(19) **OFICIUL DE STAT**
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
BUCUREȘTI

ROMANIA

(11) **Nr. Brevet: 109194**

(12) BREVET DE INVENȚIE
ERATĂ / ERRATUM

(41) Data publicării cererii: - BOPI nr. -
(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
12.1994 BOPI nr. 12/1994

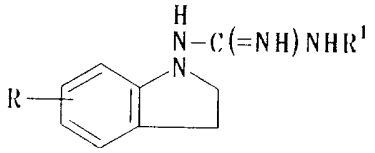
Tip document (A, B, B1, C, C1)	*Localizarea erorii: - pagina din descriere - coloana - linia - cod INID*	*Textul publicat*	*Textul corect*
DOCUMENT TYPE (A, B, B1, C, C1)	***ERROR LOCATION PAGE COLUMN LINE***	***TEXT PUBLISHED***	***SHOULD READ***
C1	col. 43 ln. 4	- CH_7=	- CR_7=
	col. 43 ln. 25	- CH_4=	- CR_4=
	col. 45 ln. 21	- CR_r=	- CR_4=
	col. 49 ln. 11		
	col. 49 ln. 19	R_5	R_{5a}
	col. 50 ln. 19	... ale	inflamatorii ale

DATA PUBLICĂRII ERATEI: **30.04.1998**
(PUBLICATION DATE:)

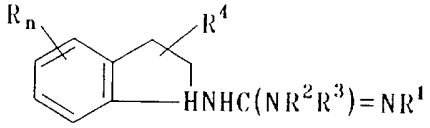
SEMNALAT. ÎN BOPI nr. **4/1998**
(REFFERED TO IN BULLETIN nr.)

Prezenta invenţie se referă la derivaţi de aminoguanidină şi la procedee pentru prepararea acestora, compuşi care se utilizează în compoziţii farmaceutice cu efect, în special, de stimulare a motilităţii gastrointestinale.

Sunt cunoscute guanidinoindoline cu formula generală:

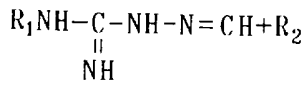


în care R reprezintă hidrogen sau halogen, R^1 reprezintă hidrogen, -OH, $PhCH_2$, ciclopropil, cu activitate diuretică şi antihipertensivă (Ger.Offen. nr. 2605981) precum şi derivaţi de indolin-l-ilguanidină cu formula generală:



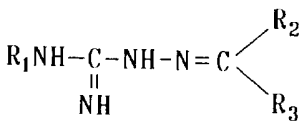
în care R reprezintă hidrogen, alchil, alcoxi, alchiltio, *n* este 1 sau 2, R reprezintă hidrogen, alchil, Ph sau fenilalchil, R^3 şi R^4 sunt hidrogen sau alchil, cu proprietăţi diuretice (Brevet CH nr. 619934).

Sunt cunoscuţi anumiţi derivaţi de aminoguanidină cu formula:



în care R_1 reprezintă aril, eventual substituit şi R_2 reprezintă alchil eventual substituit, aralchil eventual substituit sau aralchenil eventual substituit sau un heterociclu mono- sau diciclic eventual substituit, compuşi care se utilizează la tratarea alergiilor şi a stărilor inflamatorii (Brevet GB nr. 842323).

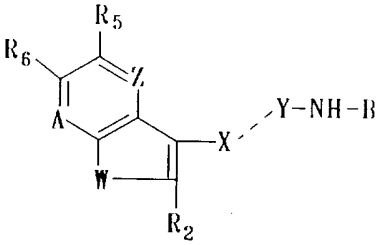
Se cunosc, de asemenea, compoziţii farmaceutice care conţin cel puţin un compus cu formula generală:



în care R_1 reprezintă aril eventual substituit, R_2 reprezintă hidrogen sau un radical de hidrocarbură, eventual substituit şi R_3 reprezintă un radical de hidrocarbură eventual substituit sau R_2 şi R_3 împreună cu atomul de carbon de care sunt legaţi formează un inel homociclic sau heterociclic, compoziţii care se utilizează la tratarea alergiilor şi a stărilor inflamatorii (Brevet GB nr. 842325).

Ca exemplu specific de derivat de aminoguanidină heterociclic, în aceste două brevete, este prezentată N^1-4-metilfenil-N^2-3'-indolil-metilenaminoguanidina, compus care nu este inclus în sfera de protecţie a invenţiei de faţă.

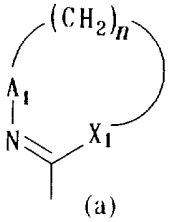
Invenţia lărgeşte gama derivaţilor de aminoguanidină cu proprietăţi farmacologice, cu noi compuşi care prezintă structura chimică corespunzătoare formulei generale I:



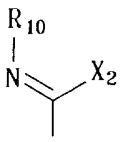
(I)

în care W reprezintă S sau $-NR_1-$ în care radicalul R_1 reprezintă hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon sau acil, R_2 reprezintă hidrogen, halogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, R_5 reprezintă hidrogen, halogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, hidroxi, nitro, amino, alchilamino cu 1...4 atomi de carbon, acilamino, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon, $SO_2NR_aR_b$ în care fiecare dintre radicalii R_a şi R_b reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, ciano sau trimetilsilil sau când A este $-CR_7=$, R_5 reprezintă alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit prin $-SO_2-$alchil cu 1...6 atomi de carbon, $-SO_2NR_aR_b$, $-CONR_aR_b$, $-NH-SO_2-$alchil cu 1...6 atomi de carbon, -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon)$-SO_2-$(alchil cu 1...6 atomi de carbon),

$-NR_aR_b$ în care R_b este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloachil cu 1...7 atomi de carbon, alchenil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau fenilachil cu 1...3 atomi de carbon în care ciclul fenilic este eventual substituit, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon, -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon) sau un radical heterociclic, carboxi, $CONR_aR_b$, -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon); $OCONR_cR_d$ în care fiecare dintre radicalii R_c şi R_d reprezintă independent alchil cu 1...6 atomi de carbon sau un radical heterociclic, R_6 reprezintă hidrogen sau când radicalul R_5 este OH, radicalul R_6 reprezintă hidrogen sau halogen, Z reprezintă $-CR_4=$, în care radicalul R_4 este hidrogen, halogen, hidroxi sau alchil cu 1...6 atomi de carbon sau când radicalul R_4 este hidrogen, hidroxi sau alchil cu 1...6 atomi de carbon sau când R_5 este hidrogen sau hidroxi, Z reprezintă -N=; A reprezintă -N= sau $-CR_7=$ în care radicalul R_7 reprezintă hidrogen, halogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, sau R_1 şi R_7 împreună reprezintă $-(CH_2)_m-$ sau $-X_3(CH_2)_p-$ în care *m* este 2, 3 sau 4, *p* este 2 sau 3 şi X_3 este O, S sau -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon), X_3 fiind ataşat la un ciclu de 6 membri, X-Y reprezintă $-CR_8=N-$ sau $-CH(R_8)-NH-$ în care R_8 este hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi B este un radical cu formula (a) sau (b):



