



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 282 127**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/341 (2006.01)
C07D 307/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00950293 .1**
(86) Fecha de presentación : **06.07.2000**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1242059**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

(54) Título: **Nuevos profármacos para amidinas antimicrobianas.**

(30) Prioridad: **08.07.1999 US 142826 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

(73) Titular/es:
**University of North Carolina at Chapel Hill
308 Bynum Hall, Campus Box 4105
Chapel Hill, North Carolina 27599-4105, US
Georgia State University Research Foundation,
Inc.**

(72) Inventor/es: **Boykin, David, W.;
Rahmathullah, M. Syed;
Tidwell, Richard R. y
Hall, James, E.**

(74) Agente: **Polo Flores, Carlos**

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

Nuevos profármacos para amidinas antimicrobianas.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere generalmente a compuestos para tratar infecciones.

Antecedentes de la invención

10

Se cree que una infección microbiana como, por ejemplo, neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC), es una de las causas principales de muerte en pacientes que padecen SIDA. Se ha usado pentamidina [es decir, 1,5-bis(4-amidinofenoxi)pentano] como agente terapéutico para el tratamiento de NPC por infusión intravenosa y como agente profiláctico por dosificación en aerosol. Sin embargo, el uso de este fármaco puede ser potencialmente desventajoso porque puede ser tóxico y contribuir a hipotensión, hipoglucemia y arritmias cardíacas experimentadas por el paciente que toma pentamidina.

15

Los esfuerzos recientes se han concentrado en desarrollar otros compuestos para tratar potencialmente la NPC. Una serie de diamidinas aromáticas han mostrado una actividad potencial anti-NPC según se notifica en Boykin D.W., y col., *J. Med. Chem.*, **1995**, pág. 912-916; Tidwell, R. R. y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, 37, pág. 1713; Lombardy, R.L. y col., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, pág. 1452; y Kumar, A. y col., *J. Med. Chem.*, **1996**, 31, pág. 767. Con independencia de las ventajas que estos fármacos puedan poseer, pueden ser potencialmente indeseables ya que a menudo los fármacos exhiben una baja biodisponibilidad oral.

20

La modificación química de los fármacos para dar profármacos puede mejorar potencialmente propiedades físico-químicas como la solubilidad en agua, la lipofilia, el transporte del fármaco al sitio de acción y la degradación presistémica, mejorando así la biodisponibilidad oral. Ver Bundgaard, H., en *Design of Prodrugs*; Bundgaard, H. ed. Elsevier. Amsterdam, Países Bajos, **1985**, pág. 1-92; y Bundgaard, H., en *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen, P.; Bundgaard, H., ed.; Harwood Academic Publ. Suiza, **1991**, pág. 113-191. Existe una serie de informes sobre la modificación de profármacos de compuestos de carboxilo, hidroxilo, tioles y amino. Ver, por ejemplo, Friis, G.J., y col., en *A Textbook of Drug Design and Development*, 2ª ed., Krogsgaard-Larsen, P., Liljefors, T. Madsen, U., ed.; Overseas Pub. Amsterdam, Países Bajos, 1996, pág. 351-385; Digenis, G.A., y col., *Drug latention: Handbook of Experimental Pharmacology*, **1975**, 28, pág. 86-112. Además, Weller y col. (*J. Med. Chem.*, **1996**, 39, pág. 3139-3146) proponen el empleo de amidoximas y derivados de carbamatos de mono-amidinas como profármacos con el fin de proporcionar potencialmente disponibilidad oral mejorada para antagonistas de fibrinógenos. Además, Boykin, D.W., y col. (*Bioorg. Med Chem. Lett.*, **1996**, 6, pág. 3017-3020) han notificado que la bisamidoxima y la O-metilamidoxima pueden ser agentes anti-NPC eficaces tanto en administración oral como intravenosa. La patente de EE.UU. nº 5.723.495 de Hall y col. propone administrar una bis-benzamidoxima a un paciente para tratar *Pneumocystis carinii*.

25

30

35

40

A pesar de los esfuerzos anteriores, sigue existiendo la necesidad en la técnica de proporcionar fármacos que muestren una actividad mejorada.

Resumen de la invención

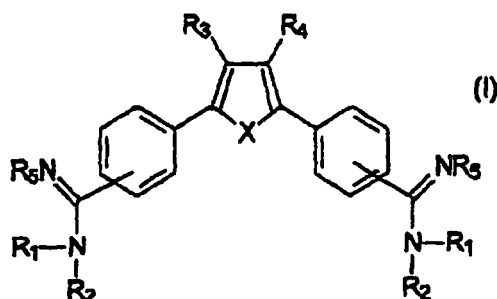
45

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) útil en el tratamiento de infecciones microbianas o fúngicas:

50

55

60



en la que:

65

X puede ser O, S o NR' en el que R' es H o alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄;

R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente entre H, alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄, alcoxi, alcoxilalquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxialquilo, aminoalquilo y alquilaminoalquilo,

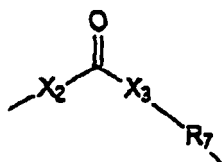
ES 2 282 127 T3

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄, halógeno, alcoxi y ariloxi;

R₅ se representa por una fórmula seleccionada entre:



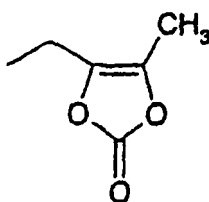
y



en las que:

X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente entre O y S y

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄, arilo, bencilo, ariloxi, un sustituyente que contiene éster, alquiloxi, CH₂CCl₃ y



El alcoxi consiste en un alquilo de C₁ a C₄ sustituido con oxígeno. El alcoxialquilo consiste en un alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄ sustituido con alcoxi. El cicloalquilo consiste en un alquilo cíclico de C₃ a C₆. El arilo consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀, o un grupo aromático cíclico sustituido de hasta C₁₀, seleccionado entre el grupo constituido por alquilo, halo y alcoxi. El hidroxialquilo consiste en un alquilo sustituido de C₁ a C₄ lineal o ramificado. El aminoalquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ sustituido con amino lineal o ramificado, en el que el término amino se refiere al grupo NR'R'', en el que R' y R'' se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado. El alquilaminoalquilo consiste en un grupo aminoalquilo según se define anteriormente, en el que al menos uno de R' y R'' es alquilo C₁ a C₄ lineal o ramificado. El ariloxi consiste en un grupo aromático cíclico C₁₀ sustituido con oxígeno. El sustituyente que contiene éster comprende fórmula siguiente:

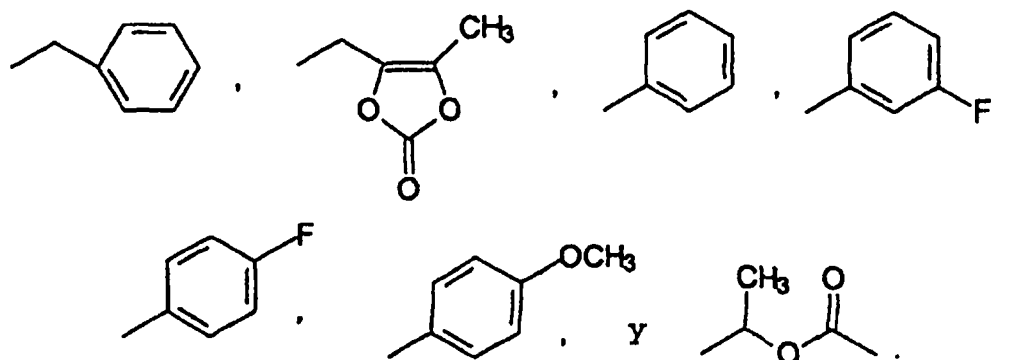


en la que R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y pueden ser alquilo sustituido o sin sustituir que puede ser saturado o insaturado, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

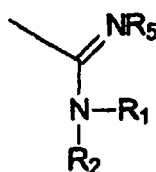
Preferentemente, el alcoxi consiste en -OCH₃ y el alcoxialquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con alcoxi, en el que el alcoxi se selecciona entre el grupo constituido por metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, isopropiloxi y t-butiloxi. Preferentemente, el cicloalquilo consiste en alquilo cíclico de C₃ a C₆ seleccionado entre el grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Preferentemente, el arilo consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ o un grupo aromático cíclico sustituido de hasta C₁₀ seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, naftilo y tolilo. Preferentemente, el hidroxialquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con hidroxilo seleccionado entre el grupo constituido por -CH₂OH y -(CH₂)₂OH. Preferentemente, el aminoalquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con amino, en el que el grupo amino se selecciona entre el grupo constituido por NR'R'', en el que R' y R'' se seleccionan cada uno independientemente

entre el grupo constituido por H, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, el alquilaminoalquilo consiste en un grupo aminoalquilo según se define anteriormente, en el que al menos uno de R' y R'' es un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado seleccionado entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente, el oxiarilo consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ sustituido con oxígeno.

En una forma de realización preferida adicional de la invención, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre CH₃, CH₂CCl₃, CH₂CH₃,



En una forma de realización preferida adicional de la invención, cada uno de los sustituyentes presentes en el compuesto de fórmula (I) representados por la fórmula:



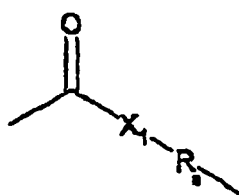
están presentes en las posiciones para de los grupos aromáticos en la fórmula (I).

Preferentemente, el compuesto se usa para tratar una infección en un sujeto que necesita tratamiento. Preferentemente, el compuesto se administra al sujeto por vía oral o intravenosa. Preferentemente, la infección que se tratará es una infección microbiana. Más preferentemente, la infección microbiana es neumonía por *Pneumocystis carinii*.

En una forma de realización de la invención, el compuesto está presente en una formulación farmacéutica en la que dicha formulación farmacéutica comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un carbamato de bisarilo farmacéuticamente activo de fórmula (I) según se define anteriormente. El procedimiento comprende:

hacer reaccionar un carbonato de arilo con bisamidina en presencia de un disolvente orgánico para formar el carbamato de bisarilo en el que R₅ se representa por la fórmula:

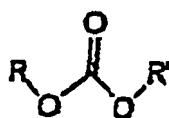


en la que X₁ se selecciona entre uno de O y S; y R₆ se selecciona entre el grupo constituido por alquilarilo C₁ a C₄ lineal o ramificado, alquilarilo, oxiarilo, un sustituyente que contiene éster y oxialquilo.

