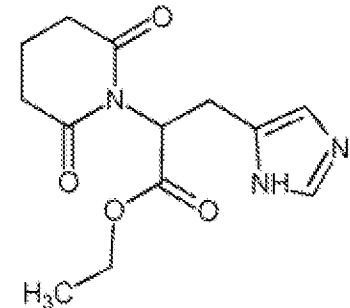
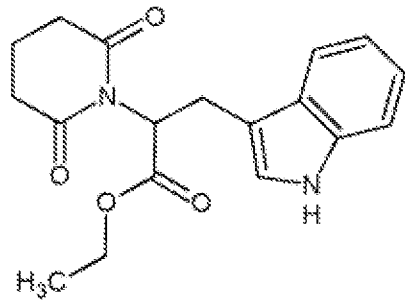
Tabla 1

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
9*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=219$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,4 Hz); 2,58 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,4 Hz); 3,08 (t, 2H, CH_2C , J=7,3 Hz); 3,96 (t, 2H, CH_2N , J=7,3 Hz); 7,90 (d, 2H, 3,5-Pyr, J=7,8 Hz); 8,80 (d, 2H, 2,6-Pyr, J=7,8 Hz)
12*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=224$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,79 (quint, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CO$, J=6,6 Hz); 2,58 (t, 4H, $COCH_2CH_2CH_2CO$, J=6,6 Hz); 2,72 (t, 2H, CH_2C , J=7,8 Hz); 3,84 (t, 2H, CH_2N , J=7,8 Hz); 6,97 (d, 1H, 4-tiofeno, J=4,6 Hz); 7,20 (d, 1H, 2-tiofeno, J=3,1 Hz); 7,45 (dd, 1H, 5-tiofeno, J=4,6, 3,1 Hz)
13*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=219$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,80 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,4 Hz); 2,55 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=6,4 Hz); 3,20 (t, 2H, CH_2C , J=7,3 Hz); 4,0 (t, 2H, CH_2N , J=7,3 Hz); 7,82 (t, 1H, 4-Pyr, J=4,5 Hz); 7,85 (d, 1H, 3-Pyr, J=7,8 Hz); 8,41 (t, 1H, 5-Pyr, J=1,5 Hz); 8,67 (d, 1H, 6-Pyr, J=4,5 Hz).
14*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=225$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,3-1,4 (m, 6H, morfo), 1,75 (quint, 2H, $COCH_2CH_2CH_2CO$, J=6,6 Hz); 2,25 (m, 2H, CH_2N -morfo), 2,3 (m, 4H, morfo), 2,6 (t, 4H, $COCH_2CH_2CH_2CO$, J=6,6 Hz); 3,7 (m, 3H, CH_2N)
15*		$[M+H]^+=273$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Hz); 2,82 (t, 2H, CCH_2CH_2N , J=8,8 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH_2CH_2N , J=8,8 Hz); 6,63 (d, 1H, Indol-6, J=8,6 Hz); 6,75 (s, 1H, Indol-4); 7,16 (s, 1H, Indol-2); 7,43 (d, 1H, Indol-7, J=8,6 Hz); 8,68 (bs, 1H, OH); 10,74 (s, 1H, NH)
16*		$[M+H]^+=210$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, J=7,5 Hz); 2,73 (t, 2H, CCH_2CH_2N , J=7,2 Hz); 3,34 (bs, 4H, NCH_2CH_2NH); 3,99 (t, 2H, CCH_2CH_2N , J=7,2 Hz); 5,70 (bs, 1H, NH)

(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
17*		[M+H] ⁺ =191. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 6,91 (s, 1H, SCCH); 8,11 (s, 1H, SNCH)
18*		[M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 7,76 (s, 1H, CNCH); 8,11 (s, 1H, CNHCH)
19*		[M+H] ⁺ =210. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 7,76 (s, 1H, CH)
20*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, [M+H] ⁺ =236. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,14 (s, 6H, CH ₃), 1,73 (t, 2H, CH ₂ Me, J=6,7 Hz), 2,59 (t, 2H, CH ₂ C, J=7,5 Hz), 2,64 (t, 2H, CH ₂ CO, J=6,7 Hz), 3,83 (t, 2H, CH ₂ N, J=7,5 Hz), 6,75 (s, 1H, CCH), 7,48 (s, 1H, NHN), 11,79 (s, 1H, COOH).
21*		[M+H] ⁺ =315. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,09 (d, 2H, CCH ₂ CHN, J=11,7 Hz); 3,67 (s, 3H, CH ₃); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ , J=11,7 Hz); 6,99 (dd, 1H, Indol-5, J=7,4 Hz, J=7,7 Hz); 7,04 (dd, 1H, Indol-6, J=7,9 Hz, J=7,4 Hz); 7,09 (s, 1H, Indol-2); 7,31 (d, 1H, Indol-7, J=7,9 Hz); 7,52 (d, 1H, Indol-4, J=7,7 Hz); 10,83 (s, 1H, NH ₃)
22*		[M+H] ⁺ =225. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,77 (dt, 2H, CHCH ₂ CH ₂ NC, J=8,5 Hz, J=7,0 Hz); 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,05 (dt, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=6,0 Hz, J=8,3 Hz); 2,13 (m, 1H, CH); 2,26 (s, 3H, CH ₃); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,01 (d, 2H, CHCH ₂ NCH ₃ , J=7,2 Hz); 3,06 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ NCH ₃ , J=8,3 Hz); 3,68 (t, 2H, CHCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz)

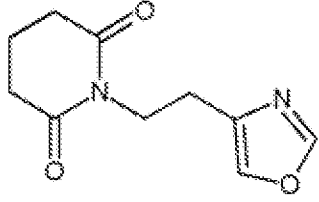
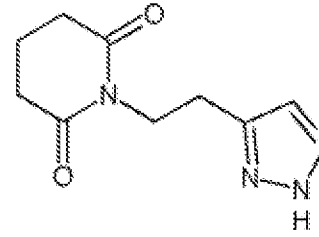
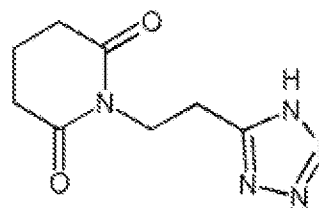
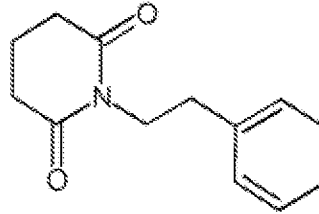
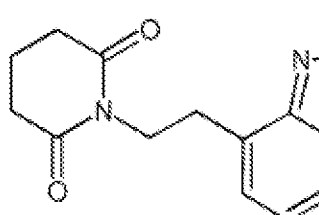
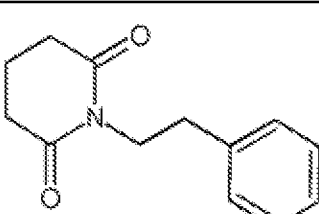
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
23*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=211$. RMN ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,91 (m, 6H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 2,65 (t, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,5 Hz), 2,99 (s, 2H, NCH ₂), 3,24 (d, 2H, NCH ₂ , J=5,1 Hz), 3,53 (s, 2H, NCH ₂), 3,96 (t, 2H, CONCH ₂ , J=5,9 Hz), 10,80 (s, 1H, HCl),
24*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, $[M+H]^+=222$. RMN ^1H (300,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (m, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ N), 2,57 (m, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO), 3,64 (t, 2H, NCH ₂ , J=7,0 Hz), 3,94 (t, 2H, NCH ₂ , J=7,0 Hz), 6,87 (s, 1H, CHN=), 7,15 (s, 1H, CHN), 7,60 (s, 1H, NCHN)
25*		$[M+H]^+=222$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,28 (s, 3H, CH ₃); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 6,70 (s, 1H, NCHC); 7,39 (s, 1H, NCHNCH ₃)
26*		$[M+H]^+=280$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,22 (t, 3H, CH ₃ , J=7,1 Hz); 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,56 (d, 2H, NHCCH ₂ CHC, J=12,1 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 4,12 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₃ , J=7,1 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ C, J=12,1 Hz); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (bs, 1H, NH)
27*		$[M+H]^+=329$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,22 (t, 3H, CH ₃ , J=7,1 Hz); 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,09 (d, 2H, CCH ₂ CHN, J=11,7 Hz); 4,12 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₃ , J=7,1 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ C, J=11,7 Hz); 6,99 (dd, 1H, Indol-5, J=7,4 Hz, J=7,7 Hz); 7,04 (dd, 1H, Indol-6, J=7,9 Hz, J=7,4 Hz); 7,09 (s, 1H, Indol-2); 7,31 (d, 1H, Indol-7, J=7,9 Hz); 7,52 (d, 1H, Indol-4, J=7,7 Hz); 10,83 (s, 1H, NH ₃)

(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
28*		[M+H] ⁺ =224. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 2,54 (d, 4H, C(O)CH ₂ CHOH, J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 3H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,94 (t, 1H, NCCH ₂ CHOH, J=7,5 Hz); 5,24 (bs, 1H, OH); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (bs, 1H, NH)
29*		[M+H] ⁺ =224. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,67 (dt, 2H, CH ₂ CHOH, J=8,4 Hz, J=12,5 Hz); 2,48 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CHOH, J=12,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 4,60 (t, 1H, CHOH, J=8,4 Hz); 5,38 (bs, 1H, OH); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH ₃)
30*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, [M+H] ⁺ =208. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO- d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,78 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,4 Hz), 2,55 (t, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,5 Hz), 3,94 (t, 2H, CH ₂ N, J=6,1 Hz), 4,05 (t, 2H, CH ₂ N, J=6,1 Hz), 6,82 (s, 1H, CHN=); 7,09 (s, 1H, CHN); 7,54 (s, 1H, NCHN)
31*		[M+H] ⁺ =284. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 7,23 (d, 1H, p-Ph, J=7,4 Hz); 7,39 (dd, 2H, m-Ph, J=7,6 Hz, J=7,4 Hz); 7,70 (d, 2H, o-Ph, J = 7,6 Hz); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,50 (s, 1H, NH ₃)
32*		[M+H] ⁺ =222. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,16 (d, 3H, CH ₃ , J=7,0 Hz); 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,63 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,14 (d, 2H, CCH ₂ CHCH ₃ , J=9,5 Hz); 3,94 (quint, 1H, CH ₂ CNCHCH ₃ , J=7,0 Hz, J=9,5 Hz); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,81 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH ₃)
33*		[M+H] ⁺ =222. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,16 (d, 3H, CH ₃ , J=7,0 Hz); 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,63 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,14 (d, 2H, CCH ₂ CHN, J=9,5 Hz); 3,94 (quint, 1H, CCH ₂ CHN, J=7,0 Hz, J=9,5 Hz); 6,87 (s, 1H, CCHN); 7,81 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH ₃)