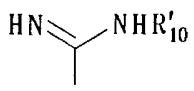
(a)



(b)

în care *n* este 1 sau 2, A_1 este C=O sau CH_2, X_1 reprezintă S, NR_{11} sau $CR_{12}R_{13}$, în care radicalul R_{11} reprezintă hidrogen sau acil, fiecare dintre radicalii R_{12} şi R_{13} fiind independent hidrogen, alchil cu 1...4

atomi de carbon sau cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, R_{10} reprezintă hidrogen, alchil cu 1...12 atomi de carbon, alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit cu hidroxi, aril, ariloxi, adamantil, un radical heterociclic; $-NR_{15}-CO-R_{16}$ sau $-NH-SO_2$-aril; cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, aril, adamantil, acil sau $-CONHR_{14}$, în care radicalul R_{14} reprezintă alchil cu 1...10 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon-alchil cu 1...4 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...4 atomi de carbon sau un radical heterociclic, radicalul R_{15} reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon şi radicalul R_{16} reprezintă alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon-alchil cu 1...4 atomi de carbon, aril sau aralchil cu 1...4 atomi de carbon şi X_2 reprezintă $-SR_{20}$ sau $-NR_3R_{10}$ în care radicalul R_{20} este alchil cu 1...4 atomi de carbon, radicalul R_3 reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi R_{10} reprezintă una dintre semnificaţiile date pentru radicalul R_{10} de mai sus sau radicalii R_3 şi R_{10} la un loc cu atomul de azot la care aceştia sunt ataşaţi, formează un heterociclu nearomatic, nesaturat sau saturat cu 5, 6 sau 7 membri care pot conţine în continuare un heteroatom selectat dintre N, S sau O şi care poate fi în continuare condensat la ciclul benzenic, cu condiţia ca: i). atunci când B este un radical cu formula (b), numai unul dintre radicalii R_{10} şi R_{10} pot fi diferiţi de hidrogen şi X_2 poate fi numai $-SR_{20}$ când radicalul R_{10} este hidrogen şi ii). radicalul R_5 este diferit de hidrogen când B este un radical:

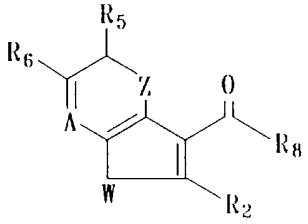


(b')

în care R_{10} este 4-metilfenil ca aril, fiecare dintre radicalii Z şi A reprezintă -CH=, W este -NH-, R_2 şi R_6 reprezintă fiecare hidrogen şi X---Y este CH=N- şi un eter sau ester acceptabil din punct de vedere

fiziologic al acestui compus când radicalul R_5 este hidroxi, sub formă liberă sau sub formă de sare.

Conform invenţiei, compuşii cu formula generală I, în care X---Y este $-Cr_8=N-$ se prepară prin reacţia unui compus cu formula generală II:



(II)

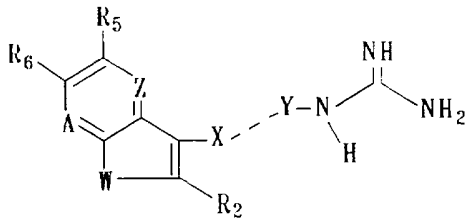
în care A, W, Z, R_2, R_5, R_6 şi R_8 au semnificaţiile de mai sus, cu un compus cu formula III:

$$H_2N — NHB \qquad (III)$$

în care B este definit mai sus, apoi se recuperează compusul cu formula I în care X---Y este $-CR_8=N-$ sau un eter sau ester al acestuia, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, astfel obţinut, sub formă liberă sau de sare, solvat sau hidrat.

Compuşii cu formula generală I, în care X---Y este $-CHR_8-NH-$ se prepară şi prin hidrogenarea unui compus cu formula generală I, în care X---Y este $-CR_8=N-$, apoi se recuperează compuşii astfel obţinuţi în care X---Y este $-CHR_8-NH-$ sau un eter sau un ester al acestora, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, în formă liberă sau sub formă de sare, solvat sau hidrat.

Compuşii cu formula generală I, în care B este un radical cu formula (b), definit mai sus, se prepară din compuşii cu formula generală Ia:

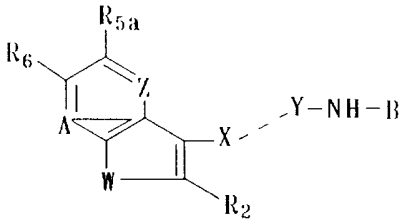


(Ia)

în care A, W, Z, R_2, R_5, R_6 şi X---Y au

semnificaţiile de mai sus, care se supun alchilării, acilării sau carbamoilării, după care se recuperează compusul în care B este un radical cu formula (b) sau un eter sau un ester al său astfel obţinut, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, sub formă liberă sau sub formă de sare, solvat sau hidrat.

Compuşii cu formula generală I, în care R_5 este hidroxil, se prepară prin scindarea eterului unui compus cu formula generală Ib:



(Ib)

în care A, W, Z, R_2, R_6, X---Y şi B au semnificaţiile de mai sus şi R_{5a} este o grupă eterică scindabilă, după care se recuperează compuşii în care R_5 este hidroxil sau un eter sau ester al acestora, astfel obţinuţi, hidrolizabili fiziologic şi acceptabili fiziologic, în formă de sare sau în formă liberă, solvat sau hidrat.

Conform invenţiei, pentru prepararea unui eter sau ester al unui compus cu formula generală I, în care R_5 este hidroxil, asa cum s-a definit mai sus, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, se eterifică sau se acilează un compus cu formula generală I, în care R_5 este hidroxil şi se recuperează compuşii în formă liberă sau în formă de sare, solvat sau hidrat.

Invenţia prezintă avantaje prin aceea că se obţin compuşi noi care se utilizează în medicamente pentru tratarea dereglărilor de motilitate gastrointestinală, dischineziilor vezicii urinare, modulării eliberării de cortisol/aldosteronă, îmbunătăţirii memoriei şi învăţării, tratării bolilor inflamatorii ale stomacului şi intestinului, a greţii, vomitării, a aritmiilor şi tahicardiei, reducerea posibilităţilor de lovire, modularea reacţiei

la stres, pentru tratarea dereglărilor psihiatrice şi a stărilor asociate cu durerea cefalică.

Prin termenul de „eteri sau esteri acceptabili fiziologic şi hidrolizabili fiziologic" aşa cum sunt numiţi compuşii cu formula I, când R_5 este hidroxi, se înţeleg eterii în care radicalul R_5 este eterificat şi esterii în care radicalul R_5 este esterificat şi care sunt hidrolizabili în condiţiile fiziologice pentru a se produce un alcool sau un acid care este fiziologic acceptabil, de exemplu, care este netoxic la nivelele de dozare dorite.