Preferentemente, el carbonato de arilo se selecciona entre carbonato de difenilo, carbonato de bis(4-fluorofenilo), carbonato de bis(4-metoxifenilo), carbonato de bencil-4-mo-o-fenilo, carbonato de 4-nitrofeniltioetilo, carbonato de 4-nitrofenil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de metil-4-nitrofenilo, carbonato de bis(3-fluorofenilo), carbonato de etil-4-nitrofenilo, carbonato de (4-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-5-il)metil-4-nitrofenilo y carbonato de 1-acetoxietil-4-nitrofenilo.

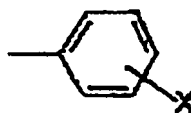
Preferentemente, el carbamato de bisarilo farmacéuticamente activo se selecciona entre 2,5-bis[4-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-tioetilcarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-benciloxi-carbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-(4-fluoro)fenoxicarbonil)amidinofenil] furano, 2,5-bis [4-(N-(4-metoxi)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(1-acetoxietoxicarbonil)amidinofenil]furano y 2,5-bis[4-(N-(3-tio)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano.

Preferentemente, el carbonato de arilo se representa por la fórmula:

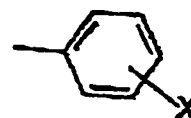


en la que:

R se representa por:



en la que X se selecciona entre H, NO₂, F y OCH₃, y en la que R' se selecciona entre CH₃, CH₃CH₂, CH₂CCl₃, CH (OAc)CH₂, CH₂C₆H₅ y



en la que X se selecciona entre H, NO₂, F y OCH₃.

Preferentemente, el carbonato de arilo es un carbonato de arilo simétrico. Preferentemente, el disolvente orgánico se selecciona entre dimetilformamida y tetrahidrofurano/CH₃CN. Preferentemente, el tetrahidrofurano/CH₃CN se emplea en presencia de una base. Preferentemente, la base es diisopropiletilamina.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 ilustra una reacción en la síntesis de carbamatos a partir de 2,5-bis(4-amidinofenil)furano.

Descripción detallada de la forma de realización preferida

La presente invención se describirá a continuación de forma más completa con referencia en lo sucesivo a la memoria descriptiva y los ejemplos adjuntos, en los que se muestran formas de realización preferidas de la invención. Esta invención puede realizarse sin embargo de muchas formas diferentes y no debe entenderse como limitada a las formas de realización expuestas en la presente memoria descriptiva. En su lugar, estas formas de realización se proporcionan de manera que esta descripción sea minuciosa y completa, y cubra más enteramente el alcance de la invención para los expertos en la materia.

Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo inferior" se refiere a alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄, como metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término "halógeno" tiene su significado convencional y se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "cicloalquilo" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a alquilo cíclico de C₃ a C₆, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "arilo" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ como fenilo, naftilo y similares, e incluye grupos arilo sustituidos como, pero no limitados a, tolilo. El término

“hidroxialquilo” según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con hidroxilo, es decir, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH, etc. El término “aminoalquilo” según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con amino, en el que el término “amino” se refiere al grupo NR'R'', en el que R' y R'' se seleccionan independientemente entre H o alquilo inferior según se define anteriormente, es decir, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc. El término alcoxi según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a alquilo de C₁ a C₄ sustituido con oxígeno, es decir, -OCH₃, y el término ariloxi según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ sustituido con oxígeno. El término “alcoxialquilo” según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con alcoxi como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, isopropiloxi y t-butiloxi. El término “sustituyente que contiene éster” se refiere a un sustituyente que puede estar enlazado directamente al compuesto de fórmula (I) a través del enlace simple que está presente directamente desde el átomo de oxígeno contenido en el grupo éster o que puede ser de fórmula:



en la que R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y pueden ser alquilo sustituido o sin sustituir que puede ser saturado o insaturado.

Según se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar infecciones microbianas como *P. carinii* y *Giardia lamblia*. Los compuestos pueden ser útiles también para tratar infecciones fúngicas como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium solani* y combinaciones de los mismos. Los compuestos de la invención son útiles para tratar estas dolencias porque inhiben el inicio, crecimiento o difusión de la dolencia, provocan la regresión de la dolencia, curan la dolencia o mejoran de otro modo el bienestar general de un sujeto afectado por o en riesgo de contraer la dolencia.

Los sujetos que serán tratados con los compuestos de la presente invención son normalmente sujetos humanos, aunque los compuestos de la presente invención pueden ser útiles con cualquier sujeto adecuado conocido por los expertos en la materia.

Según se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en portadores farmacéuticamente aceptables para administración oral, intravenosa o en aerosol según se expone en más detalle más adelante. También, la presente invención proporciona dichos compuestos o sales de los mismos que han sido liofilizados y que pueden reconstituirse para formar formulaciones farmacéuticamente aceptables para administración, ya sea por inyección intravenosa o intramuscular.

La dosificación terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto específico, cuyo uso está en el alcance de la presente invención, variará en cierto modo entre un compuesto y otro y entre un paciente y otro, y dependerá de la dolencia del paciente y la vía de suministro. Como propuesta general, una dosificación entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg tendrá eficacia terapéutica, con todos pesos calculados basándose en el peso del compuesto activo, incluyendo los casos en que se emplea una sal. La toxicidad se refiere al nivel más alto que puede limitar las dosificaciones intravenosas a un nivel inferior como hasta 10 mg/kg aproximadamente, con todos los pesos calculados basándose en el peso de la base activa, incluyendo los casos en que se emplea una sal. Puede emplearse una dosificación entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg para administración oral. Normalmente, puede emplearse una dosificación entre aproximadamente 0,5 mg/kg y 5 mg/kg para inyección intramuscular. Las dosificaciones preferidas son de 1 μmol/kg a 50 μmol/kg, y más preferentemente, de 22 μmol/kg a 33 μmol/kg del compuesto para administración intravenosa u oral. La duración del tratamiento es habitualmente una vez al día durante un periodo de dos a tres semanas o hasta que la dolencia esté esencialmente controlada. Pueden usarse dosis menores dadas con menos frecuencia para prevenir o reducir la incidencia de recurrencia de la infección.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos farmacéuticamente activos según se describe en la presente memoria descriptiva, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse oralmente como un sólido o como un líquido, o pueden administrarse por vía intramuscular o intravenosa como una solución, suspensión o emulsión. Alternativamente, los compuestos o sales pueden administrarse también por inhalación, por vía intravenosa o intramuscular como una suspensión liposómica. Cuando se administran a través de inhalación, el compuesto activo o sal debe estar en la forma de una pluralidad de partículas sólidas o gotitas que tienen un tamaño de partícula entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 micrómetros, y preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 micrómetros.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica adecuada para inyección intravenosa o intramuscular. La composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (I) descrito en la presente memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier portador farmacéuticamente aceptable. Si se desea una solución, el agua es el portador de elección con respecto a compuestos o sales solubles en agua. Con respecto a compuestos o sales insolubles en agua, puede ser adecuado un vehículo orgánico, como glicerol, propilen-

glicol, polietilenglicol o mezclas de los mismos. En el último caso, el vehículo orgánico puede contener una cantidad sustancial de agua. La solución, en cualquier caso, puede esterilizarse a continuación de una manera adecuada conocida para los expertos en la materia, y normalmente por filtrado a través de un filtro de 0,22 micrómetros. Después de esterilización, la solución puede dispensarse en receptáculos adecuados, como viales de vidrio despirogenados. Naturalmente, la dispensación se realizará preferentemente mediante un procedimiento aséptico. Los cierres esterilizados pueden colocarse a continuación en los viales y, si se desea, el contenido de los viales puede liofilizarse.

Además de compuestos de fórmula (I) o sus sales, las composiciones farmacéuticas pueden contener otros aditivos, como aditivos de ajuste del pH. En particular, los agentes útiles de ajuste del pH incluyen ácidos, como ácido clorhídrico, bases o tampones, como lactato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o gluconato de sodio. Además, las composiciones pueden contener conservantes microbianos. Los conservantes microbianos útiles incluyen metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico. El conservante microbiano se emplea normalmente cuando la formulación se coloca en un vial diseñado para uso multidosis. Naturalmente, según se indica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden liofilizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una composición inyectable, estable y estéril que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en una forma de dosificación unitaria en un recipiente sellado. El compuesto o sal se proporciona en la forma de un liofilizado que es capaz de reconstituirse con un portador adecuado farmacéuticamente aceptable para formar una composición líquida adecuada para inyección de los mismos en un sujeto. La forma de dosificación unitaria comprende normalmente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 10 gramos del compuesto o sal. Cuando el compuesto o sal es sustancialmente insoluble en agua, puede emplearse una cantidad suficiente de agente emulsionante que sea fisiológicamente aceptable en cantidad suficiente para emulsionar el compuesto o sal en un portador acuoso. Uno de dichos agentes emulsionantes útiles es fosfatidilcolina.

Pueden prepararse otras composiciones farmacéuticas entre los compuestos insolubles en agua descritos en la presente memoria descriptiva, o sales de los mismos, como emulsiones de base acuosa. En tal caso, la composición contendrá una cantidad suficiente de agente emulsionante farmacéuticamente aceptable para emulsionar la cantidad deseada del compuesto o sal del mismo. En particular, los agentes emulsionantes útiles incluyen fosfatidilcolinas y lecitina.

Además, la presente invención proporciona formulaciones liposómicas de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva y sales de los mismos. La tecnología para formar suspensiones liposómicas es bien conocida en la técnica. Cuando el compuesto o sal del mismo es una sal soluble acuosa, usando la tecnología liposómica convencional, el mismo puede incorporarse en vesículas de lípidos. En tal caso, debido a la solubilidad en agua del compuesto o sal, el compuesto o sal serán arrastrados sustancialmente dentro del centro o núcleo hidrófilo de los liposomas. La capa de lípidos empleada puede ser de cualquier composición convencional y puede contener colesterol o puede estar libre de colesterol. Cuando el compuesto o sal de interés es insoluble en agua, empleando de nuevo tecnología convencional de formación de liposomas, la sal puede ser arrastrada sustancialmente dentro de la bicapa lipídica hidrófoba que forma la estructura del liposoma. En cualquier caso, los liposomas que se producen pueden reducirse en tamaño, por ejemplo a través del uso de técnicas convencionales de sonicación y homogeneización.

Naturalmente, las formulaciones liposómicas que contienen los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva o sales de los mismos pueden liofilizarse para producir un liofilizado que puede reconstituirse con un portador farmacéuticamente aceptable, como agua, para regenerar una suspensión liposómica.