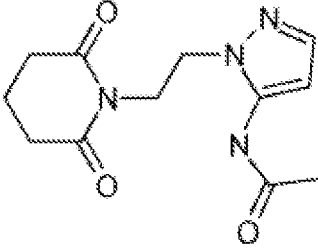
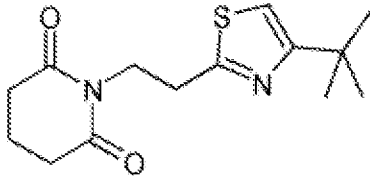
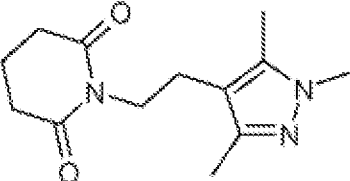
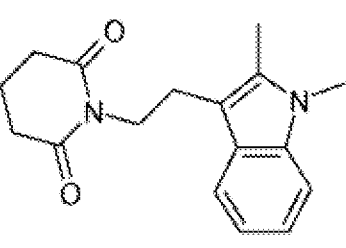
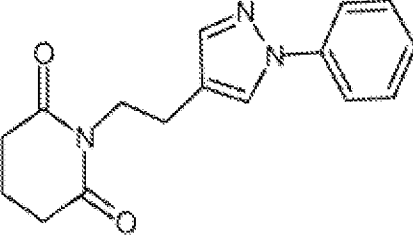
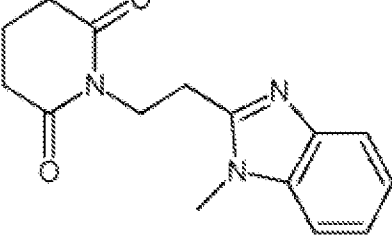
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
34*		[M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 7,95 (s, 1H, OCHC); 8,84 (s, 1H, OCHNC)
35*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, [M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,5 Hz), 2,58 (t, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,5 Hz), 2,79 (t, 2H, CH ₂ C, J=7,6 Hz), 3,87 (t, 2H, CH ₂ N, J=7,6 Hz), 7,59 (s, 1H, CHN=)
36*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, [M+H] ⁺ =210. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,83 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,5 Hz), 2,57 (t, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,5 Hz), 3,04 (t, 2H, CH ₂ C, J=7,2 Hz), 3,95 (t, 2H, CH ₂ N, J=7,2 Hz), 16,09 (s, 1H, NH)
37*		[M+H] ⁺ =242. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,51 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 7,33 (d, 1H, CCHCHC, J = 8,3 Hz); 7,58 (s, 1H, NCCHC); 8,11 (d, 1H, SCCHCHC, J=8,3 Hz)
38*		[M+H] ⁺ =259. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 7,14 (d, 1H, CHCCH ₂ CH ₂ N, J=7,5 Hz); 7,23 (dd, 1H, CHCHCH, J=7,5 Hz, J=8,2 Hz); 8,07 (d, 1H, NCCH, J = 8,2 Hz); 15,40 (bs, 1H, NH)
39*		[M+H] ⁺ =259. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,51 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,40 (s, 1H, NH); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 7,33 (d, 1H, NHCCCHCHC, J = 8,1 Hz); 7,58 (s, 1H, NCCHC); 8,31 (d, 1H, NHCCCHCHC, J=8,1 Hz)

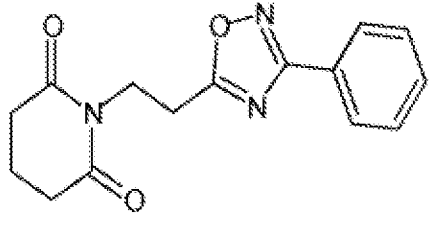
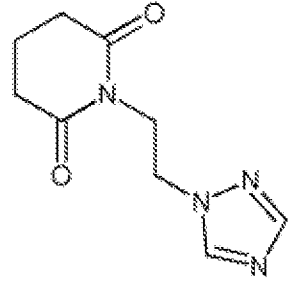
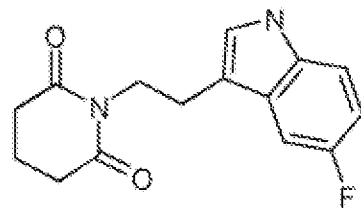
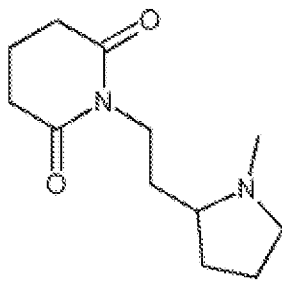
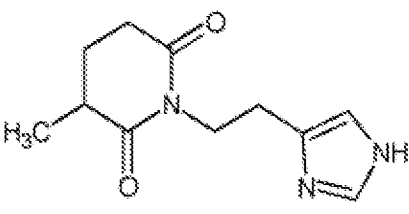
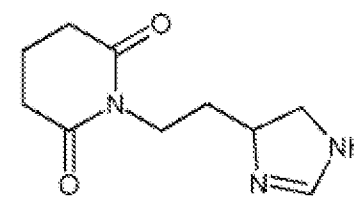
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
40*		[M+H] ⁺ =243. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 8,43 (s, 1H, NCHN); 9,31 (s, 1H, SCHN)
41*		[M+H] ⁺ =258. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=8,1 Hz); 6,88 (t, 1H, NNCHCHCH, J=6,9 Hz); 7,43 (dd, 1H, NNCHCHCH, J=6,8 Hz, J=8,9 Hz); 7,63 (s, 1H, NCHC); 7,80 (d, 1H, NNCHCH, J = 8,9 Hz); 8,71 (d, 1H, NNCHCHCH, J=6,9 Hz)
42*		[M+H] ⁺ =258. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,82 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=8,8 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=8,8 Hz); 7,15 (s, 1H, Indol-2); 7,61 (dd, 1H, Indol-5, J=5,6 Hz, J=8,1 Hz); 8,11 (d, 1H, Indol-4, J = 8,1 Hz); 8,45 (d, 1H, Indol-6, J=5,6 Hz); 12,28 (s, 1H, NH ₃)
43*		[M+H] ⁺ =258. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,13 (dd, 1H, NCHCH, J=7,0 Hz, J=6,8 Hz); 7,46 (dd, 1H, NCCHCH, J=6,8 Hz, J=9,0 Hz); 7,66 (d, 1H, NCCHCH, J = 9,0 Hz); 8,57 (d, 1H, CH ₂ CNCHCH, J=7,0 Hz)
44*		[M+H] ⁺ =252. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,09 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=11,7 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ , J=11,7 Hz); 6,35 (s, 1H, OCHCHC); 7,41 (s, 1H, OCHC); 7,53 (s, 1H, OCHCHC); 10,01 (s, 1H, OH)
45*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,07 min, [M] ⁺ =285. RMN ¹ H (D ₆ -DMSO, 400 MHz) δH, 1,79-1,88 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,57 (t, J=6,4 Hz, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,90 (t, J=8,0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ N), 3,98 (t, J=8,0 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ N), 7,46 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 8,27 (ddd, J=8,0, 2,4, 1,6 Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 8,58 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 9,13 (d, J=2,4 Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 13,88 (bs, 1H, NH(triazol)).

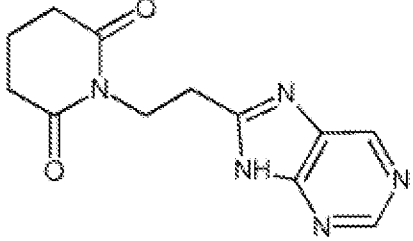
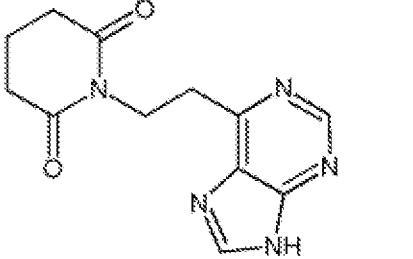
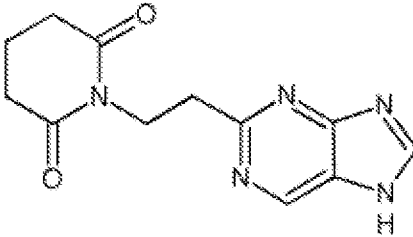
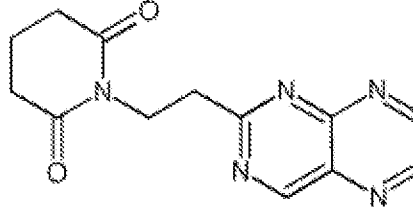
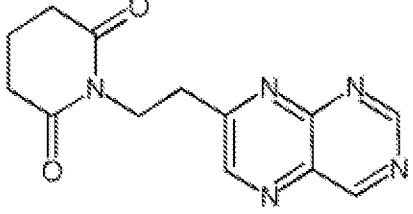
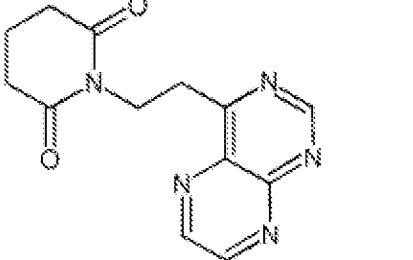
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
46*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,97 min, $[M+H]^+=265$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δH , 1,77-1,84 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 1,93 (s, CH_3), 2,54 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 3,97 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, NCH_2CH_2N), 4,04 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, NCH_2CH_2N), 6,37 (d, $J=1,6$ Hz, 1H, CH (pirazol)), 7,47 (d, $J=1,6$ Hz, 1H, CH(pirazol)), 10,20 (bs, 1H, NH)
47*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,56 min, $[M+H]^+=281$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δH , 1,25 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1,77-1,84 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 3,06 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 3,95 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 7,04 (s, 1H, CH(tiazol)).
48*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,16 min, $[M+H]^+=250$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δH , 1,74-1,82 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,03 (s, 3H, CCH_3), 2,11 (s, 3H, CCH_3), 2,38 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 3,57 (s, 3H, NCH_3), 3,59 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N).
49*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,71 min, $[M+H]^+=285$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δH , 1,71-1,79 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,34 (s, 3H, CCH_3), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,77 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 3,62 (s, 3H, NCH_3), 3,75 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 6,97 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,04 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,48 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4).
50*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,15 min, $[M+H]^+=284$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δH , 1,77-1,84 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,59 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,64 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 3,85 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 7,25 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, CH(Ph)), 7,45 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH(Ph)), 7,55 (s, 1H, CH(pirazol)), 7,77 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, CH(Ph)), 8,28 (s, 1H, CH(pirazol)).
51*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,01 min, $[M+H]^+=272$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δH , 1,78-1,86 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 3,01 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 3,74 (s, 3H, CH_3), 4,05 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 7,13 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4).