Ca exemple de grupări de eter ca R_5, se dau cele care includ grupările alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon substituit prin hidroxi, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, aciloxi, NR_aR_b', $CONR_aR_b$ sau $CSNR_aR_b$ în care R_a, R_b, şi R_b' sunt definiţi ca mai înainte, alchenil cu 2...6 atomi de carbon, Z poate fi aşadar =N-, când R_5 este o grupă eter.

Exemplele de grupări de esteri ca R_5 includ, de exemplu, aciloxi şi piridilcarboniloxi. Când R_5 este o grupare ester, este de preferinţă o grupare piridilcarboniloxi. Când A este $-CR_7=$, R_5 este o grupare ester, de preferinţă aciloxi sau piridilcarboniloxi.

În compuşii cu formula generală I, grupările alchil pot fi catene liniare sau ramificate. Când radicalii R_5, R_{10} sau R_{10} sunt grupări alchil substituite, substituentul este de preferinţă localizat la capătul catenei alchil.

Prin halogen, se înţelege de preferinţă fluor sau clor.

Când radicalul R_5 este hidroxi substituit cu alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, acesta poate fi de asemenea alcoxi polisubstituit cu hidroxi, de exemplu 2,3-dihidroxipropoxi.

Aril este, de preferinţă, fenil sau naftil, de preferinţă, fenil şi poate fi substituit. Arilalchil cu 1...4 atomi de carbon este, de preferinţă, fenilalchil cu 1...4 atomi de carbon, de exemplu, benzil sau fenetil şi poate fi substituit pe ciclul fenilic. Ariloxi este, de preferinţă, fenoxi şi poate fi substituit. Arilalcoxi cu 1...4 atomi de carbon este, de exemplu, benziloxi şi poate fi substituit la ciclu fenilic. Arilul substituit poate fi mono- sau polisubstituit, de exemplu, cu halogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon. Ca exemple sunt fenil sau jumătate de fenil monosubstituit cu clor sau disubstituit cu clor, de asemenea, metil sau metoxi monosubstituit sau disubstituit.

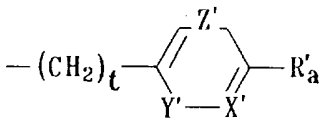
Grupările acil sau jumătăţile acil în aciloxi sunt, de preferinţă, RCO, când R este alchil cu 1...10 atomi de carbon, alchenil cu 2...10 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon sau aril, de preferinţă, alchil cu 1...10 atomi de carbon.

Când fiecare dintre radicali R_1 şi R_{11} sunt independent acil, este de preferinţă, R'CO în care R' este alchil cu 1...6 atomi de carbon, fenil sau fenilalchil cu 1...4 atomi de carbon, în special, alchil cu 1..5 atomi de carbon.

Când radicalul R_{10} este acil, acesta este, de preferinţă R"CO, în care R" este alchil cu 1...10 atomi de carbon, fenil sau fenilalchil cu 1...4 atomi de carbon, în special, alchil cu 1...10 atomi de carbon.

Când radicalul R_5 este aciloxi, acesta este, de preferinţă, R'-CO-O-.

Radicalul R_5 ca heterociclu este, de exemplu, un radical derivat din oxazol, tiazol, izoxazol, oxadiazol sau tiadiazol. Când radicalul R_5 este sau cuprinde un radical heterociclic, este de preferinţă, un radical cu formula (alfa):

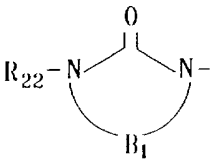


(alfa)

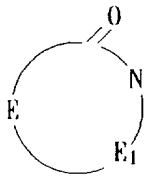
în care *t* este 0, 1, 2 sau 3, R_a' este hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, X' este N sau H, Y' este O şi Z este N.

Radicalul heterociclic pentru substituenţii

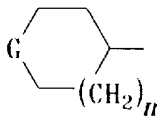
R_{10}, R_{10} sau aşa cum este format la un loc cu radicalii R_3 şi R_{10} şi atomul de azot la care aceşti radicali sunt ataşaţi, este de preferinţă un radical derivat de la un heterociclu nesaturat, aromatic sau saturat cu 5 sau 6 membri, opţional condensaţi cu un ciclu benzenic, de exemplu, piridină, imidazol, benzimidazol, pirolidină, piperidină, pirazină sau perhidroindol sau un radical cu formula (c), (d) sau (e).



(c)



(d)



(e)

în care R_{22} este hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon, B_1 este $-CH_2-CH_2-$, $-COCH_2-$ sau $-(CH_2)_3-$ în care unul sau doi dintre atomii de hidrogen al acestora pot fi înlocuiţi prin alchil cu 1...4 atomi de carbon sau 1,2-fenil; E reprezintă $-CH_2CH_2-$, $CH_2N(R_{17})-$ sau $-(CH_2)_3-$ în care unul sau doi din atomii de hidrogen din aceste grupări pot fi înlocuiţi printr-o grupare alchil cu 1...6 atomi de carbon sau 1,2-fenilen; E_1 este CO sau CH_2; R_{17} este hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon, G reprezintă CO, $-CHCOOR_{18}-$, $-CHCOR_{19}$, 5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-iliden sau 1,3-dioxilan-2-iliden, în care radicalul R_{18} este hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi radicalul R_{19} este alchil cu 1...6 atomi de carbon şi *n'* este 0 sau 1. Radicalul heterociclic poate fi în continuare substituit de exemplu prin halogen.

Exemple de grupări alchil substituite cu un radical heterociclic pot fi, 2-(2-pirolidin-1-il)-etil, 3-benzimidazolilpropil.

Când B este un radical (b) în care R_{10} este hidrogen şi X_2 este NR_3R_{10}', de preferinţă R_3 şi R_{10}' nu sunt ambii hidrogen.