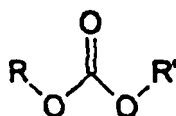
Se proporcionan también formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para administración como un aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión de un compuesto deseado descrito en la presente memoria descriptiva o una sal del mismo, o una pluralidad de partículas sólidas del compuesto o sal. La formulación deseada puede colocarse en una pequeña cámara y nebulizarse. La nebulización puede realizarse mediante aire comprimido o por energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden los compuestos o sales. Las gotitas líquidas o partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas sólidas pueden obtenerse procesando el compuesto sólido o una sal del mismo, de cualquier manera apropiada conocida en la técnica, como por micronización. Con la máxima preferencia, el tamaño de las partículas sólidas o las gotitas estará entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 micrómetros. A este respecto, están disponibles nebulizadores comerciales para conseguir este propósito. Los compuestos pueden administrarse a través de una suspensión en aerosol de partículas respirables de una manera expuesta en la patente de EE.UU. n° 5.628.984.

Preferentemente, cuando la formulación farmacéutica adecuada para administración como aerosol está en la forma de un líquido, la formulación comprenderá un compuesto soluble en agua o una sal del mismo, en un portador que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que rebaje la tensión superficial de la formulación suficientemente para dar como resultado la formación de gotitas dentro del intervalo de tamaños deseado cuando se somete a nebulización.

Según se indica, la presente invención proporciona compuestos solubles en agua e insolubles en agua y sales de los mismos. Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “soluble en agua” quiere definir cualquier composición que sea soluble en agua en una cantidad de 50 mg/ml aproximadamente, o superior. También, según se usa en la presente memoria descriptiva, el término “insoluble en agua” quiere definir cualquier composición que tenga una solubilidad en agua inferior a 20 mg/ml aproximadamente. Para ciertas aplicaciones, pueden ser deseables compuestos o sales solubles en agua, mientras para otras aplicaciones pueden ser deseables análogamente compuestos o sales insolubles en agua.

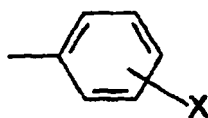
En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un carbamato de bisarilo farmacéuticamente activo representado por la fórmula (I). El procedimiento comprende la reacción de un carbonato de arilo con bisamidina en presencia de un disolvente orgánico para formar el carbamato de bisarilo.

En una forma de realización, el carbonato de arilo puede representarse por la fórmula:



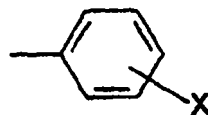
en la que:

R se representa por:



en la que X se selecciona entre el grupo constituido por H, NO₂, F y OCH₃; y

en el que R' se selecciona entre el grupo constituido por CH₃, CH₃CH₂, CH₂CCl₃, CH(OAc)CH₂, CH₂C₆H₅ y



en la que X se selecciona entre el grupo constituido por H, NO₂, F y OCH₃. El carbonato de arilo puede ser un carbonato de arilo simétrico. Los ejemplos específicos de carbonato de arilos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de difenilo, carbonato de bis(4-fluorofenilo), carbonato de bis(4-metoxifenilo), carbonato de bencil-4-nitrofenilo, carbonato de 4-nitrofenil-tioetilo y carbonato de 4-nitrofenil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de metil-4-nitrofenilo, carbonato de bis(3-fluorofenilo), carbonato de etil-4-nitrofenilo, carbonato de (4-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-5-il)metil-4-nitrofenilo y carbonato de 1-acetoxietil-4-nitrofenilo.

Los ejemplos del carbamato de bisarilo farmacéuticamente activo que pueden formarse por el procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, 2,5-bis[4-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-tioetilcarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-benciloxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-(4-fluoro)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-(4-metoxi)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(1-acetoxietoxicarbonil)amidinofenil]furano y 2,5-bis[4-(N-(3-fluoro)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano.

Los disolventes orgánicos preferidos que pueden emplearse en el procedimiento de la invención incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, tetrahidrofurano/CH₃CN y dioxano. Normalmente se emplea tetrahidrofurano/CH₃CN en presencia de una base como, pero no limitada a, diisopropiletilamina y trietilamina.

Además de lo anterior, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden estar formados por diversos procedimientos como, por ejemplo, los descritos en Weller, T., y col., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 3139-3146. Dicho procedimiento se refiere normalmente a la preparación de un carbamato a partir de aminas de amidinas que implica la reacción de la base con un cloroformato apropiado en presencia de una base, normalmente hidróxido de sodio acuoso o bicarbonato de sodio/potasio. No obstante, como este procedimiento puede adolecer de inconvenientes potenciales, se describe un procedimiento alternativo en la presente memoria descriptiva para preparar carbamatos entre amidinas por reacción con carbonatos, y en particular carbonatos de aril-alquilo y aril-arilo. Tradicionalmente, se han preparado carbonatos por la reacción de aminas terciarias y cloroformatos. Ver Olofson, R.A., y col., *J. Org.*

Chem., **1984**, 49, pág. 2081-2082; y Olofson, R.A. *Pure and Appl. Chem.*, **1988**, 60, pág. 1715-1724. Adicionalmente, la desalquilación de las aminas alifáticas terciarias con clorotioformato de fenilo ha sido notificada en Millan D.S., y col., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, pág. 4387-4390.

- 5 En la presente memoria descriptiva se describe un procedimiento para preparar carbonatos en la que la piridina se usa como base. Como ejemplo del procedimiento, los carbonatos de 4-nitrofenilalquilo descritos en la presente memoria descriptiva se prepararon por reacción de 4-nitrofenol con los cloroformatos de alquilo o arilo en cloruro de metileno (CH_2Cl_2) usando piridina como base. Se preparó carbonato de (1-acetiloxi)etil-4-nitrofenilo a partir de carbonato de 1-cloroetil-4-nitrofenilo según los procedimientos publicados. Ver Alexander, J. y col., *J. Med. Chem.*,
 10 **1991**, 34, pág. 78-81; y Lin, Y.L. y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, pág. 1811-1816. Se sintetizaron carbonatos simétricos (es decir, carbonatos de difenilo y bis(4-fluoro)- y bis(4-metoxi)fenilo descritos como 20-22) haciendo reaccionar fenol, 4-fluorofenol y 4-metoxifenol con cloroformatos de fenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxipentilo respectivamente en un medio de piridina/ CH_2Cl_2 . Se sintetizó carbonato de 4-nitrofenil(5-metil-2-oxo-1,3-dioxo-4-en-1-il)metilo (23) a partir de 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona disponible comercialmente mediante un procedimiento en cuatro etapas según se describe en Sakamoto, F. y col., *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, pág. 2241-2248. Se ha propuesto una modificación a este procedimiento en la etapa de bromación que finalmente conduce al carbonato 23. La bromación de dimetildioxolona con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono en presencia de α,α -azoisobutironitrilo como iniciador de radicales libres en condiciones de reflujo durante 16 horas puede producir monobromuro como producto principal (90%) y dibromuro como producto secundario (10%). El desplazamiento del bromuro por formato seguido por hidrólisis catalizada por ácido para dar derivado de hidroximetilo se efectuó según una modificación de un procedimiento descrito en Alpegiani, M. y col., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, pág. 1277-1282.

- La síntesis de carbamatos a partir de aminas es bien conocida. La invención proporciona la síntesis de carbamatos de amidinas aromáticas. Se sintetizó carbamato de metilo 2 por el procedimiento conocido de reacción de bisamidina 1 con cloroformato de metilo en CH_2Cl_2 empleando hidróxido de sodio como base, obteniendo a menudo rendimientos de menos del 50%. Un planteamiento alternativo para mejorar potencialmente el rendimiento y la pureza del carbamato implica la reacción de la bisamidina 1 con carbonato de metil-4-nitrofenilo en DMF para obtener carbamato de metilo 2 a un rendimiento del 80%. Los carbamatos 3-10 expuestos en la Tabla 1 se sintetizaron a partir de bisamidina 1 y los carbonatos apropiados en DMF o THF/ CH_3CN (ver Esquema 1). No se empleó una base al usar DMF. Se usó una base (por ejemplo, diisopropiletilamina) cuando se empleó THF/ CH_3CN . Los carbonatos simétricos se hicieron reaccionar con bisamidina 1 para obtener los carbamatos esperados (7-9).

- La Tabla 1 contiene los resultados de la evaluación del carbamato y los profármacos de carbamato 2-11 frente a neumonía por *P. carinii* en un modelo de ratas con inmunosupresión (ver S.K. Jones y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990**, 34, pág. 1026-1030). La mayoría de los profármacos 2-11 parecen metabolizarse *in vivo* y fueron eficaces generalmente frente a NPC, por vía oral e intravenosa.

Ejemplos

- 40 La invención se describirá a continuación en más detalle con referencia a los ejemplos siguientes. Debe observarse que estos ejemplos tienen sólo fines ilustrativos, y no debe entenderse que limiten la invención.

Ejemplos 1-25

- 45 *Procedimiento experimental*

- En los ejemplos que siguen, se registraron los puntos de fusión usando un aparato de punto de fusión capilar Thomas-Hoover (Uni-Melt) y se dejaron sin corregir. Se efectuó análisis por cromatografía de capa fina (CCF) sobre láminas de aluminio precalentadas 60 F₂₅₄ en gel de sílice (grosor de capa 0,20 mm) (E. Merck de Whitehouse Station, Nueva Jersey) y se detectó bajo luz UV. Los espectros de IR se registraron usando un espectrómetro Perkin-Elmer Modelo 337 comercializado por Perkin-Elmer de Norwalk, Connecticut. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se registraron empleando un espectrómetro Varian GX400 o Varian Unityplus 300 (ambos comercializados por Varian de Palo Alto, California) y los desplazamientos químicos (δ) están en ppm con respecto a TMS como patrón interno. Se registraron los espectros de masas en un espectrómetro VG Analytical 70-SE (Instituto de Tecnología de Georgia, Atlanta, GA). Los espectros IR se registraron usando un instrumento Perkin-Elmer 2000. Se obtuvieron análisis elementales de Atlantic Microlab Inc. de Norcross, Georgia, y se cree que están dentro del 0,4% de los valores teóricos a menos que se mencione lo contrario. Todos los cloroformatos se compraron en Aldrich Chemical Co., de St. Louis, Missouri. Otros productos químicos y disolventes se compraron en Aldrich o Fischer Scientific, de Houston, Texas. 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona se compró en TCI America Inc. 2,5-bis(4-cianofenil)furano, 2,5-bis(4-amidinofenil)furano y 2,5-bis[4-(N-hidroxil)amidinofenil]furano se sintetizaron según se ha descrito anteriormente. Ver Baijic, M., y col., *Heterocycl. Commun.*, **1996**, 2, pág. 135-140; Das, B. P., *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, pág. 531-536; y Boykin, D.W., y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, pág. 3017-3020. Se efectuó detección selectiva de la actividad anti-neumonía por *Pneumocystis carinii* según los procedimientos publicados. Ver Jones, S.K. y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1990**, 34, pág. 1026-1030; Hall, J.E., y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1998**, 42, pág. 666-674; y Tidwell, R. R., y col., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, pág. 1252-1257. Se probaron rutinariamente los compuestos oralmente a 33 $\mu\text{mol/kg/día}$ y por vía intravenosa a 22 $\mu\text{mol/kg/día}$. Como controles negativos y positivos, respectivamente, se incluyeron grupos de ratas tratados con suero salino y pentamidina.