(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
52*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,24 min, $[M+H]^+=286$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ H, 1,79-1,87 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,58 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 3,16 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 4,07 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, CH_2CH_2N), 7,51-7,58 (m, 3H, CH(Ph)), 7,97 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 2H, CH(Ph)).
53*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,94 min, $[M+H]^+=209$. RMN ^1H (D_6 -DMSO, 400 MHz) δ H, 1,76-1,83 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2,53 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $CH_2CH_2CH_2$), 4,00 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, NCH_2CH_2N), 4,27 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, NCH_2CH_2N), 7,86 (s, 1H, CH(triazol)), 8,43 (s, 1H, CH(triazol)).
54*		$[M+H]^+=255$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Hz); 2,82 (t, 2H, CCH_2CH_2N , $J=8,8$ Hz); 3,89 (t, 2H, CCH_2CH_2N , $J=8,8$ Hz); 6,91 (d, 1H, Indol-6, $J=9,0$ Hz); 7,16 (s, 1H, NHCHCH); 7,22 (s, 1H, Indol-4); 7,34 (d, 1H, Indol-7, $J=9,0$ Hz); 10,75 (s, 1H, NH_3)
55*		$[M+H]^+=225$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,60 (dt, 2H, $CHCH_2CH_2NC$, $J=7,3$ Hz, $J=7,1$ Hz); 1,83 (t, 2H, $CH_3NCH_2CH_2CH_2$, $J=6,4$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Hz); 2,06 (m, 2H, $CH_2CHCH_2CH_2N$); 2,36 (s, 3H, CH_3); 2,68 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Hz); 3,06 (t, 2H, CH_3NCH_2 , $J=6,4$ Hz); 3,44 (quint, 1H, CH, $J=7,0$ Hz); 3,68 (t, 2H, $CHCH_2CH_2NC$, $J=7,1$ Hz)
56*		$[M+H]^+=222$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,03 (d, 3H, CH_3 , $J=6,7$ Hz); 1,69 (dt, 2H, $CH_2CH_2CHCH_3$, $J=8,5$ Hz, $J=7,5$ Hz); 2,12 (tq, 1H, $CNCCHCH_3$, $J=8,5$ Hz, $J=6,7$ Hz); 2,54 (t, 2H, $CH_2CH_2CHCH_3$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, CCH_2CH_2NC , $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, CCH_2CH_2NC , $J=7,0$ Hz); 6,86 (s, 1H, NHCHCH); 7,56 (s, 1H, NH); 7,61 (s, 1H, NCHNH)
57*		$[M+H]^+=210$. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,60 (dt, 2H, $NCHCH_2CH_2N$, $J=11,2$ Hz, $J=8,0$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,5$ Hz); 3,67 (d, 1H, $NCHCH_2NH$, $J=7,5$ Hz); 3,68 (t, 1H, $NCHCH_2CH_2N$, $J=8,0$ Hz); 4,05 (tt, 1H, $NCHCH_2CH_2N$, $J=7,5$ Hz, $J=11,2$ Hz); 8,31 (s, 1H, NCH); 8,73 (s, 1H, NH_3)

(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
58*		[M+H] ⁺ =260. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,2 Hz); 8,90 (s, 1H, NCHN); 9,08 (s, 1H, NCHC); 13,60 (s, 1H, NH ₃)
59*		[M+H] ⁺ =260. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 8,55 (s, 1H, NHCHN); 8,79 (s, 1H, NCHNC); 12,91 (s, 1H, NH ₃)
60*		[M+H] ⁺ =260. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,2 Hz); 8,67 (s, 1H, NHCHN); 8,95 (s, 1H, NHCCHNC); 12,55 (s, 1H, NH ₃)
61*		[M+H] ⁺ =272. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CN, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CN, J=7,2 Hz); 8,94 (s, 2H, NCHCHN); 8,95 (s, 1H, NCHCCN); 8,98 (s, 1H, NCHCHN)
62*		[M+H] ⁺ =272. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CN, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CN, J=7,0 Hz); 8,75 (s, 1H, CCHN); 8,90 (s, 1H, NCHN); 9,08 (s, 1H, NCCCHN)
63*		[M+H] ⁺ =272. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CN, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CN, J=7,0 Hz); 8,60 (s, 1H, NCNCHCH); 8,79 (s, 1H, CNCHN); 8,98 (s, 1H, NCNCHCH)

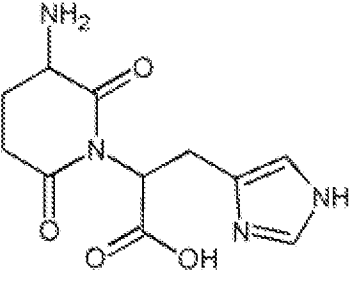
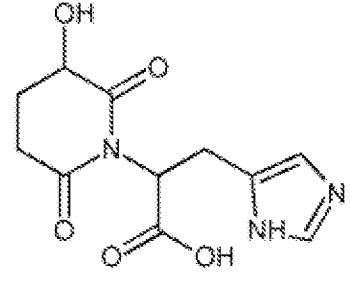
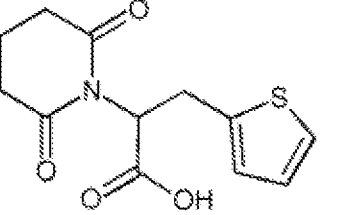
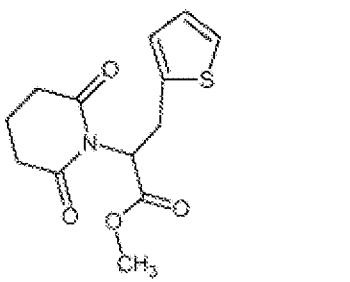
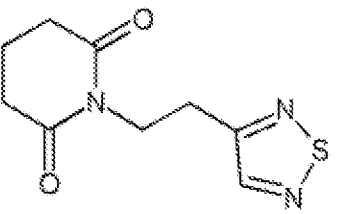
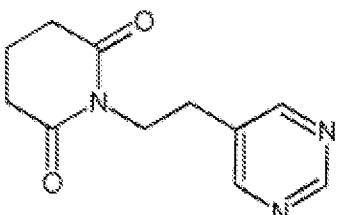
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
64*		[M+H] ⁺ =191. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=6,6 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=6,6 Hz); 7,72 (s, 1H, SCHC); 8,11 (s, 1H, NCHC)
65*		[M+H] ⁺ =223. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 2,53 (d, 4H, CCH ₂ CHNH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 3,89 (t, 1H, NCCH ₂ CHNH ₂); 3,91 (bs, 2H, NH ₂); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 6,86 (s, 1H, NHCHCH); 7,56 (bs, 1H, NH); 7,61 (s, 1H, NCHNH)
66*		[M+H] ⁺ =251. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,53 (s, 5H, CHCHCH ₂ CH ₂ N); 1,54 (q, 4H, NCH ₂ CH ₂ CH, J=8,3 Hz); 1,77 (td, 2H, CHCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz, J=6,0 Hz); 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,04 (m, 1H, CH ₂ CHCH ₂ CH ₂ N); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,76 (d, 2H, NCH ₂ CHCH ₂ CH ₂ N, J=8,2 Hz); 2,97 (t, 4H, NCH ₂ CH ₂ CHCH, J=8,3 Hz); 3,68 (t, 2H, CH ₂ CHCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz)
67*		[M+H] ⁺ =223. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,70 (dt, 2H, CH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=12,0 Hz, J=12,5 Hz); 2,48 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CHNH ₂ , J=12,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 3,97 (s, 2H, NH ₂); 5,98 (t, 1H, CNCCHNH ₂ , J=12,0 Hz); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH ₃)
68*		[M+H] ⁺ =279. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,01 (s, 6H, CH ₃); 2,52 (s, 4H, CH ₂ CCH ₂); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 4,15 (t, 1H, CCH ₂ CHNC, J=7,0 Hz); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)
69*		[M+H] ⁺ =279. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 0,85 (s, 3H, CH ₃); 1,19 (s, 3H, CH ₃); 1,69 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CCH ₃ , J=7,5 Hz); 2,48 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CCH ₃ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 4,15 (t, 1H, CCH ₂ CHNC, J=7,0 Hz); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)

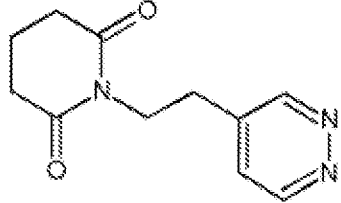
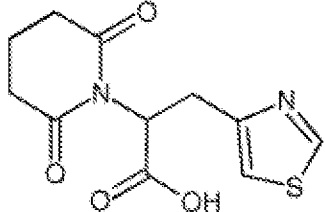
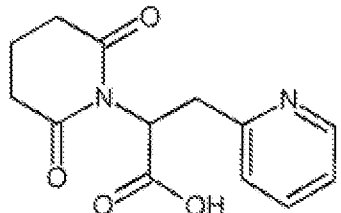
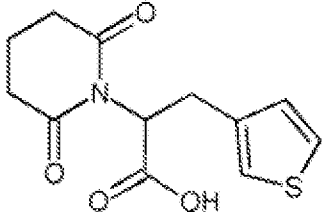
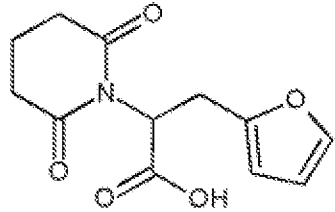
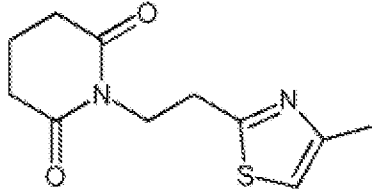
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
70*		[M+H] ⁺ =266. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,03 (d, 3H, CH ₃ , J=6,7 Hz); 1,69 (dt, 2H, CH ₂ CH ₂ CHCH ₃ , J=8,5 Hz, J=7,5 Hz); 2,12 (tq, 1H, CCHCH ₃ , J=8,5 Hz, J=6,7 Hz); 2,54 (t, 2H, CH ₂ CNCHC, J=7,5 Hz); 2,56 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=12,1 Hz); 4,16 (t, 1H, CH ₂ CNCHC, J=12,1 Hz); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)
71*		[M+H] ⁺ =266. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 0,86 (d, 3H, CH ₃ , J=6,2 Hz); 1,90 (m, 1H, NCCH ₂ CHCH ₃); 2,52 (d, 4H, CH ₂ CHCH ₂ , J=7,5 Hz); 2,56 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=12,1 Hz); 4,16 (t, 1H, CNCHCOH, J = 12,1 Hz); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)
72*		[M+H] ⁺ =252. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (s, 2H, CCH ₂ CH ₂ N); 3,93 (s, 2H, CCH ₂ CH ₂ N); 8,03 (s, 1H, CH); 8,50 (s, 1H, NH); 11,18 (bs, 1H, OH)
73*		[M+H] ⁺ =222. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,47 (s, 3H, CH ₃); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 6,45 (s, 1H, CH); 11,70 (s, 1H, NH ₃)
74*		[M+H] ⁺ =284. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ NC, J=7,0 Hz); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,60 (dd, 2H, m-Ph, J=7,8 Hz, J=7,4 Hz); 7,62 (d, 1H, p-Ph, J=7,4 Hz); 8,31 (d, 2H, o-Ph, J = 7,8 Hz); 11,45 (s, 1H, NH)