În compuşii cu formula generală I, următoarele semnificaţii sunt preferate, fie individual, fie prin orice combinaţie sau sub-combinaţie:

1. W este S, -NH-, $-NCH_3-$ sau $-NC_2H_5-$. Mult mai preferat este W egal NH;

2. R_2 este H, CH_3, Cl sau Br. Mult mai preferat este R_2 egal H;

3. R_4 este hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon, de preferinţă hidrogen sau metil;

4. Z este $-CR_4=$;

5. Z este -N=, R_5 este hidroxi sau alcoxi cu 1...4 atomi de carbon şi A este $-CR_7=$;

6. R_5 este hidrogen, hidroxi sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon sau când A este $-Cr_7=$, R_5 este alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit, alchil $-SO_2-$ cu 1...6 atomi de carbon, $-SO_2NR_aR_b$, $-CONR_aR_b$, $-NH-SO_2-$alchil cu 1...6 atomi de carbon, -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon)$-SO_2$-alchil cu 1...6 atomi de carbon sau -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon)$_2$, aciloxi, carboxi, $CONR_aR_b$; -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon)$_2$ sau $OCONR_cR_d$;

7. A este $-CR_7=$;

8. R_7 este H sau CH_3;

9. X- Y este $-CR_8=N-$;

10. R_8 este H sau CH_3;

11. B este un radical cu formula (a), de preferinţă un radical cu formula (a) în care X_1 este -NH-;

12. B este un radical cu formula (b);

13. R_{10} este hidrogen;

14. X_2 este NR_3R_{10}';

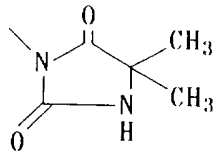
15. R_1 este hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon;

16. R_{10}' este hidrogen, alchil cu 1...10 atomi de carbon, R"CO, $CONHR_{14}-(CH_2)_{1-5}-$

-NH-CO-R_{16} sau alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit în poziţia omega cu aril, un radical cu formula (d) sau benzimidazolil. Mult mai preferat este R_{10}' care este alchil cu 1...12 atomi de carbon;

17. Radicalii R_1 şi R_{10}' la un loc cu atomul de azot la care aceştia sunt ataşaţi, formează o grupare heterociclică, nearomatică sau saturată cu 5, 6 sau 7 membri, care cuprinde un alt heteroatom selectat dintre N, S şi O şi care poate fi în continuare condensat la un ciclu benzenic. Mult mai preferabil sunt radicalii R_1 şi R_{10}' la un loc cu atomul de azot la care aceştia sunt ataşaţi, care sunt piperidino sau perhidroindolil;

18. Radicalul cu formula (d) care este următorul:



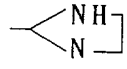
(d)

Conform invenţiei, este preferată grupa compuşilor cu formula I în care W, R_2, A, X- Y şi B sunt definiţi mai înainte, Z este $-CR_4=$ aşa cum s-a definit mai înainte şi R_5 este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, hidroxi, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon substituit cu hidroxi, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, aciloxi, NR_aR_b', $CONR_aR_b$ sau $CSNR_aR_b$ în care fiecare dintre radicalii R_a şi R_b reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi R_b' reprezintă hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, alchenil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau fenilalchil cu 1...3 atomi de carbon în care ciclul benzenic este opţional substituit; alcheniloxi cu 2...6 atomi de carbon; piridil-carboniloxi, nitro, amino, alchilamino cu 1...4 atomi de carbon, acilamino, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon, SO_2-NR_aR_b, ciano sau trimetilsilil sau când A este $-CR_7=$, R_5 este alchil cu

1...6 atomi de carbon, -NH-SO_2-alchil cu 1...6 atomi de carbon, -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon)-SO_2-(alchil cu 1...6 atomi de carbon), -NR_aR_b', alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon sau -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon), aciloxi, carboxi, CON-R_aR_b; -Po(alchil cu 1...4 atomi de carbon) sau $OCONR_cR_d$ în care fiecare dintre radicalii R_c şi R_d reprezintă indepedent o grupare alchil cu 1...6 atomi de carbon.

Compuşii cu formula I, preferaţi în special, sunt cei în care W este NH; R este H; Z este -CH= sau $-CCH_3=$; A este -CH= sau $-CCH_3=$; R_5 este hidrogen, hidroxi, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit cu alchil cu 1...6 atomi de carbon-SO_2-; -$SO_2NR_aR_b$, -$CONR_aR_b$, -NH-SO_2-alchil cu 1...6 atomi de carbon, -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon)-SO_2-alchil cu 1...6 atomi de carbon sau -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon), aciloxi, carboxi, $CONR_aR_b$, PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon)$_2$ sau $OCONR_cR_d$.

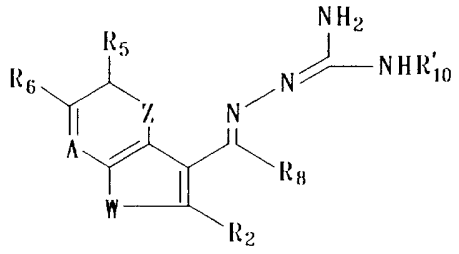
Compuşii cu formula I, în care W este NR_1, radicalul R_2 este hidrogen; Z este -N=; A este -CH= sau $-CCH_3=$; R_5 este hidroxi sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon sunt în special preferaţi.

Mult mai special, compuşii preferaţi cu formula I, sunt cei în care W, R_2, Z, A şi R_5 au una din semnificaţiile date mai înainte şi B este un radical  sau un radical cu formula (b).

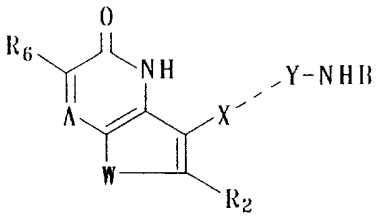
Compuşii cu formula I, pot exista sub formă liberă, sub formă de sare, sub formă de solvenţi sau sub formă de hidraţi. Formele de săruri pot include sărurile acide de adiţie şi forme de săruri care se obţin când R_5 este carboxi. Formele de săruri acide de adiţie acceptabile din punct de vedere farmaceutice pentru utilizare, conform invenţiei, includ, de exemplu, clorhidraţi, sulfaţi, acetaţi, oxalaţi, săruri cum este maleinatul şi fumaratul. Când radicalul R_5 este carboxi, sărurile convenabile sunt, de exemplu, sărurile de metale alcaline

cum ar fi sărurile de sodiu sau de potasiu sau sărurile de amoniu substituite sau nesubstituite.

Este de apreciat că, compuşii cu formula I, în care X-Y este $-CR_8=N-$ şi B



în care radicalii R_2, R_5, R_6, R_8, A, W, Z şi R_{10}' sunt definiţi ca mai înainte. Compuşii cu formula I, în care Z este -N= şi R_5 este hidroxi pot exista de asemenea ca forme tautomere:

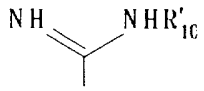


în care W, A, R_2, B şi X---Y sunt definiţi mai înainte.

Prezenta invenţie se referă la toate formele tautomere şi amestecurile lor, ale compuşilor cu formula generală I şi anume, formele guanidino sau formele 5-oxo.