Los números en negrita que se enumeran en relación con cada ejemplo corresponden a los números enumerados en la Tabla 1.

Ejemplo 1

Síntesis de carbonato de metil-4-nitrofenilo (12)

A una solución enfriada en hielo de 4-nitrofenol (7,36 g, 0,053 mol) y piridina (4,3 g, 0,054 mol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a 0-5°C se añadió una solución de cloroformato de metilo (5 g, 0,053 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se agitó durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante toda la noche (16 h). Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó sucesivamente con agua (50 ml), NaOH ac. (0,5 N, 50 ml), solución de NaCl ac. sat. (50 ml), agua (3 x 50 ml) y se secó (Na_2SO_4). La solución de CH_2Cl_2 se pasó a través de una columna de gel de sílice usando cloroformo (100%) como eluyente para suministrar carbonato puro 12 (10 g, 96%) como un sólido blanco. La purificación del carbonato por recristalización dio un rendimiento del 80%: CCF (R_f) 0,50 (CHCl_3 al 100%); pf 111-112°C; IR (KBr) 3121, 3086, 1766, 1618, 1602, 1522, 1443, 1366, 938, 858, 667 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) 8,24 (d, 2H, J = 9,05 Hz, Ar-CH), 7,34 (d, 2H, J = 9,05 Hz, Ar-CH), 3,91 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) 155,71 (OCOO), 153,28 (Ar-OCO), 145,61 (C- NO_2), 125,51 (Ar-CH), 121,96 (Ar-CH), 56,07 (OCH_3); EM m/e (EI^+ , intensidad relativa, %) 197 (25), 153 (33), 123 (100), 95 (21), 92 (45), 77 (46), 64 (32), 63 (33), 59 (55).

Ejemplo 2

2,5-bis[4-(N-metoxycarbonil)amidino]fenil]furano (2)

A una suspensión en agitación de bisamidina 1 (0,5 g, 0,00164 mol) en DMF en seco (8 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de carbonato de metil-4-nitrofenilo (0,72 g, 0,0036 mol) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche (16 h). Se añadió agua (20 ml) a la mezcla, se agitó durante unos minutos y se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml), y éter (10 ml) y se secó. La cristalización a partir de etanol dio carbamato puro 2 (80%) como un sólido blanco: CCF (R_f) 0,49 (CHCl_3 , MeOH, NH_4OH , 4:1:0,2, v/v); pf > 300°C dec.; IR (KBr) 3500- 3100, 3010, 2956, 1672, 1609, 1566, 1518, 1476, 1442, 1266, 1198, 1147, 1124, 1086, 1030, 940, 856, 806, 786, 764, 674, 604, 548 cm^{-1} ; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (s, 4H, NH), 8,07 (d, 2H, J = 8,18 Hz, Ar-CH), 7,95 (d, 2H, J = 8,30 Hz, Ar-CH), 7,30 (s, 2H, furano-CH), 3,63 (s, NCOOCH_3); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 165,61, 164,36, 152-61, 132,96, 132,81, 128,36, 123,34, 110,52, 51,85 EM m/z (FAB, tioglicerol) 421 (M+1), 389, 363, 346, 321, 305, 289, 271, 257, 237, 230. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N.

Ejemplo 3

Síntesis de carbonato de 4-nitrofenil-2,2,2-tricloroetilo (14)

A una solución enfriada en hielo de 4-nitrofenol (2,0 g, 14,4 mmol) y trietilamina (1,6 g, 15,8 mmol) (o piridina) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0-5°C se añadió una solución de cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (3,2 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante toda la noche (16 h). El tratamiento acuoso según se ha descrito anteriormente y la purificación del producto por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo (100%) como eluyente suministraron carbonato puro 14 (4,3 g, 91%). Alternativamente, el producto se purifica por recristalización a partir de hexano con un rendimiento del 60%: CCF (R_f) 0,56 (CHCl_3 al 100%); pf 59-60°C; IR (KBr) 3123, 3093, 3012, 2967, 2871, 2462, 2365, 2343, 1771, 1630, 1541, 1496, 1432, 1362, 1288, 1251, 1020, 954, 843, 783 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,33 (d, 2H, J = 9,36 Hz, Ar-CH), 7,45 (d, 2H, J = 9,36 Hz, Ar-CH), 4,91 (s, 2H, OCH_2CCl_3), RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 155,21 (OCOO), 151,68 (Ar-OCO), 145,91 (C- NO_2), 125,64, 121,89, 93,95 (CCl_3), 77,56 (CH_2CCl_3); EM m/e (EI^+ , intensidad relativa, %) 314 (M^+ , 1), 313 (5), 280 (17), 278 (26), 196 (14), 182 (25), 166 (74), 139 (100), 135 (20), 133 (57), 131 (58), 122 (24), 109 (40), 95 (32), 63 (22). Anal. ($\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_5\text{Cl}_3$) C, H.

Ejemplo 4

Síntesis de 2,5-bis[4-(N-2,2,2-tricloroetoxycarbonil)amidino]fenil]furano (3)

A una suspensión de amidina 1 (0,5 g, 0,00164 mol) y diisopropiletilamina (0,43 g, 0,0033 mol) en mezcla de THF/ CH_3CN (20 ml, 1:1 v/v) a temperatura ambiente, se añadió una solución de carbonato de 4-nitrofenil-2,2,2-tricloroetilo (1,1 g, 0,0035 mol) en THF (10 ml) y se agitó durante 24 h. Se eliminaron los disolventes en un rotavaporador y el residuo se enfrió en hielo, se trituró con éter dietílico anhidro (20 ml), se filtró, se lavó con éter (2 x 20 ml), se secó y cristalizó a partir de mezcla de CHCl_3 -éter para obtener carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (3) (0,65 g, rendimiento del 60%) como un sólido amarillo: CCF (R_f) 0,6; (CHCl_3 , MeOH, NH_4OH , 4:1:0,2, v/v); pf 134-136°C; IR (KBr) 3509-3029, 3010, 2997, 2952, 1682, 1615, 1600, 1517, 1492, 1485, 1412, 1377, 1251, 1147, 1130, 1120, 1058, 1028, 939, 849, 798, 730, 716, 634, 560 cm^{-1} ; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,80-9,60 (s ancho, 4H, NH), 8,07 (d, J = 8,73 Hz, 4H, Ar-CH), 8,02 (d, J = 8,73 Hz, 4H, Ar-CH), 7,39 (s, 2H, CH-furano), 4,98 (s, 4H, OCH_2CCl_3); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 166,35, 152,58, 133,57, 129,23, 123,39, 111,23, 95,57 (CCl_3), 74,49 (CH_2CCl_3); EM $m/2$ (FAB, tioglicerol): 656 (M+1, 9 picos isotópicos), 507 (7 picos), 481 (8 picos), 464,0 (6 picos), 357 (3 picos), 314 (3 picos), 304, 288, 271, 262, 245, 232. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_6$) C, H, N.

Ejemplo 5

Síntesis de carbonato de 4-nitrofenil-tioetilo (18)

- 5 Se sintetizó tiocarbonato 18 a partir de 4-nitrofenol y cloroformato de tioetilo en piridina/CH₂Cl₂ según se describe previamente, con un rendimiento del 92% y posteriormente se purificó por cromatografía sobre columna de sílice para producir cristales incoloros puros: CCF (R_f) 0,6 (CHCl₃ al 100%); pf 65-66°C; IR (KBr) 3120, 3089, 2944, 2588, 2000, 1942, 1740, 1528, 1454, 1352, 1198, 1102, 894, 748, 660, 526 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (dd, 2H, J = 4,92, 2,07 Hz, Ar-CH), 7,33 (dd, 2H, J = 4,92, 2,22 Hz, Ar-CH), 2,96 (q, 2H, J = 14,84 Hz, SCH₂), 1,38 (t, 3H, J = 7,46 Hz, CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 169,70, 155,79, 145,52, 125,44, 122,21, 26,04 (SCH₂), 14,85 (CH₃); EM *m/e* (EI⁺, intensidad relativa, %) 227 (M⁺, 4), 139 (12), 109 (19), 89 (100), 63 (12). Anal. (C₉H₉NO₄S) C, H.

Ejemplo 6

- 15 *Síntesis de 2,5-bis[4-(N-tioetilcarbonil)amidino]fenil]furano(4)*

- A una suspensión de bisamidina 1 (0,6 g, 0,002 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de tiocarbonato de 4-nitrofenil etilo (0,9 g, 0,004 mol). La solución resultante se agitó durante 24 h. Se añadió agua con hielo (40 ml) a la mezcla y se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml), éter (30 ml) y se secó. Se purificó el sólido en bruto por cristalización a partir de etanol-éter para suministrar carbamato 4 (0,6 g, 62%) como un sólido amarillo: CCF (R) 0,58 (CHCl₃, MeOH, NH₄OH, 4:1:0,2, v/v); pf > 300°C; IR (KBr) 3442-3200, 3040, 2970, 2928, 2866, 1668, 1610, 1592, 1562, 1469, 1413, 1382, 1320, 1305, 1283, 1208, 1130, 1110, 1090, 1016, 939, 885, 842, 768 cm⁻¹; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,26 (d, 4H, D₂O intercambiable, J = 45 Hz, NH), 8,07 (d, 4H, J = 8,42 Hz, Ar-CH), 7,96 (d, 4H, J = 8,30 Hz, Ar-CH), 7,31 (s, 2H, CH-furano), 2,78 (q, 4H, J = 14,3 Hz, SCH₂), 1,24 (t, 6H, J = 7,32 Hz, SCH₂CH₃); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 181,37, 162,06, 152,64, 132,95, 132,35, 128,70, 123,43, 110,76, 24,06 (SCH₂), 15,34 (SCH₂CH₃); EM *m/z* (FAB, ácido m-nitrobenzoico) 481 (M+1), 429, 413, 397, 321, 298, 272, 257, 231. Anal. (C₂₄H₂₄N₄O₃S₂·0,25 H₂O) C, H, N.