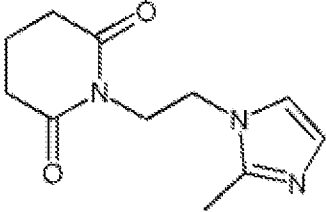
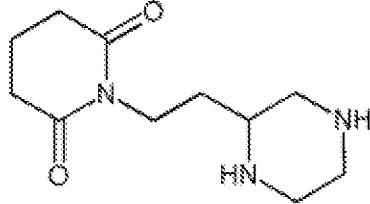
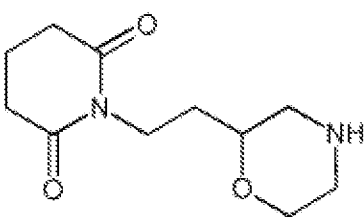
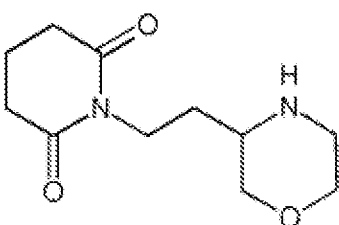
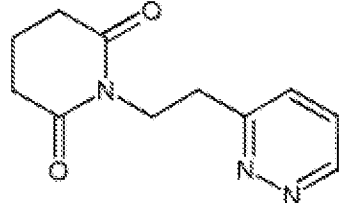
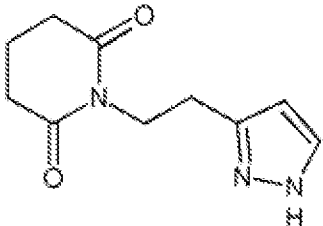
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
75*		[M+H] ⁺ =267. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,70 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CHNH ₂); 2,48 (t, 2H, CH ₂ CNCHC, J=12,5 Hz); 2,56 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=12,1 Hz); 3,97 (s, 2H, NH ₂); 4,16 (t, 1H, CH ₂ CNCHC, J=12,1 Hz); 5,98 (t, 1H, CNCCNH ₂ , J=12,0 Hz); 6,79 (s, 1H, NHCHCH); 7,56 (s, 1H, NH); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 10,01 (s, 1H, OH)
76*		[M+H] ⁺ =268. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,67 (t, 2H, CH ₂ CH ₂ CHOH, J=8,4 Hz); 2,48 (t, 2H, CH ₂ CNCHC, J=12,5 Hz); 2,56 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=12,1 Hz); 4,16 (t, 1H, CH ₂ CNCHC, J=12,1 Hz); 4,60 (t, 1H, CNCCOH, J=8,4 Hz); 5,38 (s, 1H, OH); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, COOH)
77*		[M+H] ⁺ =234. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,03 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=10,5 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ , J=10,5 Hz); 6,84 (d, 1H, SCCH, J=3,4 Hz); 6,97 (dd, 1H, SCHCH, J=5,0 Hz); 7,39 (d, 1H, SCHCH, J=5,0 Hz); 10,01 (bs, 1H, OH)
78*		[M+H] ⁺ =248. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,03 (d, 2H, SCCH ₂ CHC, J=10,5 Hz); 3,67 (s, 3H, CH ₃); 4,16 (t, 1H, NCHCOCH ₃ , J=10,5 Hz); 6,84 (d, 1H, SCCH, J=3,4 Hz); 6,97 (dd, 1H, SCHCH, J=5,0 Hz, J=3,4 Hz); 7,39 (d, 1H, SCH, J=5,0 Hz)
79*		[M+H] ⁺ =192. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 7,76 (s, 1H, CH)
80*		[M+H] ⁺ =220. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=6,6 Hz); 3,89 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=6,6 Hz); 8,32 (s, 2H, CH ₂ CCH); 8,97 (s, 1H, NCHN)

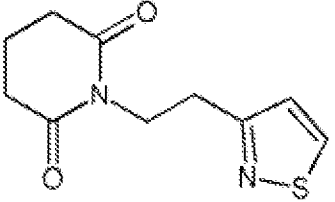
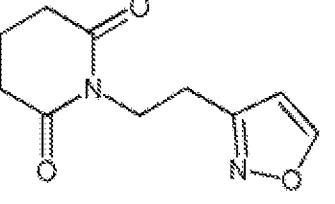
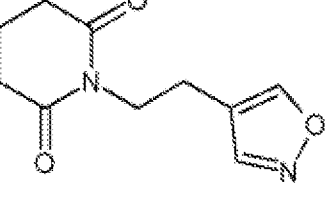
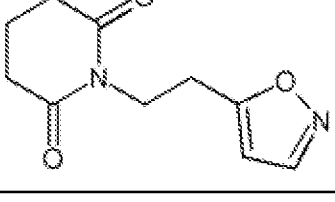
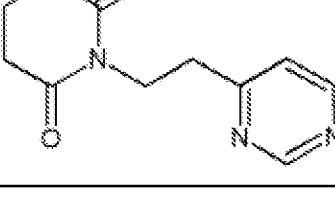
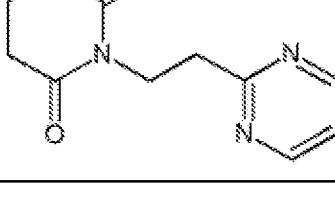
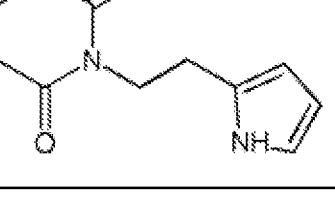
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
81*		[M+H] ⁺ =220. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , CCH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, CNCH ₂ CH ₂ C, J=8,1 Hz); 3,89 (t, 2H, CNCH ₂ CH ₂ C, J=8,1 Hz); 7,38 (d, 1H, CCHCHN, J=5,0 Hz); 9,20 (d, 1H, CCHCHN, J=5,0 Hz); 9,28 (s, 1H, CCHN)
82*		[M+H] ⁺ =235. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,74 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=12,1 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ C, J=12,1 Hz); 7,22 (s, 1H, SCHC); 8,98 (s, 1H, SCHN); 10,01 (bs, 1H, OH)
83*		[M+H] ⁺ =263. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,74 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=12,1 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCOOH, J=12,1 Hz); 7,23 (dd, 1H, NCHCHCH, J=4,7 Hz, J=7,5 Hz); 7,29 (d, 1H, NCCH, J = 7,8 Hz); 7,66 (dd, 1H, NCHCHCH, J=7,5 Hz, J=7,8 Hz); 8,62 (d, 1H, NCHCHCH, J=4,7 Hz); 10,01 (bs, 1H, OH)
84*		[M+H] ⁺ =234. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,09 (d, 2H, CCH ₂ CHCOH, J=11,7 Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH ₂ C, J=11,7 Hz); 7,12 (d, 1H, SCHCH, J=4,8 Hz); 7,40 (d, 1H, SCHCH, J=4,8 Hz); 7,46 (s, 1H, SCHC); 10,01 (bs, 1H, OH)
85*		[M+H] ⁺ =252. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,99 (d, 2H, CCH ₂ CHCOOH, J=10,5 Hz); 4,16 (t, 1H, CNCHCH ₂ , J=10,5 Hz); 6,37 (d, 2H, OCHCHCH, J=3,0 Hz); 7,39 (s, 1H, OCH); 10,01 (bs, 1H, OH)
86*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,01 min, [M] ⁺ =238. RMN ¹ H (D ₆ -DMSO, 400 MHz) δH, 1,79-1,86 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,30 (s, 3H, CH ₃), 2,57 (t, J=6,4 Hz, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,04 (t, J=7,5 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ N), 3,94 (t, J=7,5 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ N), 7,06 (s, 1H, CH(thiazol)).

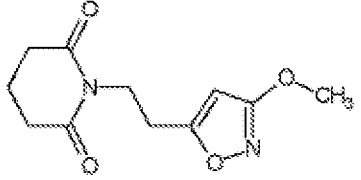
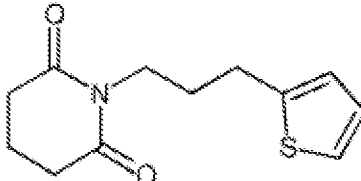
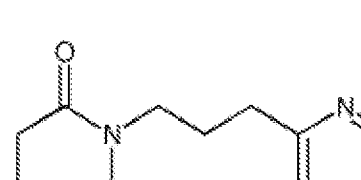
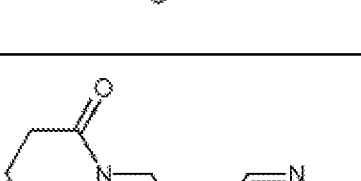
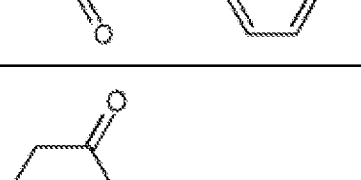
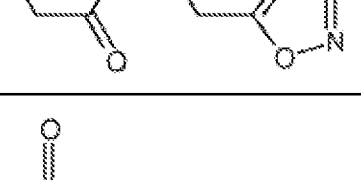
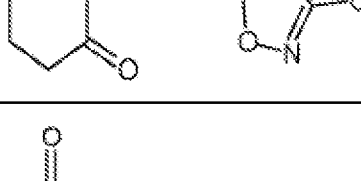
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
87*		[M+H] ⁺ =222. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,46 (s, 3H, CH ₃); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 4,08 (t, 2H, CNCH ₂ CH ₂ N, J=5,8 Hz); 4,50 (t, 2H, CNCH ₂ CH ₂ N, J=5,8 Hz); 7,26 (s, 1H, CHNCH ₂ CH ₂ N); 7,49 (s, 1H, CHNCCH ₃)
88*		[M+H] ⁺ =226. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,60 (dt, 2H, CHCH ₂ CH ₂ NC, J=9,2 Hz, J=7,1 Hz); 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,10 (bs, 1H, NHCHCH ₂ CH ₂ N); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,27 (t, 4H, NHCH ₂ CH ₂ NH, J=7,5 Hz); 3,35 (d, 2H, NHCH ₂ CH, J=9,9 Hz); 3,56 (m, 1H, CH); 3,68 (t, 2H, CHCH ₂ CH ₂ N, J=7,1 Hz); 4,07 (bs, 1H, NHCH ₂ CH ₂ NH)
89*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 1,01 min, [M] ⁺ =227. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,60 (m, 2H, morfo), 1,80 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,6 Hz), 2,60 (t, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,6 Hz), 2,70 (m, 1H, morfo), 2,90 (m, 1H, morfo), 3,15 (m, 2H, CH ₂ CH), 3,65 (m, 3H, morfo+CH ₂ N), 3,80 (m, 1H, morfo), 3,85 (d, 1H, morfo, J=12,2 Hz), 9,45 (s, 3H, NH+HCl)
90*		CL/EM: un pico individual a un tiempo de retención de 0,21 min, [M+H] ⁺ =227. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,64 (m, 1H, morfo), 1,75 (m, 1H, morph), 1,84 (quint, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,6 Hz), 2,61 (t, 4H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO, J=6,6 Hz), 3,02 (m, 1H, morfo), 3,16 (m, 2H, CH ₂ CH), 3,47 (m, 1H, morfo), 3,68 (m, 3H, morfo +CH ₂ N), 3,86 (d, 1H, morfo, J=12,2 Hz), 3,99 (d, 1H, morfo, J=12,2 Hz), 9,45 (s, 3H, NH+HCl)
91*		[M+H] ⁺ =220. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 7,35 (d, 1H, NCCH, J=8,0 Hz); 7,77 (dd, 1H, NCHCHCH, J=5,1 Hz, J=8,0 Hz); 9,18 (d, 1H, NCHCHCH, J=5,1 Hz)
92*		[M+H] ⁺ =208,11 RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 5,90 (s, 1H, NCCH); 7,30 (s, 1H, NNHCH); 12,06 (bs, 1H, NH)