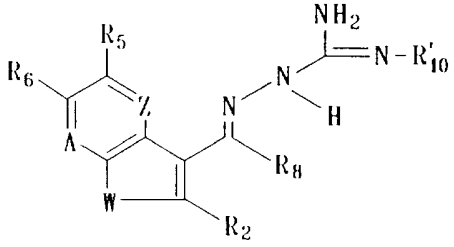
În ceea ce priveşte procedeele de preparare, reacţia dintre compuşii cu formula generală II şi III, poate fi efectuată analog cu alte metode cunoscute, de exemplu, în mod convenabil în prezenţa unui acid, de exemplu, un acid anorganic cum este acidul clorhidric sau acidul bromhidric sau un acid organic cum este, de exemplu, acidul acetic, acidul *p*-toluensulfonic sau acidul piridinium *p*-toluensulfonic. Recţia poate fi în mod convenabil efectuată în prezenţa unui solvent aprotic, ca, de exemplu, metanol, etanol sau izopropanol. Reacţia poate fi efectuată în mod avantajos la o temperatură între temperatura camerei şi temperatura de reflux.

este un radical du formula (b'):



(b')

pot exista ca forme tautomere:



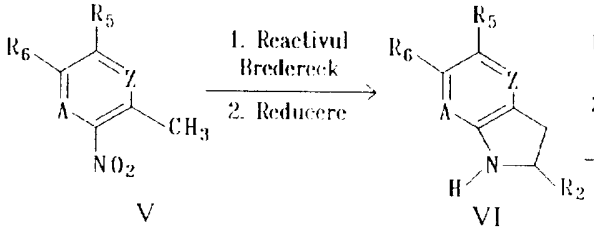
Procedeul de hidrogenare a compuşilor cu formula generală I, în care X---Y este $-CR_8=N-$ poate fi efectuat analog cu metodele de hidrogenare cunoscute. Când radicalul R_5 este benziloxi, acesta poate fi simultan transformat într-o grupare hidroxi.

Alchilarea sau acilarea compuşilor cu formula generală Ia, se poate efectua în mod convenabil prin reacţia cu o alchil-, cicloalchil-, aril- sau acilhalogenură sau anhidridă, de preferinţă, în prezenţa unei baze, de exemplu, trietilamina sau baza Hunig. Carbamoilarea poate fi în mod convenabil efectuată prin reacţia cu un izocianat ca de exemplu $R_{14}NCO$, de preferinţă în prezenţa unui solvent, ca de exemplu, dimetil-formamidă.

Procedeul de scindare a unui eter cu formula generală Ib, poate fi efecuat în mod analog cu metodele cunoscute pentru clivajul eteric. Când radicalul R_{5a} este benziloxi, este, de exemplu convenabil să se efectueze prin hidrogenarea în prezenţa unui catalizator, ca de exemplu, paladiu pe cărbune. Această reacţie poate fi efectuată într-un solvent, de exemplu, un alcool, la o temperatură cuprinsă între temperatura camerei şi 60°C. Radicalul R_{5a} poate fi alcoxi, alcoxi substituit, alcheniloxi sau benziloxi.

Procedeul de preparare a unui eter sau ester poate, de exemplu, să fie efectuat prin

reacţia dintre compusul cu formula I, în care radicalul R_5 este hidroxi cu o acil-halogenură, de preferinţă, clorura de acil. Compuşii cu formula I, în care radicalul R_5 este piridil-carboniloxi, pot fi preparaţi prin reacţia compuşilor cu formula I, în care radicalul R_5 est hidroxi, cu o halogenură de acid nicotinic. Reacţia poate fi în mod convenţional efectuată într-un solvent

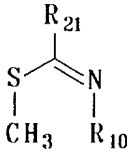


V VI

Compuşii cu formula IV de mai sus pot fi preparaţi în mod convenabil prin reacţia dintre compusul cu formula V cu reactivul Bredereck, ca, de exemplu, $(CH_3)_2NCH(OCH_3)_2$ în absenţa unui solvent sau în prezenţa unui solvent ca, de exemplu, pirolidina, urmând reducerea, ca de exemplu, cu hidrogen, în prezenţa catalizatorului de paladiu sau cu hidrazină, în prezenţa nichelului Raney.

Compuşii cu formula II, în care W este -NH- pot fi în mod convenabil preparaţi prin supunerea compusului cu formula IV, la o reacţie Vilsmeier modificată şi apoi la alchilare. Reacţia Vilsmeier modificată poate fi efectuată prin utilizarea unei dimetilalchilamide în prezenţă de $POCl_3$, conform metodelor cunoscute. Alchilarea sau acilarea pot fi efectuate în mod cunoscut, de exemplu, în prezenţa unei baze, cum ar fi K_2CO_3 sau C_2H_5MgBr, într-un solvent cum ar fi, de exemplu, dimetilformamida sau tetrahidrofuranul.

Compuşii cu formula III, în care B este un radical cu formula (b) în care X_2 este diferit de $-SR_{20}$, pot fi în mod convenabil preparaţi prin reacţia dintre compusul cu formula VI:



(VI)

ca acidul trifluoroacetic sau acidul trifluormetansulfonic.

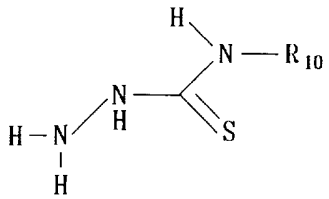
Compuşii iniţiali cu formula II sau III, sunt fie cunoscuţi, fie preparaţi în mod avantajos prin metode cunoscute.

De exemplu, compuşii cu formula II, în care W este $-NR_1$, pot fi preparaţi conform schemei de reacţie următoare:

V VI (IV)

în care radicalul R_{10} este definit mai înainte şi radicalul R_{21} este fie $-NR_3R_{10}$ sau $-NHNH_2$, fie cu hidrazină când radicalul R_{21} este $-NR_3R_{10}$ sau cu o amină formula $-NHR_3R_{10}$ când radicalul R_{21} este $-NHNH_2$. Reacţia poate fi avantajos efectuată la temperatura de reflux. Este convenabil ca reacţia să se efectueze într-un solvent, de exemplu, un alcool ca metanol sau etanol, apă sau dimetilformamidă, în absenţa sau în prezenţa unui compus bazic ca de exemplu hidroxidul de potasiu sau carbonatul de potasiu.

Compuşii cu formula III, în care B este un radical cu formula (b) în care X_2 este $-SR_{20}$, pot fi preparaţi în mod convenabil prin alchilarea compusului cu formula VII:



(VII)

cu compusul care conţine radicalul R_{20}, în conformitate cu metodele cunoscute.

Se dau, în continuare mai multe exemple de realizare a invenţiei.

Exemplul 1. *Prepararea 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino-(3-(2'-pirolidinon-1'-il)propilamino)-metilhidrazonei*

Într-o soluţie conţinând 9 g (4,1 mmoli) 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-diaminometilenhidrazonă în 10 ml tetrahidrofuran conţinând 2 ml dimetilformamidă şi 0,9 ml (6,2 mmoli) Et_3N se adaugă, la temperatura camerei, 1,3 g de 3-(2`-pirolidinon-1`-il)1-brompropan (6,2 mmoli). Amestecul este apoi răcit la temperatura camerei şi solventul este evaporat. Redizuul este cromatografiat peste SiO_2 (eluantul este format din 70 părţi toluen, 30 părţi EtOH şi 2,5 părţi NH_3), pentru a se obţine produsul din titlu, sub formă de cristale, cu punctul de topire 158°C (cu spumare).