Ejemplo 7

- 30 *Carbonato de bencil-4-nitrofenilo (19)*

- Se sintetizó carbonato 19 a partir de 4-nitrofenol y cloroformato de bencilo según se describe anteriormente, en un rendimiento del 80% después de purificación de columna de sílice, como un sólido blanco: CCF (R_f) 0,55 (CHCl₃ al 100%); pf 81°C; IR (KBr) 3098, 3034, 2855, 1758, 1617, 1528, 1387, 1355, 1285, 1227, 1112, 1049, 965, 870, 780, 729, 583, 511 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 7,43 (m, 5H, Ar-CH de bencil), 7,37 (d, 2H, J = 9,4 Hz, OCH₂-Ar); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 155,53, 152,45, 145,40, 134,20, 129,07, 128,81, 128,66, 125,30, 121,77, 71,01; EM *m/e* (EI⁺, intensidad relativa, %) 274, 244, 230, 199, 140, 131, 108.

- 40 Ejemplo 8

Síntesis de 2,5-bis[4-(N-benciloxicarbonil)amidino]fenil]furano (5) y sal dimaleato

- A una suspensión de bisamidina 1 (0,5 g, 0,0016 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de bencil-4-nitrofenilo (1,6 g, 0,006 mol). La solución resultante se agitó durante 24 h y a continuación se añadió agua con hielo (40 ml) y se extrajo con CHCl₃ (2 x 50 ml). Se lavó el extracto de CHCl₃ con NaOH ac. (1 N, 40 ml), NaCl sat. (40 ml), agua (50 ml) y se secó (Na₂SO₄). Se filtró la solución, se concentró en un rotoevaporador, se enfrió en baño de hielo, se trituró con éter (30 ml), se filtró, se lavó con éter (3 x 20 ml) y se secó al vacío durante 16 h para producir carbamato 5 como sólido amarillo claro brillante (0,77 g, 52%): CCF (R_f) 0,76 (CHCl₃, MeOH, NH₄OH, 4:1:0,2, v/v); pf 225°C dec.; IR (KBr) 3480-3140, 3111, 3087, 3063, 3032, 2960, 2866, 1667, 1612, 1570, 1507, 1497, 1375, 1296, 1266, 1145, 926, 859, 787, 744, 702 cm⁻¹; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 4H, D₂O intercambiable, NH), 8,09 (d, 4H, J = 8,57 Hz, Ar-CH), 7,95 (d, 4H, J = 8,57 Hz, Ar-CH), 7,42-7,31 (2 x d + 3 x t, 10H, Ar-CH), 7,30 (s, 2H, CH-furano), 5,13 (s, OCH₂Ph, 4H), RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 165,97, 163,69, 152,62, 137,12, 132,89, 132,86, 128,44, 128,35, 127,97, 127,77, 123,35, 110,60, 66,04 (OCH₂Ph); EM Me (FAB, ácido m-nitrobenzoico) 573 (M+1), 460, 439, 421, 378. Anal. (C₃₄H₂₈N₄O₅·2H₂O) C, H, N.

- Una mezcla de la base libre de carbamato 5 (0,4 g, 0,0007 mol), ácido maleico (0,18 g, 0,0016 mol) y etanol en seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió en baño de hielo, se trituró con Et₂O seco (25 ml), se filtró, se lavó con Et₂O (3 x 10 ml) y se secó en un horno al vacío a 50°C durante toda la noche para producir sal 5-dimaleato como un sólido amarillo (0,53 g, 94%): pf 155-157°C dec.; IR (KBr): 3480-3140, 3111, 3087, 3063, 3032, 2960, 1667, 1612, 1570, 1507, 1497, 1375, 1266, 1145, 926, 859, 787, 744, 702 cm⁻¹; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,40-9,80 (s ancho, 2H, D₂O intercambiable, NH), 8,03 (d, 4H, J = 8,56 Hz, Ar-CH), 7,99 (d, 4H, J = 8,56 Hz, Ar-CH), 7,42-7,31 (2 x d + 3 x t, 10H, Ar-CH), 7,35 (s, 2H, CH-furano), 6,18 (s, 2H, O₂CCH=CHCO₂), 4,19 (s, 4H, OCH₂Ph); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 166,77, 165,49, 152,57, 136,39, 133,34, 132,07, 128,94, 128,39, 128,11, 128,01, 123,36, 111,03, 66,72 (OCH₂Ph); EM *m/e* (FAB, ácido m-nitrobenzoico) (base libre) 573,2, 460,1, 421,2, 378,2; Anal. (C₄₂H₃₆N₄O₁₃) C, H, N.

ES 2 282 127 T3

Ejemplo 9

Síntesis de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

Se sometió a reflujo una mezcla de 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona (15,0 g, 0,132 mol), α,α -azobisisobutironitrilo (AIBN) (1,08 g, 0,0066 mol) y N-bromosuccinimida (23,4 g, 0,132 mol) en tetracloruro de carbono recién destilado (350 ml) en nitrógeno durante 16 h. Se concentró la mezcla a la mitad del volumen inicial, se enfrió en un baño de hielo y se filtró completamente el sólido blanco. La concentración del filtrado (solución de CCl_4) en un rotoevaporador a presión reducida dio 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como un líquido marrón claro con un rendimiento al 90% (25 g). Debido a la inestabilidad del producto a temperatura ambiente, se usó sin purificación durante la etapa siguiente. Sin embargo, se purificó una pequeña cantidad del producto en bruto (100 mg) para análisis de RMN, a través de un breve lecho de gel de sílice usando CHCl_3 (100%) como eluyente. RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,21 (s, 2H, CH_2Br), 2,14 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 151,72 (OCOO), 138,08 ($=\text{CCH}_2\text{Br}$), 134,62 ($=\text{C}-\text{CH}_3$), 18,01 (CH_2Br), 9,51 (CH_3).

Ejemplo 10

Síntesis de formato de (5-metil-1,3-dioxol-2-ona-4-il)metilo

A una solución enfriada en hielo de 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (24 g, 0,124 mol) y ácido fórmico (19,5 g, 0,43 mol) en acetonitrilo (250 ml) a 0°C se añadió trietilamina (44 g, 0,44 mol) gota a gota durante un periodo de 15 min. A continuación se eliminó el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla a la mitad del volumen inicial en un rotoevaporador y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se lavó el extracto orgánico sucesivamente con NaHCO_3 sat. (200 ml), NaCl sat. (200 ml), agua (200 ml) y se secó (Na_2SO_4). La concentración del filtrado dio éster de formato en bruto como un líquido incoloro (20 g): RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H, CH_2OOCH), 4,91 (s, 2H, CH_2), 2,16 (s, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 8160,26 (CH_2OOCH), 152,06 (OCOO), 140,59 ($=\text{CCH}_2$), 133,14 ($=\text{CCH}_3$), 53,15 (CH_2OOCH), 9,42 (CH_3).

Ejemplo 11

Síntesis de 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona

A una solución del formato en bruto (19,9 g) y metanol al 80% (250 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl conc. (1 ml) y se agitó durante 6 h. Se evaporó metanol en un rotoevaporador a 30°C a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El paso a través de un breve lecho de gel de sílice y la concentración dieron 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como un aceite incoloro (7,0 g, 43%): RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,37 (s, 2H, CH_2OH), 2,80 (s, 1H, OH, D_2O intercambiable), 2,11 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 152,94 (OCOO), 137,63 ($=\text{CCH}_2\text{OH}$), 135,01 ($=\text{CCH}_3$), 53,32 (CH_2OH), 9,33 (CH_3).

Ejemplo 12

Síntesis de carbonato de 4-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-5-il)metil-4-nitrofenilo (23)

Se sintetizó carbonato 23 a partir de 4-metil-5-hidroximetil-1,3-dioxol-4-en-2-ona y clorofomato de 4-nitrofenilo en CH_2Cl_2 /piridina y se purificó por cristalización a partir de cristales incoloros de cloroformo con un rendimiento del 76%: CCF (R_f) 0,23 (CHCl_3 al 100%); pf $120-121^\circ\text{C}$ (lit.³¹ $116-117^\circ\text{C}$); IR (KBr) 3115, 3096, 2928, 2854, 1811, 1780, 1742, 1619, 1593, 1525, 1494, 1352, 1308, 1246, 1221, 1054, 860, 768 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (d, 2H, $J = 9,04$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 9,20$ Hz), 5,03 (s, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2,22 (s, 2H, OCOOCH_2); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 155,36 ($\text{OC}=\text{OO}$), 152,46, 151,85 ($\text{C}=\text{O}$ vinileno), 145,93 ($\text{Ar}-\text{NO}_2$), 141,62, 132,45, 125,59, 121,90, 58,37 (OCH_2), 9,65 ($\text{C}=\text{CCH}_3$); EM m/e (EI^+ , intensidad relativa, %) 295 ($\text{M}+1$), 139 (9), 113 (100), 69 (23), 43 (74). Anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_8$) C, H, N.

Ejemplo 13

Síntesis de 2,5-bis[4-[N-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-1-il)metoxycarbonil]amidinofenil]furano (6)

A una suspensión de bisamidina 1 (0,7 g, 0,0023 mol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de carbonato de (4-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-1-il)metil-4-nitrofenilo (1,5 g, 0,0052 mol) en DMF (5 ml) y se agitó durante 24 h. Se añadió agua con hielo (50 ml), se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml), éter (30 ml) y se secó al vacío. Se cristalizó el producto en bruto a partir de mezcla de CHCl_3 -éter para producir 6 puro (1,26 g, 89%) como un sólido amarillo: CCF (R_f) 0,33 (CHCl_3 , MeOH , NH_4OH , 4:1:0,2, v/v); pf $153-155^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3500-3120, 3105, 3075, 2866, 3037, 1825, 1667, 1660, 1618, 1610, 1521, 1497, 1417, 1394, 1266, 1230, 1145, 1094, 989, 927, 787, 687 cm^{-1} ; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (s, 4H, D_2O intercambiable, NH), 8,09 (d, $J = 8,43$ Hz, $\text{Ar}-\text{CH}$), 7,96 (d, 4H, $J = 8,24$ Hz, $\text{Ar}-\text{CH}$), 7,31 (s, 2H, $\text{CH}-\text{furano}$), 4,95 (s, 4H, OCH_2), 2,18 (s, 6H, $\text{C}=\text{CCH}_3$); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 166,23, 162,91, 152,60 ($\text{C}=\text{O}$, dioxolona), 151,96, 139,53, 134,09, 132,96, 132,65, 128,47, 123,35, 110,66, 54,17 (OCH_2), 8,82 ($\text{C}=\text{CCH}_3$); EM m/z (FAB, ácido m-nitrobenzoico) 617 ($\text{M}+1$), 505, 487, 460, 443, 424, 375, 357. Anal. ($\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{11}$) C, H, N.