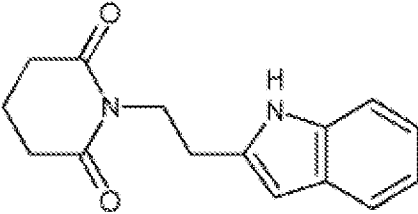
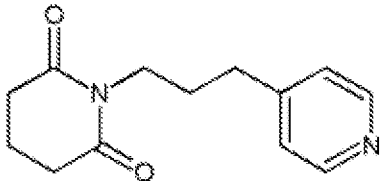
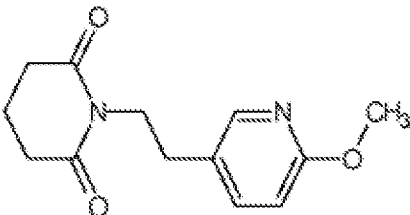
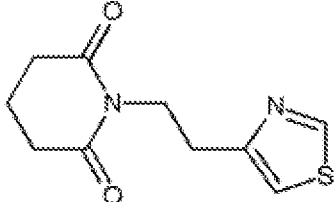
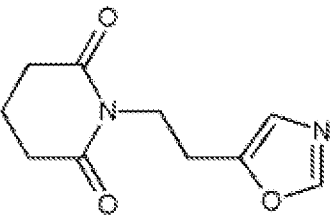
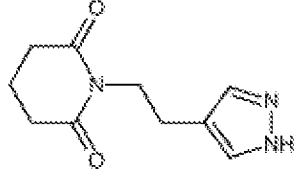
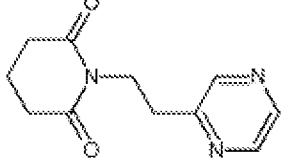
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
93*		[M+H] ⁺ =191. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 6,91 (d, 1H, NCCH, J = 4,6 Hz); 7,72 (d, 1H, NSCH, J=4,6 Hz)
94*		[M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 6,80 (s, 1H, NCCH); 7,10 (s, 1H, NOCH)
95*		[M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,7 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,7 Hz); 8,38 (s, 1H, NCHC); 9,10 (s, 1H, NOCH)
96*		[M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 6,29 (s, 1H, NOCCH); 8,39 (s, 1H, ONCH)
97*		[M+H] ⁺ =220. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 6,42 (d, 1H, CCHCHN, J=5,1 Hz); 8,73 (d, 1H, CCHCHN, J=5,1 Hz); 9,03 (s, 1H, NCHN)
98*		[M+H] ⁺ =220. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,2 Hz); 7,30 (d, 1H, CHCHCH, J=5,2 Hz); 8,70 (d, 2H, CHCHCH, J=5,2 Hz)
99*		[M+H] ⁺ =207. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 5,91 (d, 1H, CCHCHCH, J=4,0 Hz); 6,07 (d, 1H, CCH, J=4,0 Hz); 6,56 (s, 1H, NHCH); 11,21 (bs, 1H, NH)

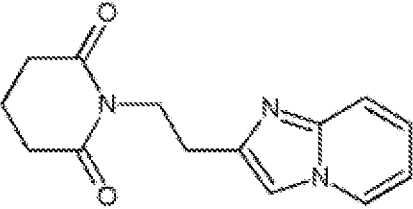
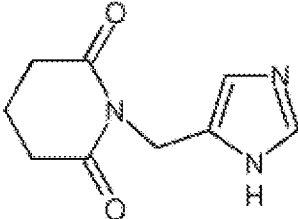
(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
100*		[M+H] ⁺ =239. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 4,02 (s, 3H, CH ₃); 7,02 (s, 1H, CH)
101*		[M+H] ⁺ =204. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,00 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=7,4 Hz, J=6,0 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=7,4 Hz); 3,68 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=6,0 Hz); 6,91 (d, 1H, SCCH, J=3,4 Hz); 6,96 (dd, 1H, CHCHCH, J=5,0 Hz, J=3,4 Hz); 7,36 (d, 1H, SCH, J=5,0 Hz)
102*		[M+H] ⁺ =233. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,00 (tt, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=6,0 Hz, J=7,0 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,77 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 3,68 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=6,0 Hz); 7,23 (dd, 1H, CNCHCH, J=4,7 Hz, J=7,5 Hz); 7,29 (d, 1H, CCH, J=7,8 Hz); 7,66 (dd, 1H, CCHCHCH, J=7,5 Hz, J=7,8 Hz); 8,62 (d, 1H, NCHCHCH, J=4,7 Hz)
103*		[M+H] ⁺ =253. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=8,1 Hz); 3,89 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=8,1 Hz); 7,39 (d, 1H, NCHCCH, J=8,2 Hz); 7,57 (d, 1H, NCCH, J=8,2 Hz); 8,32 (s, 1H, CCHN)
104*		[M+H] ⁺ =243. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 7,02 (s, 1H, CH)
105*		[M+H] ⁺ =253. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,00 (m, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=7,4 Hz); 3,68 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=6,0 Hz); 4,02 (s, 3H, CH ₃); 7,02 (s, 1H, CH)
106*		[M+H] ⁺ =257. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,00 (m, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=7,4 Hz); 3,68 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ N, J=6,0 Hz); 7,02 (s, 1H, CH)

(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
107*		[M+H] ⁺ =257. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 6,40 (s, 1H, Indol-3); 7,26 (d, 1H, Indol-7, J=7,9 Hz); 7,39 (m, 2H, Indol-4, Indol-6); 7,52 (dd, 1H, Indol-5, J=7,4 Hz, J=7,9 Hz); 10,80 (s, 1H, NH ₃)
108*		[M+H] ⁺ =233. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 2,00 (tt, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=6,0 Hz, J=7,8 Hz); 2,38 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,8 Hz); 2,68 (t, 4H, CCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=7,5 Hz); 3,68 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ C, J=6,0 Hz); 7,49 (d, 2H, CCHCHN, J=5,5 Hz); 8,64 (d, 2H, CCHCHN, J=5,5 Hz)
109*		[M+H] ⁺ =249. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=8,1 Hz); 3,89 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=8,1 Hz); 3,94 (s, 3H, CH ₃); 6,82 (d, 1H, CCHCHCN, J=9,2 Hz); 7,39 (d, 1H, CCHCHCN, J=9,2 Hz); 8,32 (s, 1H, CCHN)
110*		[M+H] ⁺ =191. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 7,22 (s, 1H, SCHC); 8,98 (s, 1H, SCHN)
111*		[M+H] ⁺ =209. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,94 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,2 Hz); 7,76 (s, 1H, NCHC); 8,84 (s, 1H, CHOC)
112*		[M+H] ⁺ =208. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,95 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=6,6 Hz); 3,89 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=6,6 Hz); 7,63 (s, 2H, NCHC); 12,61 (bs, 1H, NH)
113*		[M+H] ⁺ =220. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, NCH ₂ CH ₂ C, J=7,0 Hz); 7,91 (s, 1H, CNCHCHN); 8,71 (s, 1H, CNCHCHN); 8,75 (s, 1H, CCHN)

(Continuación)

Nº de un compuesto	Fórmula estructural	Constantes
114*		[M+H] ⁺ =258. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,68 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 3,20 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 3,93 (t, 2H, CCH ₂ CH ₂ N, J=7,0 Hz); 6,78 (dd, 1H, CCHNCHCH, J=6,8 Hz, J=7,0 Hz); 7,18 (dd, 1H, CCHNCHCHCH, J=9,0 Hz, J=6,8 Hz); 7,43 (d, 1H, CNCCH, J=9,0 Hz); 7,68 (s, 1H, CCHN); 8,43 (d, 1H, CCNCH, J=7,0 Hz)
115*		[M+H] ⁺ =194. RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆ , δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 2,65 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J=7,5 Hz); 5,36 (s, 2H, CCH ₂ N); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,79 (s, 1H, NCHNH); 8,50 (s, 1H, NH ₃)
* Compuesto de referencia.		

Ejemplo 10

Evaluación de la eficacia de compuestos en un modelo de rata con rinosinusitis aguda

[0092] Se realizaron estudios morfológicos de preparaciones histológicas con un microscopio óptico de luz Leica DMLS (Leica Microsystems, Alemania). La evaluación micromorfométrica se realizó utilizando un micrómetro ocular en un microscopio Leica DMLB.

[0093] La rinosinusitis aguda se indujo mediante la administración intranasal de 20 µl de solución de formalina al 7,5% (acuosa solución que comprende 40% formaldehído, 8% alcohol metílico y 52% agua) a cada conducto nasal de ratas.

[0094] La administración de formalina a pasajes nasales de rata conduce a la diseminación de la inflamación a los tejidos adyacentes, dando como resultado un patrón clínico similar a los síntomas de la rinosinusitis en un ser humano.

[0095] Después de un período de aclimatación, se formaron los siguientes grupos:

- a los animales intactos se les administró por vía intragástrica una solución salina en una cantidad de 0,2 ml, no se realizó la inducción de rinosinusitis aguda;
- un grupo de control estaba formado por animales a los que se les administró por vía intragástrica una solución salina en una cantidad de 0,2 ml durante 7 días después de la inducción de rinosinusitis aguda;
- animales a los que se les administró dexametasona por vía intramuscular a una dosis de 0,33 mg/kg durante 7 días después de la inducción de la enfermedad aguda rinosinusitis; y
- a los animales se les administraron los compuestos ensayados a una dosis de 27 mg/kg durante 7 días después de la inducción de la rinosinusitis aguda.

[0096] La observación clínica de cada animal se realizó todos los días al menos dos veces al día.

[0097] En el experimento con ratas Wistar, la inducción de rinosinusitis aguda mediante la administración de la solución de formalina al 7,5% para las fosas nasales causó en el grupo de control de animales cambios patológicos pronunciados que caracterizan el desarrollo de un proceso de inflamación aguda en la mucosa nasal. La patología causada se caracterizó por congestión, hiperplasia, necrosis focal de la mucosa del meato nasal, aumento del número de células caliciformes, infiltración pronunciada de células mononucleares y leucocitos e hiperproducción de moco por parte de las glándulas submucosas.