Spectrul de masă m/z (intensitatea relativă) are următoarele valori: 343,3 (MH+, 100); 217,2 (20); 168,2 (20); 143,2 (23).

Exemplul 2. *Prepararea 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino-(N-metil-N-heptilamino)-metilhidrazonei*

Într-o soluţie de 0,48 g (1,1 mmoli) de 5-benziloxi-indol-3-carboxaldehid-amino-(N-metil-N-heptilamino)-metilenhidrazonă în EtOH, se adaugă 0,25 g de Pd/C de 10%. Suspensia este hidrogenată peste noapte la 45°C. Apoi, suspensia este filtrată pe silicagel, solventul este evaporat şi reziduul este cromatografiat pe silicagel (eluent: toluen 85 părţi, EtOH 15 părţi şi NH_3 1 parte), pentru a se produce compusul din titlu. Materialul purificat este cristalizat dintr-un amestec de 2 părţi CH_2Cl_2 şi 8 părţi hexan; punct de topire 110°C (cu sinterizare).

Spectrul de masă (m/z): 329 (M+, 40); 128 (40); 111 (60); 73 (50).

Materialele iniţiale pot fi produse după cum urmează:

a) La o soluţie de 3,2 g (12,7 mmoli) de 5-benziloxi-indol-3-carboxaldehidă şi 5,0 g (16,0 mmoli) 1-(N-metil-N-heptil)-3-N'-aminoguanidină, sub formă de hidroiodură, în 100 ml metanol (MeOH) se adaugă, la temperatura de 5°C o soluţie de MeOH/HCL până la *p*H=3. După 2 h, solventul este evaporat şi redizuul este eluat cu acetat de etil (AcOEt). Soluţia este spălată cu o soluţie de Na_2CO_3 2N. Stratul organic este uscat pe sulfat de sodiu şi solventul este evaporat. Reziduul este cromatografiat (eluent: 85 părţi toluen, 15 părţi EtOH şi 0,5 părţi NH_3), pentru a se produce compusul din titlu.

Spectrul de masă m/z (intensitatea relativă): 420 (MH+, 100); 330 (7); 249 (4); 172 (16).

b) *hidroiodură de 1-(N-metil-N-heptil)-3-N'-aminoguanidină*

O soluţie conţinând 4,7 g (20 mmoli) de hidroiodură de S-metil-izotiosemicarbazidă şi 3,7 ml (22 mmoli) N-metil-N-heptilamină în 30 ml metanol, se refluxează timp de 6 h. Soluţie este apoi răcită la temperatura camerei şi solventul este evaporat pentru a se produce hidroiodura de 1-(N-metil-N-heptil)-3-N'-aminoguanidină. Materialul brut care rezultă este utilizat pentru faza următoare fără o altă purificare.

Exemplul 3. *Prepararea 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehidamino-(N-ciclohexilureido)-metilenhidrazonei*

La o soluţie de 0,8 g (3,7 mmoli) 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehidă-diaminometilenhidrazonă în 20 ml dimetilformamidă, se adaugă în timp de peste 5 min, la temperatura de 0°C, o soluţie de 0,5 ml (4,0 mmoli) izocianat de ciclohexil în 5 ml dimetilformamidă. Soluţia este apoi agitată timp de 4 h. Solventul este apoi evaporat şi redizuul este cromatografiat (eluent: 85 părţi toluen, 15 părţi etanol şi 0,5 părţi NH_3), pentru a se produce compusul din titlu sub formă de cristale, punct de topire 135°C (cu spumare).

Spectrul de masă m/z (intensitate relativă): 343 (MH+, 100); 244 (50); 218 (85); 159 (33).

Exemplul 4. *Prepararea 5-hidroxi-6-fluor-indol-3-carboxaldehidă amino (pentilamino)-metilen-hidrazonei*

Compusul din titlu este preparat în

aceleaşi condiţii ca în exemplul 2; punct de topire 125°C (cu spumare). Compusul 5-benziloxi-6-fluor-indol-3-carboxaldehidă utilizat ca materie primă, poate fi produs după cum urmează:

a). *2-nitro-4-fluor-5-benziloxitoluen*

La o soluţie de 85,6 g (0,5 moli) 2-nitro-4-fluor-5-hidroxitoluen în 1300 ml acetonă se adaugă, la temperatura camerei 138 g (1,0 mol) K_2CO_3. Se adaugă apoi 72 ml (0,6 mol) bromură de benzil, sub formă de picături, timp de peste o oră şi amestecul astfel rezultat este agitat peste noapte, la temperatura de 60°C. Solventul este evaporat şi reziduul este eluat apoi cu AcOEt. Precipitatul este îndepărtat prin filtrare şi soluţia este spălată cu apă. Stratul organic este uscat pe sulfat de sodiu, solventul este evaporat, şi reziduul este cristalizat din hexan, pentru a se produce compusul 2-nitro-4-fluor-5-benziloxitoluen, cu punctul de topire 95°C.

Spectrul de masă m/z: 261 (M+).

b). *2-(1'-(N,N-dimetilamino)-eten-2'-il)-4-benziloxi-5-fluornitrobenzen*

O soluţie formată din 126 g (0,48 mol) 2-nitro-4-fluor-5-benziloxitoluen în 200 g (1,15 moli) *bis*-dimetilamino-*terţ*-butoximetan se agită peste noapte, la temperatura de 90°C. După aceea solventul este evaporat şi reziduul este cristalizat din metanol pentru a se obţine compusul din titlu, sub formă de cristale roşii, punctul de topire 146°C.

Spectrul de masă m/z: 316 (M+).

c). *5-benziloxi-6-fluorindol*

O soluţie formată din 9,5 g compus b) (30,0 mmoli) în 150 ml toluen şi 30 ml tetrahidrofuran, conţinând 1 g de nichel Raney, este hidrogenată la temperatura camerei. După 4 h, suspensia este filtrată pe hyflo şi solventul este evaporat. Reziduul este cromatografiat sub presiune medie (eluent: toluen) pentru a se produce compusul din titlu, punct topire 126°C.