Ejemplo 14

Síntesis de carbonato de difenilo (20)

- 5 Se preparó carbonato 20 por reacción de fenol con cloroformato de fenilo en piridina/CH₂Cl₂ seguido de tratamiento acuoso según se describe anteriormente con un rendimiento del 90% como un sólido blanco: CCF (R_f) 0,7 (CHCl₃ al 100%); pf 79-80°C; IR (KBr) 3066, 1776, 1604, 1495, 1457, 1400, 1285, 1189, 997, 755, 691 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 (t, 4H, J = 8,02 Hz), 7,26 (d, 6H, J = 8,73 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 152,29, 151,14, 129,77, 126,50, 121,10; EM *m/e* (EI⁺, intensidad relativa, %) 214 (M⁺, 100), 170 (46), 169 (37), 142 (43), 141 (64), 94 (13), 77 (87), 65 (26), 51 (25), 39 (23).

Ejemplo 15

Síntesis de 2,5-bis[4-(N-fenoxicarbonil)amidinofenil]furano (7)

- 15 A una suspensión de bisamidina 1 (0,5 g, 0,0016 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió carbonato de difenilo (0,77 g, 0,0036 mol). La solución resultante se agitó durante 24 h y a continuación se añadió agua con hielo (40 ml) y se filtró el sólido resultante, se lavó con agua en abundancia (3 x 30 ml), éter (2 x 30 ml) y se secó al vacío en un desecador durante 16 h para suministrar carbamato 7 (0,53 g, 63%) como un sólido amarillo: CCF (R_f) 0,68 (CHCl₃, MeOH, NH₄OH, 4:1:0,2, v/v); pf > 300°C; IR (KBr) 3680-3000, 1674, 1615, 1462, 1515, 1488, 1412, 1382, 1266, 1199, 1170, 1145, 1030, 1016, 939, 969, 864, 798, 738, 693, 589 cm⁻¹; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,30 (s, 4H, D₂O intercambiable, NH), 8,12 (d, 4H, J = 7,61 Hz, Ar-CH), 7,98 (d, 4H, J = 7,30 Hz, Ar-CH), 7,44 (t, 4H, J = 7,46 Hz, Ar-m-H), 7,33 (s, 2H, CH-furano), 7,22 (t, 2H, J = 6,19 Hz, Ar-p-CH), 7,20 (d, 4H, J = 8,57 Hz, Ar-o-CH); RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 166,78, 162,12, 152,65, 151,63, 151,63, 133,08, 132,58, δ 129,17, 128,59, 124,92, 123,43, 121,95, 115,19, 110,79; EM *m/z* (FAB, ácido m-nitrobenzoico) 545 (M+1), 460, 451, 425, 408, 391, 357, 329. Anal. (C₃₂H₂₄N₄O₅) C, H, N.

Ejemplo 16

- 30 *Síntesis de carbonato de bis(4-flourofenilo) (21)*

- La reacción de 4-fluorofenol con cloroformato de 4-fluorofenilo en piridina/CH₂Cl₂ según se describe anteriormente produjo carbonato 21 después de cromatografía sobre columna de sílice con un rendimiento del 85% como un sólido blanco: CCF (CHCl₃ al 100%) 0,7; pf 122-123°C; IR (KBr) 3130, 3091, 1885, 1764, 1649, 1610, 1508, 1304, 1234, 1176, 1094, 1010, 902, 838, 729, 576, 510 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,24 (dd, 4H, J = 9,05, 4,44 Hz), 7,08 (dd, 4H, J = 8,89, 8,09 Hz); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 161,93, 159,50, 152,34, 147,06, 147,03, 122,61, 122,53, 116,60, 116,36; EM *m/e* (EI⁺, intensidad relativa, %) 250 (M⁺, 82) 206 (27), 178 (12), 177 (43), 139 (11), 112 (25), 111 (20), 95 (100), 83 (32), 75 (19), 57 (17).

- 40 Ejemplo 17

Síntesis de 2,5-bis[4-(N-(4-fluoro)fenoxicarbonil)amidinofenil]furano (6)

- 45 A una suspensión de bisamidina 1 (0,5 g, 0,0026 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió una solución de carbonato 21 (0,87 g, 0,0035 mol). La solución resultante se agitó durante 16 h. Se añadió agua con hielo (40 ml) a la mezcla y se filtró, se lavó con agua (3 x 30 ml), éter (30 ml) y se secó al vacío durante 24 h para suministrar carbonato de 4-fluorofenilo 8 (0,92 g, 61%) como un sólido amarillo: CCF (R_f) 0,45 (CHCl₃, MeOH, NH₄OH, 4:1:0,2, v/v); pf > 300°C; IR (KBr) 3465-3000, 1667, 1621, 1491, 1260, 1187, 1139, 1078, 969, 859, 793, 665 cm⁻¹; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 4H, D₂O intercambiable, NH), 8,12 (d, J = 8,73 Hz, Ar-CH), 7,98 (d, 4H, J = 8,57 Hz, Ar-CH), 7,33 (s, 2H, CH-furano), 7,22 (d, 8H, J = 6,5 Hz, F-Ar-CH) RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ 162,12, 161,86, 157,77, 156,53, 154,21, 153,45, 152,57, 147,76, 133,00, 132,45, 132,65, 128,79, 128,44, 127,83, 123,46, 123,38, 123,31, 115,97, 115,89, 115,60, 115,47, 115,37, 115,25; EM *m/z* (FAB, ácido m-nitrobenzoico) 581 (M+1), 469, 443, 426, 357, 331. Anal. (C₃₂H₂₂N₄O₅F₂·0,5H₂O) C, H, N.

- 55 Ejemplo 18

Síntesis de carbonato de bis(4-metoxifenilo) (22)

- 60 La reacción de 4-metoxifenol con cloroformato de 4-metoxifenilo en piridina/CH₂Cl₂ seguido de tratamiento acuoso según se describe anteriormente dio carbonato 22, después de cromatografía sobre columna de sílice, con un rendimiento del 93% como un sólido blanco: CCF (R_f) 0,53 (CHCl₃ al 100%); pf 95°C; IR (KBr) 3076, 2958, 2848, 1772, 1610, 1514, 1470, 1286, 1242, 1182, 1028, 894, 836, 776, 726, 534 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,16 (d, 4H, J = 9,05 Hz), 6,88 (d, 4H, J = 9,04 Hz), RMN ¹³C (CDCl₃) δ 157,71, 153,04, 144,83, 121,96, 114,68, 55,80 (OCH₃); EM *m/e* (EI⁺, intensidad relativa, %) 274 (M⁺, 100), 230 (33), 215 (29), 187 (12), 124 (16), 123 (46), 107 (10), 95 (12), 77 (13), 64 (7), 52 (5), 41 (6).

Ejemplo 19

Síntesis de 2,5-bis[4-(N-(4-metoxi)fenoxycarbonil) amidinofenil]furano (9)

5 A una suspensión de bisamidina 1 (0,7 g, 0,0016 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de bis(4-metoxi)fenilo (1,39 g, 0,0051 mol) y se agitó durante 24 h. A continuación se añadió éter anhidro (25 ml) al producto precipitado, se agitó durante unos minutos y se filtró, se lavó con éter (3 x 15 ml) y se secó al vacío en un desecador durante 48 h para suministrar carbamato de 4-metoxifenilo 9 (0,9 g, 65%) como un sólido amarillo: CCF (R_f) 0,68 (CHCl_3 , MeOH, NH_4OH , 4:1:0,2, v/v); pf > 300°C; IR (KBr) 3450-3100, 3010, 2934, 2836, 1683, 1484, 1256, 1184, 1142, 1078, 1033, 1010, 967, 928, 850, 801, 774, 753, 696, 659, 607, 583, 559, 531 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,26 (s, 4H, NH), 8,11 (d, 4H, J = 8,54 Hz, Ar-CH), 7,98 (d, 4H, J = 8,53 Hz, Ar-CH), 7,34 (s, 2H, furano-CH), 7,09 (d, 4H, J = 9,04 Hz, Ar-CH de Ar-OCH $_3$), 6,93 (d, 4H, J = 9,03 Hz, Ar-CH de Ar-OCH $_3$), 3,75 (s, 6H, OCH $_3$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 166,62, 156,26, 152,64, 145,07, 133,03, 132,64, 128,53, 123,41, 122,66, 114,12, 110,72, 55,36. EM m/z (FAB, tioglicerol) 605 (M+1), 481, 429, 323, 303, 289, 273, 257, 247, 229. Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1 \text{ DMF}$) C, H, N.

Ejemplo 20

Síntesis de carbonato de 1-cloroetil-4-nitrofenilo (16)

20 A una solución enfriada en hielo de 4-nitrofenol (2,0 g, 0,015 mol) y trietilamina (1,6 g, 0,016 mol) (o piridina) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0-5°C se añadió una solución de cloroformato de 1-cloroetil (2,1 g, mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante toda la noche (16 h). Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml), NaOH ac. (0,5 N, 50 ml), solución de NaCl sat. (50 ml), agua (3 x 50 ml) y se secó (Na_2SO_4). Se filtró la solución de CH_2Cl_2 , se evaporó en un rotoevaporador y se purificó el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice usando cloroformo (100%) como eluyente para suministrar 16 puro como un sólido blanco: CCF (R_f) 0,75 (CHCl_3); pf 70-71°C (lit.²² 69-70°C); IR (KBr) 3116, 3084, 2999, 2932, 2864, 2364, 2330, 1779, 1626, 1525, 1355, 1245, 1101, 914, 863, 779, 677 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,31 (dd, 2H, J = 5,08, 2,07 Hz, Ar-CH), 7,43 (dd, 2H, J = 4,76, 2,22 Hz, Ar-CH), 6,50 (q, 1 H, J = 11,67 Hz, CHClCH_3), 1,93 (d, 3H, J = 5,87 Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 155,16, 150,65, 145,94, 125,63, 121,89, 85,44, 25,34; EM m/e (EI^+ , intensidad relativa) 210 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 4), 139 (26), 122 (13), 109 (8), 76 (13), 75 (11), 65 (27), 64 (17), 63 (100), 50 (10), 43 (13).