[0098] Las membranas mucosas y submucosas de ambos conductos nasales (regiones respiratoria y olfativa) de los animales de experimentación se sometieron a un análisis morfológico para evaluar una actividad específica de los compuestos.

[0099] Una vez finalizada la fase clínica del experimento, el material derivado de los animales (nariz, triángulo nasolabial) se diseccionó y se fijó en una solución de formalina al 10 % durante 24 horas y luego se descalcificó en una solución De Castro al 12 %, luego el material fue sometido a un tratamiento estándar en alcoholes con concentraciones progresivamente crecientes (70-95 %), xileno y parafina para producir preparaciones histológicas con un espesor de secciones seriadas de parafina de 3-5 μm . Para el examen microscópico, las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina. La detección de mukopolisacáridos ácidos, cuya producción aumenta en caso de inflamación, se realizó mediante tinción histoquímica de la preparación con azul alcian (pH 2,5). La comparación y evaluación histológica de los cambios se realizó versus el grupo de ratas intactas.

[0100] Después del sacrificio, se estudió en cada animal la apariencia macroscópica de la inflamación en los conductos nasales. Los estudios histológicos, histoquímicos y morfológicos de ratas tuvieron como objetivo evaluar las siguientes características de las fosas nasales: congestión de la mucosa; hiperplasia y necrosis del epitelio nasal, el número de células caliciformes dentro de 1 mm de la membrana mucosa del tabique nasal y el carácter de la inflamación.

[0101] En este estudio, la eficacia del sistema mucociliar se evaluó mediante el número de células caliciformes y, como consecuencia, los cambios microscópicos en la membrana mucosa de los conductos nasales.

[0102] El número de células caliciformes dentro de 1 mm de la membrana mucosa del tabique nasal Tabla 2

Tabla 2

Número de células caliciformes dentro de 1 mm de la membrana mucosa del tabique nasal en ratas, $M \pm m$ (datos de varios experimentos)		
Grupo	N	El nº de células caliciformes
Intacto	58	24,4 $\pm$ 0,7
Control	58	43,3 $\pm$ 0,6
Dexametasona	6	34,8 $\pm$ 2,1*
Compuesto 1	18	31,2 $\pm$ 1,2*
Compuesto 3**	12	35,8 $\pm$ 0,9*
Compuesto 6**	6	36,5 $\pm$ 0,8*
Compuesto 8**	6	34,5 $\pm$ 0,8*
Compuesto 124**	12	37,6 $\pm$ 11,4*
n es el número de animales, * - $p < 0,05$ frente al control n es el número de animales, ** compuesto de referencia.		

Tabla 3

Característica macroscópica de los cambios en la membrana mucosa de las fosas nasales en ratas de diferentes grupos (datos de varios experimentos)			
Grupo	n	Sin cambios	Catarro muculento o mucopurulento
Intacto	58	58	0
Control	58	0	58
Dexametasona	6	3	3
Compuesto 1	18	5	13
Compuesto 3*	12	5	7
Compuesto 6*	6	2	4
Compuesto 7*	18	5	13
Compuesto 8*	6	3	3
Compuesto 124*	12	4	8
Compuesto 20*	8	4	4
Compuesto 2*	8	5	3
Compuesto 28*	8	4	4
Compuesto 76*	8	2	6
Compuesto 56*	8	5	3
Compuesto 65*	8	4	4
Compuesto 75*	8	3	5
Compuesto 70*	8	4	4
Compuesto 21*	8	3	5
Compuesto 27*	8	4	4
Compuesto 32*	8	3	5
Compuesto 33*	8	3	5
Compuesto 44*	8	4	4
n es el número de animales, * compuesto de referencia.			

[0103] Como puede verse en las tablas 2 y 3, los compuestos mantienen eficazmente la eficacia del sistema mucociliar y muestran eficacia terapéutica en el modelo de rinosinusitis. La acción farmacológica de los compuestos estudiados se expresó en una regeneración más pronunciada del epitelio, una reducción del número de células caliciformes y una hipersecreción de moco.

Ejemplo 11

Actividad antiviral de compuestos contra el virus Coxsackie *in vivo*.

[0104] El estudio utilizó la cepa HCXV A2 dependiente de tripsina previamente adaptada y que causaba la muerte de ratones por infección por el virus Coxsackie.

[0105] El experimento se llevó a cabo utilizando ratones blancos que pesaban entre 6 y 7 g. Los animales fueron infectados por vía intramuscular con una dosis de 0,1 ml/ratón. La dosis infecciosa utilizada en el experimento fue 10DL₅₀ causando letalidad en ratones.

[0106] La capacidad de los compuestos para proporcionar un efecto terapéutico se evaluó mediante la tasa de mortalidad en ratones infectados con el virus HCXV A2 en el grupo de control, en relación con el grupo de ratones no tratados.

[0107] Los compuestos y el placebo estudiados se administraron por vía oral según el esquema de tratamiento. El placebo administrado a ratones consistió en una solución salina. Los animales intactos que sirvieron de control negativo se mantuvieron en las mismas condiciones que los animales de experimentación, en habitaciones separadas.

[0108] Los animales utilizados en el experimento se dividieron en grupos de 14-15 animales. Los compuestos se administraron a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal. Los compuestos estudiados se administraron por vía oral una vez al día durante 7 días (la primera administración se realizó a las 24 horas después de la infección). Los animales fueron monitoreados durante 15 días, durante los cuales se pesaron los animales todos los días y se registró la tasa de mortalidad.

[0109] la infección por el virus HCXV A2, no se registraron casos mortales no específicos en el grupo de control de animales intactos.

[0110] Los compuestos tuvieron un efecto protector contra la infección experimental por el virus Coxsackie al disminuir la tasa de mortalidad entre los animales y aumentar su esperanza de vida promedio. Los datos de algunos compuestos particulares se representan en la tabla (Tabla 4).

5 [0111] La actividad antiviral descrita de los compuestos probados demuestra que estos compuestos químicos pueden usarse como medicamentos eficaces en la infección por enterovirus HCXV.

Tabla 4

Eficiencia de los compuestos contra la infección por el virus Coxsackie A2 en el modelo de ratón.						
Compuestos probados	Dosis de compuestos probados y preparación de referencia mg/kg	Nº total de animales en un grupo.	Tasa de mortalidad total, %	Esperanza de vida media (días)		Índice de protección (%)
				Relativo	Vs. control	
Compuesto 12*	30	15	40,0	24,9	+14,2	45
Compuesto 13*	30	15	46,7	19,0	+8,3	36
Compuesto 14*	30	15	50,0	21,4	+10,4	36
Compuesto 23*	30	15	50,0	23,8	+13,1	36
Compuesto 30*	30	15	60,0	13,1	+2,4	18
Compuesto 35*	30	15	53,3	16,6	+5,9	27
Compuesto 36*	30	15	53,3	16,7	+6,0	27
Compuesto 89*	30	15	53,3	17,7	+7,0	27
control de virus		15	73,3	10,7		
Compuesto 90*	30	14	35,7	25,9	+15,1	50
Compuesto 67*	30	14	35,7	27,0	+16,2	50
Control de virus		14	71,4	10,8		
Compuesto 75*	30	14	35,7	27,3	+14,3	50
Compuesto 29*	30	14	35,7	26,7	+13,7	50
Compuesto 2*	30	14	42,9	22,4	+9,5	40
control de virus		14	71,4	13,0		
Compuesto 32*	30	14	42,9	22,2	+10,0	33
Compuesto 44*	30	14	28,6	32,3	+20,1	55
Compuesto 71*	30	14	35,7	28,6	+16,4	44
Control de virus		14	64,3	12,2		
* Compuesto de referencia.						

Ejemplo 12

Acción antiviral de los compuestos contra el virus RS adaptado al ratón

[0112] Se determinó la eficacia antiviral de compuestos químicos contra RSV en un modelo experimental de ratón *in vivo* para el virus humano hRSV que se había adaptado previamente al crecimiento en pulmones de ratón. Los animales se infectaron con el virus a una dosis de 0,5 logTCID₅₀ por vía intranasal bajo anestesia breve con éter en un volumen de 0,05 ml/ratón. Los compuestos probados se administraron por vía oral una vez al día durante 5 días según el esquema de tratamiento a una dosis de 30 mg/kg. La primera administración se realizó a las 24 horas después de la infección. El placebo administrado a ratones consistió en una solución salina. Los animales intactos que sirvieron de control negativo se mantuvieron en las mismas condiciones que los animales de experimentación, en habitaciones separadas. Los grupos experimentales estaban compuestos por 12 animales. Se utilizó ribavirina a una dosis de 40 mg/kg como preparación de referencia.

[0113] La actividad antiviral de los compuestos probados se determinó por la eficacia para la prevención de una pérdida de peso y por la supresión de la reproducción de hRSV en los pulmones de ratón midiendo un título viral en los grupos experimentales versus el grupo de control en días 5 y 7 después de la infección.

[0114] Los resultados de medir el peso de los animales para algunos compuestos particulares se representan en la tabla 5. El grupo de control del virus tuvo una pérdida de peso estadísticamente significativa en los ratones, en comparación con los animales intactos. La actividad antiviral de los compuestos fue evidente en un aumento de peso corporal de los ratones, en comparación con los animales de control.

Tabla 5

Peso corporal promedio de los ratones los días 5 y 7 después de la infección.		
Preparación	Peso corporal de los ratones los días 5 y 7 después de la infección con hRSV (M6SD), n=6	
	Día 5	Día 7
Compuesto 1	16,43±0,14#	17,98±0,26#
Compuesto 117*	16,07±0,12#	16,48±0,28 #
Compuesto 3*	16,65±0,28#	17,32±0,25#
Compuesto 120*	16,12±0,27#	17,22±0,20 #
Compuesto 4*	16,77±0,20	17,08±0,32#
Compuesto 5*	16,02±0,16#	17,78±0,26#
Compuesto 121*	16,35±0,20#	17,38±0,29#
Compuesto 122*	16,93±0,32	16,37±0,21#
Compuesto 123*	15,87±0,20#	17,55±0,53
Compuesto 124*	16,43±0,26#	16,37±0,43#
Compuesto 6*	16,47±0,26#	17,02±0,29#
Compuesto 7*	17,17±0,26#	18,53±0,55
Compuesto 8*	15,18±0,18	17,13±0,27#
Compuesto 9*	15,75±0,33	16,18±0,29#
Compuesto 10*	16,18±0,29#	16,53±0,20#
Ribavirina	16,20±0,24#	17,23±0,22#
Control de virus	15,45±0,25	15,32±0,31
Intacto	17,30±0,19#	18,00±0,24#

- diferencias estadísticamente significativas frente a los animales de control (criterio t, p<0,05);
* compuesto de referencia.