Spectrul de masă m/z: 241 (M+).

d). *5-benziloxi-6-fluorindol-3-carboxaldehidă*

Se adaugă, sub formă de picături, 3,3 ml (36,0 mmoli) $POCl_3$, la temperatura de 0°C, la 14 ml (180,0 mmoli) de dimetilformamidă. După 15 min, o soluţie de 7,30 g (30 mmoli) din compusul c) în 14 ml dimetilformamidă se adaugă sub formă de picături, timp de 10 min. Amestecul este apoi agitat timp de o oră la temperatura camerei, apoi este diluat cu apă rece şi o soluţie de 7,2 g NaOH în 50 ml apă este apoi adăugată, sub formă de picături. Precipitatul este filtrat şi spălat cu apă. Produsul solid rezultat este cromatografiat pe SiO_2 (eluent: CH_2Cl_2) şi apoi este cristalizat din eter pentru a se obţine produsul din titlu, cu punctul de topire 190°C.

Spectrul de masă m/z (intensitate relativă): 269 (M+, 72); 178 (20); 150 (15); 91 (100); 65 (38).

Exemplul 5. *Prepararea 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino(butirilamido)-metilenhidrazonei*

La o soluţie de 0,5 g (2,3 mmoli) 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-diaminometilenhidrazonă în 5 ml de dimetilformamidă se adaugă sub formă de picături soluţia formată din 0,4 ml (2,5 mmoli) anhidridă butanoică în 5 ml dimetilformamidă. După 7 h, la temperatura camerei, solventul este evaporat şi reziduul este cromatografiat pe SiO_2 (eluent: 85 părţi toluen, 15 părţi etanol şi 0,5 părţi NH_3). Compusul din titlu este astfel obţinut şi precipitat din hexan, punct de topire 90°C (cu spumare).

Spectrul de masă m/z (intensitate relativă): 287 (M+, 16); 217 (8); 200 (4); 158 (30); 98 (100); 70 (46).

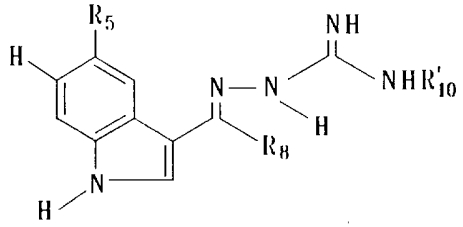
Exemplul 6. *Prepararea 5-benziloxi-indol-3-carboxaldehid-amino (pentilamino)-metilenhidrazonă trifluoracetat; punct topire 138°C*

Exemplul 7. *Prepararea 5-hexanoiloxi-indol-3-carboxaldehid-amino (pentilamino)-*

metilenhidrazonă trifluoracetatului

La o soluție de 1 g (3,5 mmoli) 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino(pentilamino)metilenhidrazonă în 10 ml CF_3CO_2H, se adaugă 0,72 ml (5,2 mmoli) clorură de hexanoil, la temperatura de 0°C. După 3 h, reacția este încheiată prin adăugare de soluție Na_2CO_3 2N, și amestecul de reacție este agitat timp de 20 min. Se adaugă apoi AcOEt și stratul organic este separat, spălat cu o soluție salină și uscat pe sulfat de sodiu. Solventul este apoi evaporat și reziduul este spălat cu eter pentru a se produce compusul din titlu, cristalin, punct topire 205°C. Spectrul de masă m/z: 385 (M+, 20); 160 (30); 158 (25); 69 (100).

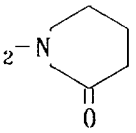
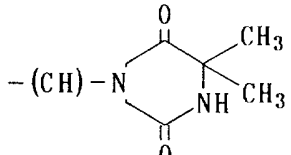
Prin procedeul descris mai sus, pot fi preparați compușii cu formula generală IA:



(IA)

în care radicalii R_5, R_8 și R_{10} sunt definiți în tabelul 1 care urmează:

Tabelul 1

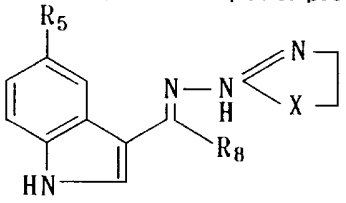
Exemplul	R_5	R_8	R_{10}	Punct topire, °C
8	OCH_2OCH_3	H	pentil	108°C
9	$OCH_2CH=C(CH_3)_2$	H	pentil	amorf
10	OH	H	$-(CH_2)_3-NH-CO-C_6H_5$	179 (spumare)
11	$OCO-N(CH_3)_2$	H	pentil	90
12	H	H	pentil	125
13	OCH_3	H	pentil	124+
14	OH	H	pentil	128 (spumare)++
15	OH	H	H	247 clorhidrat
16	OH	CH_3	H	180 (spumare)
17	OH	H		165
18	OH	H	CH_3	140 (spumare)
19	OH	CH_3	pentil	200
20	OC_2H_5	H	pentil	114
21	O-i-C_3H_7	H	pentil	90
22	OH	H	3,8-dimetilnonil	150
23	OH	H	3-(p-fenoxi)-propil	85 (spumare)
24	OH	H	$-(CH_2)_2-NH-CO-C_6H_5$	110 (spumare)
25	benzoiloxi	H	pentil	115 (spumare)
26	-O-CO-terț-C_4H_9	H	pentil	amorf
27	OH	H		130 (spumare)
28	OCH_3	H	$-(CH_2)_3-NH-CO-C_6H_5$	amorf
29	OCH_2OCH_3	H	$-(CH_2)_3-NH-CO-C_6H_5$	amorf
30	$OCH_2CH=C(CH_3)_2$	H	$-(CH_2)_3-NH-CO-C_6H_5$	amorf
31	OH	H	$-S-(CH_2)_4-CH_3$	190 iodhidrat
32	COOH	H	pentil	310 clorhidrat
33	3-piridilcarboniloxi	H	pentil	95
34	OH	H	3-benzamido-propil	179 (spumare)
35	$O-CO-N(C_3H_5)_2$	H	pentil	75 (spumare)
36	OH	H	$-(CH_2)_3-OH$	140 (spumare)

Tabelul 1 (continuare)