Ejemplo 21

Síntesis de carbonato de 1-acetoxietil-4-nitrofenilo (17)

35 A una solución de carbonato de 1-cloroetil-4-nitrofenilo (2,0 g, 0,0082 mol) en ácido acético glacial (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió acetato mercúrico (3,8 g, 0,012 m) y se agitó la mezcla durante 40 h. A continuación se añadió agua (100 ml) a la mezcla y se extrajo con éter (2 x 75 ml). Se lavó la fase etérica con NaOH ac. (0,5 N, 30 ml), NaCl sat. (30 ml), agua (2 x 50 ml) y se secó (Na_2SO_4 anhidro). Se filtró la solución, se concentró en un rotoevaporador y se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice para producir carbonato de 1-acetoxietil-4-nitrofenilo puro (17) (1,9 g, 89%) como un líquido incoloro: CCF (R_f) 0,65 (CHCl_3); IR (película) 1779 (OCO), 1749 (CH_3COO), 1615, 1592, 1528, 1491, 1266, 1110, 1070, 857 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (d, 2H, J = 9,05 Hz, Ar-CH), 7,41 (d, 2H, J = 9,04 Hz, Ar-CH), 6,84 (q, ^1H , J = 10,95 Hz, $\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_3$), 2,14 (s, 3H, COCH_3), 1,62 (d, 3H, 5,4 Hz, CHCH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 169,09, 155,33, 150,70, 145,76, 125,52, 121,94, 92,47 (CHOAc), 20,96 (COCH_3), 19,61 (CHCH_3); EM m/e (EI^+ , intensidad relativa) 210 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$, 3), 166 (4), 122 (5), 87 (33), 63 (6), 50 (3), 43 (100).

Ejemplo 22

Síntesis de 2,5-bis[4-(1-acetoxietoxicarbonil)amidinofenil]furano (10)

55 Una mezcla de bisamidina 1 (0,4 g, 0,0013 mol), diisopropiletilamina (0,35 g, 0,0026 mol) y THF/ CH_3CN (mezcla 1:1, 15 ml) se agitó a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de carbonato de 1-acetoxietil-4-nitrofenilo (0,71 g, 0,00264 mol) en THF (5 ml) y se siguió agitando durante 24 h. Se eliminaron los disolventes en un rotoevaporador a presión reducida a 40°C, se trituró con éter anhidro (20 ml), se filtró, se lavó con éter (2 x 25 ml), se secó en aire y cristalizó a partir de éter de CHCl_3 para producir carbamato de 1-acetoxietilo (10) como un sólido amarillo en un rendimiento del 71% (0,52 g): CCF (R_f) 0,5 (CHCl_3 , MeOH, NH_4OH , 4:1:0,2, v/v); pf 165-167°C dec; IR (KBr) 3690-2900 (br), 3458 (s), 3324 (s), 3131 (s), 2945 (s), 1734, 1667, 1640, 1607, 1562, 1488, 1412, 1362, 1279, 1243, 1147, 1117, 1089, 1057, 1022, 992, 932, 885, 842, 797, 597, 566 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,33 (s, 4H, NH), 8,09 (d, 4H, J = 8,54 Hz, Ar-CH), 7,96 (d, 4H, J = 8,54 Hz, Ar-CH), 7,34 (s, 2H, CH-furano), 6,79 (q, 2H, J = 10,87 Hz, CHOAc), 2,03 (s, 6H, CH_3), 1,55 (d, 6H, J = 5,39 Hz, CHCH_3); RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ 168,93, 166,84, 161,49, 152,65, 133,06, 132,58, 128,59, 123,42, 110,82, 89,18, 20,82, 19,63 (CH_3); EM m/z (FAB, tioglicerol) 565 (M+1), 479, 461, 435, 375, 357, 331, 314, 288, 271. Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_9$) C, H, N.

65

Ejemplo 23

Síntesis de 2,5-bis[4-(N-etoxicarbonilo)amidinofenil]furano (11): procedimiento de NaOH

A una suspensión de la bisamidoxima (2,5-bis[4-(N-hidroxi)amidinofenil]furano) (0,86 g, 0,0028 mol) y CH_2Cl_2 (15 ml), se añadió una solución de cloroformato de etilo (1,22 g, 0,011 mol) en CH_2Cl_2 (15 ml) y se agitó durante 10 min. A continuación se añadió NaOH ac. (1 N, 12 ml) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua con hielo (10 ml), se filtró, se lavó con agua en abundancia (3 x 30 ml), se secó al aire y cristalizó a partir de etanol para dar carbonato de etilo puro (11) (0,67 g, rendimiento del 50%) como un sólido blanco.

Ejemplo 24

Síntesis de carbonato de 4-nitrofenil etilo (13): procedimiento de carbonato

La reacción de 4-nitrofenol con cloroformato de etilo en piridina/ CH_2Cl_2 según se describe anteriormente dio carbonato 2 como cristales incoloros con un rendimiento del 92% por purificación cromatográfica y del 82% por procedimientos de cristalización. CCF (R_f) 0,48 (CHCl_3 al 100%); pf 70-71°C; IR (KBr) 3124, 3092, 3010, 2920, 2866, 1772, 1622, 1600, 1536, 1278, 1112, 1060, 1006, 908, 860, 774, 732, 662, 527, 502 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (d, 2H, J = 9,05 Hz, Ar-CH), 7,38 (d, 2H, J = 9,05 Hz, Ar-CH), 4,36 (q, 2H, OCH_2 , J = 14,28 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,07 Hz, CH_3); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 155,84, 152,65, 145,64, 125,48, 121,98, 65,74, 14,35; EM m/e (EI^+ , intensidad relativa, %) 212 (M^+ , 1,4), 211 (1), 139 (100), 109 (60), 89 (100), 93 (13), 81 (11), 65 (21), 63 (13).

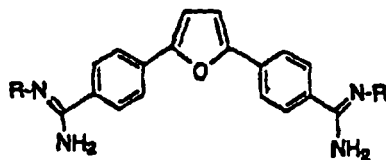
La reacción de bisamidoxima con carbonato de etil-4-nitrofenilo en DMF a temperatura ambiente dio derivado de bis-etoxicarbonilo con un rendimiento del 85% como un sólido blanco. Los datos físicos para el compuesto 11 obtenidos por ambos procedimientos fueron virtualmente idénticos. CCF (R_f) 0,5 (CHCl_3 , MeOH, NH_4OH , 4:1:0,2, v/v); pf > 300°C dec.; IR (KBr) 3700-3100, 3056, 2989, 2937, 2915, 2890, 1770, 1668, 1635, 1481, 1414, 1370, 1266, 1208, 1124, 1035, 1013, 939, 857, 834, 775, 686 cm^{-1} ; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91 (d, 4H, J = 7,21 Hz, Ar-CH), 7,78 (d, 4H, J = 7,20 Hz, Ar-CH), 7,24 (s, 2H, CH-furano), 6,89 (s, 4H, NH), 4,20 (q, 4H, J = 14 Hz, NOCOOCH_2), 1,26 (t, 6H, J = 7,1 Hz, CH_3); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 156,0 (OCOO), 153,48, 152,43, 131,63, 130,17, 127,29, 123,33, 109,70, 63,56, (OCH_2), 14,20 (OCH_2CH_3); EM m/z (FAB, tioglicerol) 481 ($\text{M}+1$), 429, 393, 377, 347, 323, 305, 288, 271, 237. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_7$) C, H, N.

En la memoria descriptiva, y en los ejemplos, se han descrito formas de realización de la invención típicas preferidas y, aunque se emplean términos específicos, se usan sólo en un sentido genérico y descriptivo y no con fines de limitación, siendo el alcance de la invención el expuesto en las siguientes reivindicaciones.

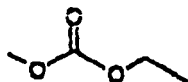
(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA I

Actividad *in vivo* de profármacos de carbamato y carbonato de 2,5-bis(4-amidinofenil)furano frente a *Pneumocystis carinii*



Compuesto	R	Dosificación ^a ($\mu\text{mol/kg/día}$)	Quistes/g de pulmón ^a (% de Toxicidad ^a control)
Solución salina		--	100,0 ^b $\pm$ 13,24
Pentamidina		iv a 22,0	3,06 $\pm$ 0,90
1	H	iv a 13,3	0,83 $\pm$ 0,36
		Oral a 39,8	44,52 $\pm$ 13,30
2 ^c		iv a 22,0	6,91 $\pm$ 6,01
		Oral a 33,0	49,68 $\pm$ 20,50
3 ^d		iv a 22,0	1,85 $\pm$ 1,79
		Oral a 33,0	8,59 $\pm$ 9,14
4		iv a 22,0	83,01 $\pm$ 43,65
		Oral a 33,0	19,52 $\pm$ 14,22
5 ^c		iv a 11,0	0,03 $\pm$ 0,02
		Oral a 33,0	18,09 $\pm$ 9,16
6 ^d		iv a 22,0	0,02 $\pm$ 0,01
		Oral a 33,0	18,73 $\pm$ 11,87
7		iv a 22,0	3,61 $\pm$ 1,80
		Oral a 33,0	5,70 $\pm$ 5,15
8 ^d		iv a 22,0	0,02 $\pm$ 0,01
		Oral a 33,0	2,21 $\pm$ 0,33
9 ^d		iv a 22,0	0,02 $\pm$ 0,01
		Oral a 33,0	2,10 $\pm$ 2,08
10 ^c		iv a 11,0	1,21 $\pm$ 1,02
		Oral a 33,0	57,16 $\pm$ 10,19

11^c

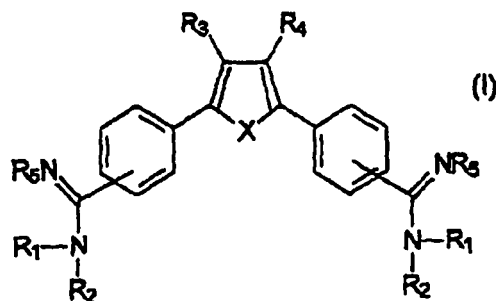
iv a 34,7 1,66 ± 0,58 0
 Oral a 33,0 96,90 ± 48,48 0