[0115] Además, la acción terapéutica de los compuestos se evaluó por su capacidad para suprimir la reproducción del virus hRSV en los pulmones del ratón los días 5 y 7 después de la infección. Se determinó un título viral mediante la titulación de una suspensión de pulmones al 10 % en cultivo de células Hep-2. El resultado se registró 2 días después de la incubación a 37 °C mediante TCID. Los resultados de la determinación de la actividad infecciosa del hRSV en suspensiones de pulmón de ratón en cultivo de células Hep-2 después de la administración de los compuestos ensayados y la preparación de referencia se dan en la Tabla 6. La administración de los compuestos a los animales condujo a una reducción en la actividad infecciosa del hRSV.

[0116] El estudio de la actividad antiviral de los compuestos en un modelo de infección por hRSV en ratones mostró que los compuestos impedían la pérdida de peso y reducían la reproducción del virus en los pulmones de los animales.

Tabla 6

Supresión de la reproducción del virus hRSV en pulmones de ratón				
Preparación	Día 5		Día 7	
	Ig	ΔIg	Ig	ΔIg
Compuesto 1	2,88±0,59	1,73±0,59	1,46±0,17	2,34±0,17
Compuesto 117**	3,00±0,41	1,60±0,41	1,46±0,24	2,22±0,34
Compuesto 3**	3,04±0,42	1,56±0,42	1,46±0,17	2,18±0,28
Compuesto 120**	3,04±0,47	1,56±0,47	1,50±0,25	2,05±0,25
Compuesto 4**	2,58±0,51	2,02±0,51	1,38±0,24	2,58±0,53
Compuesto 5**	2,17±0,37	2,43±0,37	0,88±0,31	2,93±0,31
Compuesto 121**	3,08±0,47	1,52±0,47	1,50±0,14	2,09±0,22
Compuesto 122**	3,04±0,44	1,56±0,44	1,75±0,41	1,88±0,47
Compuesto 123**	2,50±0,43	2,10±0,43	1,33±0,19	2,62±0,50
Compuesto 124**	2,46±0,22	2,14±0,22	0,83±0,37	2,97±0,37
Ribavirina	2,1±0,12	2,4±0,12	1,15±0,12	2,4±0,12
Control de virus	4,60±0,30		3,8±0,29	

- diferencias estadísticamente significativas vs. los animales control (criterio t, p<0,05);
** compuesto de referencia.

Ejemplo 13

Acción antiviral de los compuestos contra el virus RS en un modelo de ratón con sistema inmunológico debilitado.

[0117] Se evaluó la actividad antiviral de los compuestos químicos contra el virus respiratorio sincitial humano (cepa A2, ATCC VR-1540 con un título infeccioso de 5×10^6 TCID₅₀/ml) en un modelo de neumonía viral en ratones Balb/c. El virus se inoculó a los animales por vía intranasal en un volumen de 50 µl bajo anestesia breve con éter. Para suprimir una respuesta inmune al virus RS, a los animales se les administró ciclofosfano por vía abdominal en una dosis de 100 mg/kg 5 días antes de la infección. Los compuestos probados se administraron según el esquema de tratamiento una vez al día a una dosis de 30 mg/kg durante 5 días, comenzando 24 horas después de la infección. La actividad de los compuestos se evaluó mediante una reducción del edema de los pulmones infectados con el virus respiratorio sincitial en comparación con el control, el día 5 después de la infección.

[0118] Los resultados representados en la Tabla 7 para algunos compuestos particulares muestran que la infección de los animales con el virus condujo a la formación de edema pulmonar severo (puntuación de 3,15-2,05 de 4 posible). Los compuestos utilizados tuvieron un efecto normalizador sobre la estructura del tejido pulmonar.

Tabla 7

El grado de edema en la neumonía viral RS en ratones Balb/c el día 5 después de la infección en las condiciones de administración de los compuestos probados y la preparación de referencia (M ± DE, n=5)		
Compuestos probados y preparación de referencia	Dosis, mg/kg	Grado de edema pulmonar el día 5 después de la infección, puntuación
Control de virus	- 30	3,15±0,22
Compuesto 3**	- 30	1,610,89*
Compuesto 1	30	1,310,27
Ribavirina	50	1,75±0,59*
Control de virus	-	2,7060,25
Compuesto 5**	30	1,10±0,19*
Compuesto 6**	30	0,90±0,22*
Compuesto 4**	30	1,9510,31
Compuesto 9**	30	1,00±0,17*
Ribavirina	50	1,0010,17*
Control de virus	-	2,05±0,23
Compuesto 120**	30	1,05±0,14*
Compuesto 121**	30	0,90±0,21*
Compuesto 123**	30	1,30±0,17*
Ribavirina	50	1,2410,18*

* los valores marcados fueron diferentes de los valores de control según el criterio t (p<0,05);
 ** compuesto de referencia.

Ejemplo 14

Actividad antiviral de los compuestos contra rinovirus

[0119] El estudio se realizó utilizando la cepa hRV del autor depositada en la Colección Estatal de virus (GKV) (nº de registro 2730). Los animales se infectaron con el virus por vía intranasal bajo breve anestesia con éter en un volumen de 0,05 ml/ratón.

[0120] El virus se tituló previamente en ratones para determinar la eficacia de los compuestos contra hRV en un modelo experimental *in vivo*, luego se infectaron los ratones y se administró la preparación por vía oral. Los días 2, 3 y 4 después de la infección, se evaluó un título infeccioso mediante titulación de una suspensión pulmonar en cultivo de células Hela.

[0121] Los compuestos estudiados y el placebo (solución salina) se administraron por vía oral a los ratones una vez al día durante 5 días, comenzando 12 horas después de la inducción. Los compuestos se administraron a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal. Como control negativo sirvieron diez animales intactos que se mantuvieron en las mismas condiciones que los animales de experimentación en una habitación separada.

[0122] La actividad antiviral de los compuestos probados se evaluó los días 2, 3 y 4 después de la infección mediante la dinámica de los cambios de peso del cuerpo y los pulmones en ratones y mediante una reducción de la actividad infecciosa del virus determinada en cultivo de células Hela. El título infeccioso del virus RV en los pulmones del grupo experimental, en comparación con el título en el grupo de control, se determinó mediante TCID. Un criterio de la eficacia antiviral de las preparaciones fue la diferencia entre los títulos en los grupos de control (sin preparación) y experimentales expresados en unidades logarítmicas: $\Delta \lg \text{TCID}_{50}$. La diferencia se calculó según la fórmula: $(\log A) - (\log B)$.

[0123] Los resultados de la medición del peso del animal para algunos compuestos particulares se representan en la tabla 8.

Tabla 8

Peso corporal de los ratones después de la infección con hRV						
Preparación	Dosis (mg/kg)	Día después de la infección				
		0	1	2	3	4
Compuesto 4**	30	7,77 ± 1,02	7,27 ± 1,27#	12,66 ± 2,32#	13,14 ± 1,5*#	13,23 ± 1,38*
Compuesto 1	30	7,36 ± 0,97	8,2 ± 4,25#	13,03 ± 3,51#	13,47 ± 1,36*	13,99 ± 1,53*
ribavirina	40	7,66 ± 0,89	8,81 ± 5,94#	13,87 ± 5,11*	13,11 ± 1,37#	13,37 ± 1,22*
Intacto		7,52 ± 0,05	8,41 ± 0,84*	13,63 ± 1,22*	14,33 ± 1,23*	14,48 ± 0,9*
control de virus		7,72 ± 0,98	7,54 ± 0,89#	12,57 ± 1,58#	12,63 ± 1,13#	12,39 ± 0,72#

- diferencias estadísticamente significativas frente a los animales intactos (criterio t, p<0,05);
 * - diferencias estadísticamente significativas vs. los animales control (criterio t, p<0,05);
 **compuesto de referencia.

[0124] El desarrollo del proceso infeccioso se asoció con una reducción en el peso corporal de los animales en el grupo de control del virus, en donde el peso corporal de los ratones tratados con los compuestos probados fue estadísticamente significativamente diferente del peso corporal del control. animales los días 3 y 4.

[0125] El estudio del peso pulmonar de los ratones en la infección por rinovirus y el esquema terapéutico de administración de las preparaciones mostró que durante el experimento, el peso pulmonar de los ratones infectados excedió el peso pulmonar de los ratones intactos, lo que indica una infección activa. proceso. El día 4, el peso pulmonar de los ratones que estaban bajo el efecto de los preparados estudiados era significativamente diferente del del grupo de control del virus y era casi el mismo que el peso pulmonar de los animales intactos. Los datos de algunos compuestos particulares se representan en la Tabla 9.

Tabla 9

Peso pulmonar de los ratones después de la infección con hRV				
Preparación	Dosis (mg/kg)	Día después de la infección		
		2	3	4
Compuesto 4**	30	14214,81*#	135,914,18*#	134,2±3,68*#
Compuesto 1	30	136,915,93*#	140,815,14*#	128,2±5,81*
Ribavirina	40	152,6±4,55#	130,1±5,4*#	120,5±3,37*
Intacto		120,2±2,39*	123,712,75*	125,3±3,65*
Control de virus		153,8±3,55#	167,814,16#	183,5±3,03#

- diferencias estadísticamente significativas vs. los animales intactos (criterio t, p<0,05);
 * - diferencias estadísticamente significativas vs. los animales control (criterio t, p<0,05);
 **compuesto de referencia.

[0126] Los resultados de la determinación de la actividad infecciosa del hRV en suspensiones de pulmones de ratón en cultivo de células Hela después de la administración de algunos compuestos particulares se representan en la Tabla 10.

Preparación	Dosis de preparación, mg/kg	Título infeccioso del virus en pulmones, 1g TCID ₅₀		Supresión de la reproducción del virus en pulmones de ratón, Δ 1g		Título infeccioso del virus en pulmones, 1g TCID ₅₀		Supresión de la reproducción del virus en ratón	
		Día 2 tras infección		Día 3 tras infección		Día 4 tras infección			
		1g		1g		1g		Δ 1g	
		Δ 1g		Δ 1g		Δ 1g			
Compuesto 1	30	2,9 ±0,49	1,1 ±0,49	0,8 ±0,31	1,7 ±0,31	0,03 ±0,08	2,18 ±0,08		
Compuesto 4*	30	2,35 ±0,65	1,65 ±0,65	0,6 ±0,27	1,9 ±0,27	0 ±0	2,2 ±4,68		
Ribavirina	40	3,13 ±0,5	0,88 ±0,5	0,33 ±0,26	2,18 ±0,26	0,2 ±0,16	2±0,16		
Control		4,03 ±0,38		2,5 ±0,2		2,18 ±0,31			

* Compuesto de referencia.

[0127] El tratamiento con los compuestos dio como resultado una reducción de la actividad infecciosa del hRV en los días 3 y 4 después de la infección.

[0128] El estudio de la actividad antiviral de los compuestos en el modelo de infección por hRV de ratón mostró que los compuestos evitaban una pérdida de peso y un aumento del peso pulmonar hasta los valores observados en el grupo de animales intactos y reducen la reproducción del virus en los pulmones de animal.