Datos de análisis elemental

N° compuesto	Fórmula	Calc. para C	Calc. para H	Calc. para N	Enc. para C	Enc. para H	Enc. para N
2	$C_{20}H_{26}N_4O_5$	62,84	4,80	13,33	63,01	4,74	13,20
3	$C_{24}H_{16}N_4O_5Cl_{16}$	41,70	3,20	8,11	41,54	3,01	8,28
4	$C_{24}H_{14}N_4O_3S_2 \cdot 0,25H_2O$	59,42	5,09	11,55	59,26	4,98	11,29
5	$C_{33}H_{28}N_4O_5 \cdot 2H_2O$	67,09	5,30	9,21	66,67	4,99	9,24
5M	$C_{34}H_{28}N_4O_5 \cdot 2C_4H_4O_4$	62,68	4,51	6,96	62,71	4,47	7,04
6	$C_{30}H_{24}N_4O_{11}$	58,44	3,92	9,09	58,40	4,00	9,09
7	$C_{33}H_{24}N_4O_6 \cdot 1,3H_2O$	67,67	4,72	9,87	67,29	4,53	10,35
8	$C_{32}H_{22}N_4O_5F_2 \cdot 0,5H_2O$	65,12	4,10	9,51	64,82	4,20	10,03
9	$C_{34}H_{28}N_4O_7 \cdot DMF$	65,57	5,21	10,33	67,44	5,19	10,17
10	$C_{28}H_{26}N_4O_9$	59,57	5,00	9,93	59,41	5,06	9,82
11	$C_{24}H_{24}N_4O_7$	60,00	5,04	11,66	59,67	4,95	11,46

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



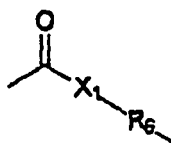
en la que:

X puede ser O, S, o NR' en el que R' es H o un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado;

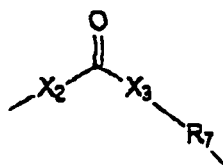
R₁ y R₂ pueden seleccionarse independientemente entre H, un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado, alquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxialquilo, aminoalquilo y alquilaminoalquilo;

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre H, un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado, halógeno, alquilo, y arilo;

R₅ se representa por una fórmula seleccionada entre:



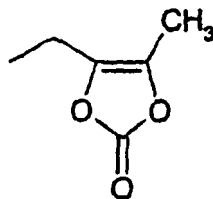
Y



en las que:

X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente entre O y S; y

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado, arilo, bencilo, arilo, un sustituyente que contiene éster, alquilo, CH₂CCl₃ y



en la que:

alquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ sustituido con oxígeno;

alcoxialquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con alcoxi;

cicloalquilo consiste en un alquilo cíclico de C₃ a C₆;

arilo consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀, o un grupo aromático cíclico sustituido de hasta C₁₀ seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, naftilo, tolilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo;

hidroxialquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con hidroxilo;

aminoalquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con amino, en el que el término amino se refiere al grupo NR'R'', en el que R y R'' se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo constituido por H y alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄;

alquilaminoalquilo consiste en un grupo aminoalquilo según se define anteriormente en el que al menos uno de R' y R'' es alquilo lineal o ramificado de C₁ a C₄;

ariloxi consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ sustituido con oxígeno; y

el sustituyente que contiene éster consiste en la fórmula siguiente:



en la que R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y pueden ser alquilo sustituido o sin sustituir que puede ser saturado o insaturado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el compuesto es útil en el tratamiento de infecciones microbianas y/o fúngicas.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

el alquiloxi consiste en -OCH₃;

el alcoxialquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con alcoxi, en el que el alcoxi se selecciona entre el grupo constituido por metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, isopropiloxi y t-butiloxi;

el cicloalquilo consiste en alquilo cíclico de C₃ a C₆, seleccionado entre el grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

el arilo consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ o un grupo aromático cíclico sustituido de hasta C₁₀, seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, naftilo y tolilo;

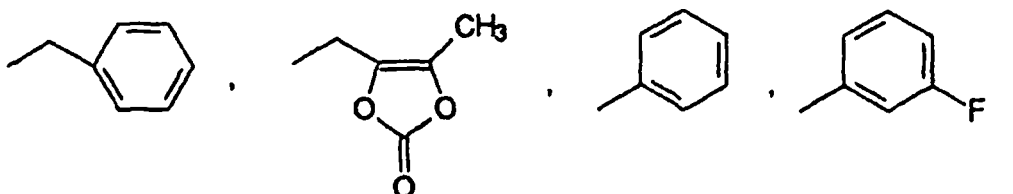
el hidroxialquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con hidroxilo, seleccionado entre el grupo constituido por -CH₂OH y -(CH₂)₂OH;

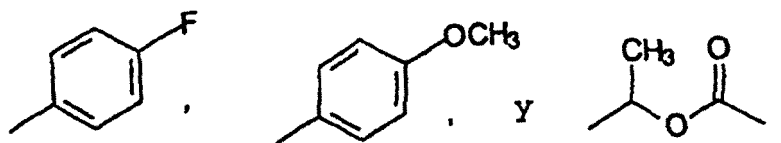
el aminoalquilo consiste en un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado sustituido con amino, en el que el grupo amino se selecciona entre el grupo constituido por NR'R'' en el que R' y R'' se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por H, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo;

el alquilaminoalquilo consiste en un grupo aminoalquilo según se define anteriormente, en el que al menos uno de R' y R'' es un alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado seleccionado entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; y

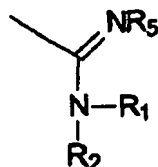
el ariloxi consiste en un grupo aromático cíclico de hasta C₁₀ sustituido con oxígeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre CH₃, CH₂CCl₃, CH₂CH₃,





4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de los sustituyentes presentes en el compuesto de fórmula (I) representado por la fórmula:



está presente en las posiciones para de los grupos aromáticos de fórmula (I).

5. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección en un sujeto que necesita tratamiento, siendo el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que dicho compuesto se administra a dicho sujeto por vía oral o intravenosa.

7. Un compuesto según la reivindicación 5 ó 6, en el que dicho compuesto está presente en una formulación farmacéutica y en el que dicha formulación farmacéutica comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la infección es una infección microbiana.

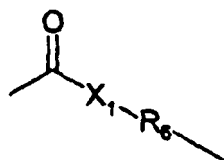
9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que la infección microbiana es neumonía por *Pneumocystis carinii*.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento para preparar un carbamato de bisarilo farmacéuticamente activo de fórmula (I) según se define por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho procedimiento:

hacer reaccionar un carbonato de arilo con bisamidina en presencia de un disolvente orgánico para formar el carbamato de bisarilo

en el que R_5 se representa por la fórmula;



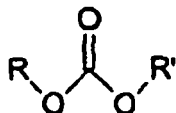
en el que X₁ se selecciona entre uno de O y S; y R₆ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado, arilo, bencilo, ariloxi, un sustituyente que contiene éster y alquiloxi.

12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el carbonato de arilo se selecciona entre carbonato de difenilo, carbonato de bis(4-fluorofenilo), carbonato de bis(4-metoxifenilo), carbonato de bencil-4-nitrofenilo, carbonato de 4-nitrofenil-tioetilo y carbonato de 4-nitrofenil-2,2,2-tricloroetilo, carbonato de metil-4-nitrofenilo, carbonato de bis(3-fluorofenilo), carbonato de etil-4-nitrofenilo, carbonato de (4-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-5-il)metil-4-nitrofenilo y carbonato de 1-acetoxietil-4-nitrofenilo.

13. El procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que el carbamato de bisarilo farmacéuticamente activo se selecciona entre 2,5-bis[4-(N-2,2,2-tricloroetoxycarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-tioetilcarbonyl)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-benciloxycarbonyl)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-fenoxycarbonyl)amidino-

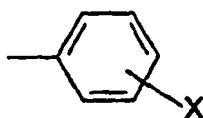
nil]furano, 2,5-bis[4-(N-(4-fluoro)fenoxycarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(N-(4-metoxi)fenoxycarbonil)amidinofenil]furano, 2,5-bis[4-(1-acetoxietoxycarbonil)amidinofenil]furano y 2,5-bis[4-(N-(3-tio)fenoxycarbonil)amidinofenil]furano.

14. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el carbonato de arilo se representa por la fórmula:

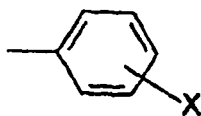


en la que:

R se representa por:



en la que X se selecciona entre H, NO₂, F y OCH₃; y en el que R' se selecciona entre CH₃, CH₃CH₂, CH₂CCl₃, CH(OAc)CH₂, CH₂C₆H₅, y



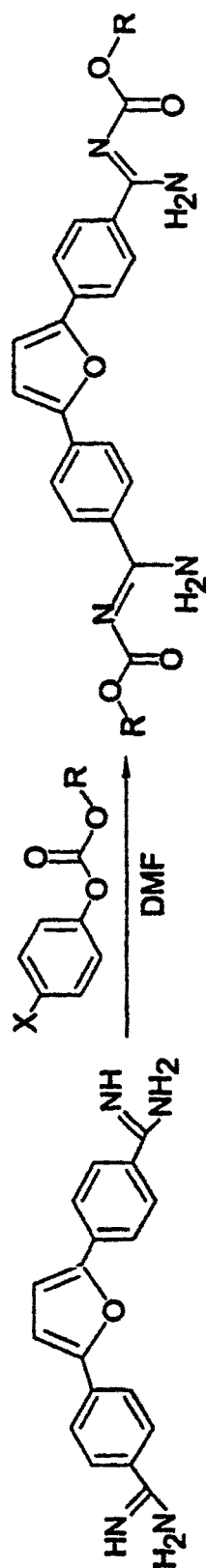
en la que X se selecciona entre H, NO₂, F y OCH₃.

15. El procedimiento según la reivindicación 14, en el que el carbonato de arilo es un carbonato de arilo simétrico.

16. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre dimetilformamida y tetrahydrofurano/CH₃CN.

17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que el tetrahydrofurano/CH₃CN se emplea en presencia de una base.

18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que la base es diisopropiletilamina.



Síntesis de carbamatos de 2,5-bis(4-amidinofenil) furano

FIG. 1.