Ejemplo 15

Actividad antiviral de los compuestos contra el virus de la influenza.

[0129] El estudio se realizó utilizando la cepa del virus de la influenza A/California/07/09 (H1N1) pdm09. Los ratones hembra blancos exógenos utilizados en el experimento que pesaban entre 14 y 16 g se dividieron en grupos de 20 animales.

[0130] Durante el experimento, cada animal fue observado todos los días. La observación incluyó la evaluación del comportamiento general y condición corporal de los animales. En los días de administración de los preparados, la observación se realizó antes de la administración de un preparado en un tiempo determinado y aproximadamente dos horas después de la administración. Los animales fueron manipulados según las Normas Internacionales.

[0131] Los ratones se infectaron con el virus de la gripe A/California/07/09 (H1N1) pdm09 por vía intranasal en un volumen de 0,05 ml que comprendía 5 DL₅₀.

[0132] El efecto terapéutico de los compuestos se estudió mediante la administración oral de los compuestos a los ratones infectados una vez al día a una dosis de 30 mg/kg/ratón a las 24, 48, 72, 96 y 120 horas después de la infección con el virus. A los ratones del grupo de control se les administró placebo en las mismas condiciones (0,2 ml de solución salina). Los animales fueron monitoreados durante 14 días después de la infección y se registraron los casos fatales causados por neumonía gripal en los grupos tratados y de control. La especificidad de la muerte de animales por neumonía gripal fue respaldada por el registro de cambios anatomopatológicos en los pulmones de los animales muertos.

[0133] La actividad de los compuestos se evaluó mediante comparación de las tasas de mortalidad entre los grupos de animales a los que se les administró una preparación y un placebo.

[0134] La esperanza de vida de los animales infectados a los que se les administró placebo fue de 7,2±2,2 días con una tasa de mortalidad del 95 %.

[0135] La tasa de mortalidad de los grupos de animales a los que se les administraron los compuestos se redujo entre un 30 y un 60 % y la esperanza de vida fue mayor que en los ratones de control. Los datos para algunos compuestos particulares se representan en la tabla 11.

Tabla 11

Tasa de mortalidad en grupos experimentales de animales			
Nº	Preparación	Dosis (mg/ml)	Tasa de mortalidad, %
1	Compuesto 1 (KhS-8)	30	35,0
2	Compuesto 5* (KhS-221-GI)	30	45,0
3	Compuesto 4* (KhS-217)	30	65,0
4	Compuesto 12*	30	60,0
5	Compuesto 20*	30	50,0
6	Compuesto 23*	30	40,0
7	Compuesto 24*	30	55,0
8	Compuesto 30*	30	50,0
9	Compuesto 35*	30	55,0
10	Compuesto 36*	30	60,0
11	Compuesto 83*	30	45,0
12	Control de virus		95,0
13	Intacto		0,0
* Compuesto de referencia.			

Ejemplo 16

Formas de dosificación del compuesto según la invención.

[0136] El compuesto según la invención se puede administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa en una forma farmacéutica unitaria que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

[0137] El compuesto se puede administrar a un paciente en dosis diarias de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente en dosis de 0,5 a 5 mg/kg, una o más veces al día.

[0138] Además, cabe señalar que una dosis particular para un paciente particular depende de muchos factores, incluyendo la actividad de un determinado compuesto, la edad del paciente, el peso corporal, el sexo, el estado de salud general y la dieta, el tiempo y la vía de administración, de un agente farmacéutico y la tasa de su excreción del cuerpo, una combinación específica de medicamentos y la gravedad de una enfermedad en un individuo a tratar.

[0139] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden un compuesto según la presente invención en una cantidad eficaz para lograr un resultado técnico deseado, y se pueden administrar en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en una forma sólida, semisólida, o forma líquida) que comprende el compuesto según la presente invención como agente activo en una mezcla con un vehículo o un excipiente adecuado para administración intramuscular, intravenosa, oral y sublingual, administración por inhalación, administración intranasal e intrarrectal. El ingrediente activo puede estar en una composición junto con vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de soluciones, tabletas, píldoras, cápsulas, píldoras recubiertas, emulsiones, suspensiones, ungüentos, geles y cualquier otra forma de dosificación.

[0140] Como excipiente, se pueden utilizar diversos compuestos, tales como sacáridos, por ejemplo, glucosa, lactosa, sacarosa; manitol o sorbitol; derivados de celulosa; y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrofosfato de calcio. Como aglutinante, se pueden usar los siguientes compuestos, tales como una pasta de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Como desintegrantes se usan opcionalmente los almidones y carboximetilalmidón mencionados anteriormente, polivinilpirrolidona reticulada, agar-agar o ácido algínico o una sal del mismo, como por ejemplo alginato de sodio.

[0141] Como aditivos se pueden usar opcionalmente agentes de control de la fluidez y lubricantes, tales como dióxido de silicio, talco, ácido esteárico y sus sales, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o propilenglicol.

[0142] Al preparar una forma de dosificación unitaria, la cantidad de un agente activo usado en combinación con un vehículo puede variar dependiendo del receptor a tratar y de una ruta particular de administración de un agente terapéutico.

[0143] Por ejemplo, cuando el compuesto según la presente invención se usa en forma de una solución inyectable, la cantidad del agente activo en esta solución es de hasta el 5 % en peso. Se puede seleccionar un diluyente entre una solución de cloruro sódico al 0,9 %, agua destilada, una solución inyectable de novocaína, una solución de Ringer, una solución de glucosa y adyuvantes solubilizantes específicos. Cuando el compuesto según la presente invención se administra en forma de comprimido, su cantidad es de 5,0 a 500 mg por forma farmacéutica unitaria.

[0144] Las formas de dosificación según la presente invención se preparan mediante procedimientos convencionales, tales como mezcla, granulación, formación de pastillas de recubrimiento, disolución y liofilización.

Forma en tabletas

[0145] Una forma de tableta usando los siguientes ingredientes:

<i>Agente activo:</i>			
Compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	2,00 mg	10 mg	100 mg
<i>Aditivos:</i>			
Celulosa microcristalina, MCC 102 (USP, Ph. Eur.);	47,70 mg	70,55 mg	95,90 mg
Lactosa monohidrato (USP, Ph. Eur.);	49,00 mg	67,50 mg	99,00 mg
Glicolato de almidón sódico (USP, Ph. Eur.);	0,50 mg	0,75 mg	1,50 mg
Talco (USP, Ph. Eur.);	0,40 mg	0,60 mg	1,20 mg
Estearato de magnesio (USP, Ph. Eur.)	0,40 mg	0,60 mg	2,40 mg
Peso del núcleo de la tableta.	100,00 mg	150,00 mg	300,00 mg
Recubrimiento (USP, Ph. Eur.)	3,00 mg	4,50 mg	9,00 mg
Peso de la tableta	103,00 mg	154,50 mg	309,00 mg

[0146] Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

Supositorios

Ejemplo de composición de supositorio.

[0147]

5	Compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	1-100 mg
	Aceite de cacao	cantidad necesaria para preparar un supositorio

10 **[0148]** Si es necesario, se preparan supositorios rectales, vaginales y uretrales utilizando los excipientes correspondientes.

Solución inyectable

15 **[0149]** Ejemplo de composición de una solución inyectable:

20	Compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	1-50 mg
	Agua para inyección	2ml

20

25

30

35

40

45

50

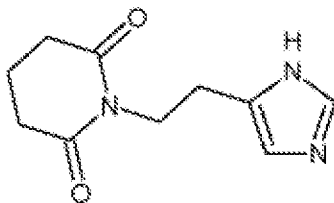
55

60

65

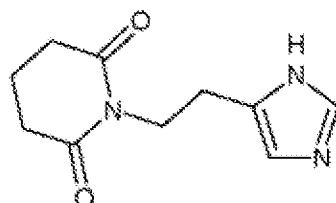
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto para uso en un método de tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio superior, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



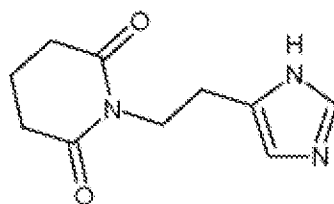
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto para uso en un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que la enfermedad del tracto respiratorio superior es la rinosinusitis.

4. El compuesto para uso en un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que la enfermedad del tracto respiratorio superior es causada por un virus que comprende ARN, en donde el virus se selecciona del grupo que consiste en rinovirus, virus Cocksackie, virus respiratorio sincitial y virus de la influenza.

5. El compuesto para uso en un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que la enfermedad del tracto respiratorio superior es exacerbaciones del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis o la mucoviscidosis, que son causadas por rinovirus, virus de la influenza y/o virus respiratorio sincitial.

6. Una composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio superior, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



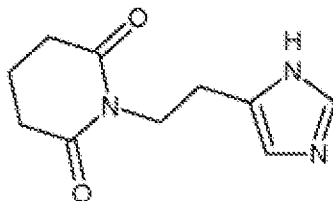
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento según la reivindicación 6, en la que la enfermedad del tracto respiratorio superior es la rinosinusitis.

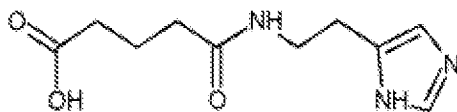
8. La composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento según la reivindicación 6, en la que la enfermedad del tracto respiratorio superior es causada por un virus que comprende ARN, en donde el virus se selecciona del grupo que consiste en rinovirus, virus Cocksackie, virus respiratorio sincitial y virus de la influenza.

9. La composición farmacéutica para usar en un método de tratamiento según la reivindicación 6, en la que la enfermedad del tracto respiratorio superior es exacerbaciones del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis o mucoviscidosis, que son causadas por rinovirus, virus de la influenza y/o virus respiratorio sincitial.

10. Un método para preparar un compuesto que tiene la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende calentar una monoamida de ácido dicarboxílico de fórmula



ácido 5-([2-(1H-imidazol-5-il)etil]amino)-5-oxopentanoico, con un agente deshidratante en un disolvente orgánico.

11. El método de la reivindicación 10, en el que el agente deshidratante es anhídrido glutárico, anhídrido propiónico, anhídrido acético, cloroanhídrido de ácido acético o carbonildiimidazol, y el método se realiza calentando en un disolvente orgánico.

12. El método de la reivindicación 10, en el que el agente deshidratante es anhídrido glutárico, y el método se realiza bajo calentamiento en un disolvente orgánico que es dimetilformamida.

13. El método de la reivindicación 10, en el que el agente deshidratante es anhídrido propiónico, y el método se realiza bajo calentamiento en un disolvente orgánico que es tolueno.

14. El método de la reivindicación 13, que se realiza con la adición de acetato de sodio.

15. El método de la reivindicación 10, en el que el agente deshidratante es cloroanhídrido de ácido acético, y el método se realiza calentando en un disolvente orgánico que es ácido acético; o en el que el agente deshidratante y el disolvente son anhídrido de ácido acético y el método se realiza a 90-100 °C.