Exemplul	R_5	R_8	R_{10}	Punct topire, °C
37	$O\text{-}CH_2\text{-}CC\text{-}N(CH_3)_2$	H	pentil	160
38	OH	H	3-benzimidazol-2-il-propil	amorf
39	OH	H	$\text{-}(CH_2)_3\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}C_6H_5$	amorf
40	$O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_2$	H	pentil	amorf
41	$O\text{-}(CH_2)_2\text{-}O\text{-}CH_3$	H	pentil	amorf
42	$O\text{-}(CH_2)_2\text{-}OH$	H	pentil	amorf
43	OH	H	octil	amorf
44	$Si(CH_3)_3$	H	pentil	amorf
45	izobutoxi	H	pentil	amorf
46	$OCH_2CS\text{-}N(CH_3)_2$	H	pentil	amorf
47	OH	H	fenetil	130 (spumare)
48	OH	H	$\text{-}(CH_2)_3\text{-}N(CH_3\text{-benzoil}$	202
49	2,3-di(OH)-propoxi	H	pentil	105 (sinterizare)
50	NH_2	H	pentil	100 (spumare)
51	acetoxi	H	pentil	225 iodhidrat
52	$PO(CH_3)_2$	H	pentil	90 (spumare)
53	$COOCH_3$	H	pentil	184
54	CN	H	pentil	138 (spumare)
55	NO_2	H	pentil	153
56	CH-SO-NHCH	H	pentil	98 (sinterizare)
57	OCH_2OCO-t-butil	H	pentil	amorf
58	$C_2\text{-}SO_2\text{-}NHCH_3$	H	$CO\text{-}NHC_6H_{11}$	180 (spumare)
59	OH	H	3-fenilpropil	amorf
60	OH	H	O-clorofenetil	122 (spumare)
61	OCH_3	H	fenetil	202
62	$CH_2\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}CH_3$	H	pentil	amorf
63	$CONH_2$	H	pentil	130 (spumare)
64	$CON\text{-}(CH_3)_2$	H	pentil	100 (spumare)
65	OH	H	4-clorofenetil	115 (spumare)
66	OH	H	3-MeO-fenetil	120 (spumare)
67	F	H	fenetil	212 (spumare)
68	$CH_2\text{-}N(CH_3)_2$	H	pentil	amorf
69	$CONH_2$	CH_3	pentil	246 (1)
70	OH	H	3,4-di-Cl-fenetil	274 (1)
71	F	H	3-MeO-fenetil	185 (1)
72	H	H	$CH_2CH_2\text{-}CONH_2$	amorf (1)
73	$CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$	H	pentil	105 (1; spumare)
74	$CH_2\text{-}NH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$	H	pentil	204 (1; spumare)
75	$SO_2\text{-}NH_2$	H	pentil	120 (spumare)
76	$CH(CH_3)\text{-}OCH_3$	H	pentil	115 (1; spumare)
77	OCH_3	H	3,4-di-Cl-fenetil	209 (1)

în care: + reprezintă = 190°C
++ clorhidrat = 228°C
(1) = clorhidrat

Conform procedeului descris mai sus, pot fi preparaţi compuşii cu formula IB:



(IB)

în care radicalii R_5, R_8 şi X sunt definiţi în tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 2

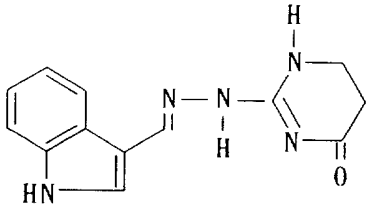
Exemplul	R_5	R_8	X	Punct topire,°C
78	OH	H	NH	178 (spumare)
79	OH	CH_3	NH	240
80	OH	H	CH_2	297 clorhidrat
81	OH	H	S	165
82	OCH_3	H	CH_2	248 clorhidrat (spumare)
83	$CON(CH_3)_2$	H	NH	225
84	$CH_2SO_2NHCH_3$	H	NH	253
85	$CH_2SO_2NHCH_3$	CH_3	NH	249
86	OH	H	NH	140 (spumare)

Exemplul 87.

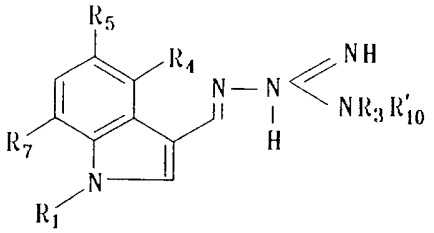
Prepararea 5-hidroxi-3-((N'-2'-imidazolin-4'-onil)-hidrazometil)-indolului, cu punct de topire 110°C, (spumare)

Exemplul 88.

Prepararea compusului cu formula de mai jos, punct de topire 239°C



Urmând procedeul descris mai sus, pot fi preparaţi compuşii cu formula generală IC:



(IC)

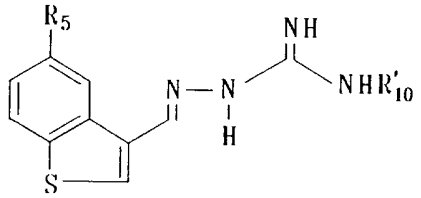
în care radicalii R_1, R_3, R_5, R_4, R_7 şi R_{10}' sunt definiţi în tabelul 3.

Tabelul 3

Exemplul	R_1	R_4	R_7	R_5	R_3	R_{10}'	Punct de topire, °C
89	H	H	CH_3	OH	H	pentil	130 (spumare)
90	C_2H_5	H	H	OH	H	pentil	144
91	H	CH_3	H	OH	H	pentil	105 (spumare)
92	H	OH	H	H	H	pentil	147
93	H	H	H	OH		piperidin	164 (spumare)
94	H	H	H	OH		perhidroindolil	170 (sinterizare)
95	H	H	H	OH		pentil	100 (spumare)
96	H	H	H	OCH_3	CH_3	pentil	139
97	H	H	CH_3	OH	CH_3	pentil	120 (sinterizare)
98	H	H	CH_3	OCH_3	CH_3	pentil	amorf
99	C_2H_5	H	H	OH	CH_3	pentil	138 (spumare)
100	H	CH_3	H	OH	H	3-benzimidazol-2-il-propil	amorf
101	H	H	CH_3	H	H	3-benzimidazol-2-il-propil	120 (spumare)
102	H	H	OCH_3	H	H	3-benzimidazol-2-il-propil	135 (spumare)
103	H	H	CH_3	OCH_3	H	3,4-di-Cl-fenetil	220 (1)

Urmând procedeul de mai sus, pot fi

preparaţi compuşii cu formula ID:



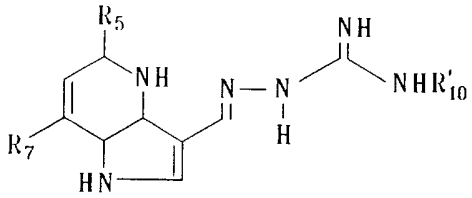
(ID)

în care radicalii R_5 şi R_{10} sunt definiţi în tabelul 4 de mai jos:

Tabelul 4

Exemplul	R_5	R_{10}'	Punct de topire, °C
104	OCH_3	pentil	107
105	OH	pentil	155
106	OH	3-benzimidazol-2-il-propil	150 (sinterizare)
107	OCH_3	3-benzimidazol-2-il-propil	98 (spumare)

Prin procedeul descris mai sus, se pot prepara compuşii cu formula IE:



(IE)

în care radicalii R_7 şi R_{10} sunt definiţi ca în tabelul 5, de mai jos:

Tabelul 5

Exemplul	R_7	R_{10}'	Punct de topire, °C
108	H	pentil	amorf
109	H	fenetil	192
110	CH_3	pentil	195
111	H	CH_2-CH_2-NH-CO-C_6H_5	220
112	H	benzil	203

Exemplul 113. *Prepararea (7-azaindol)-3-carboxaldehid-amino-(pentilamino)-metilenhidrazinei, cu punct de topire 78°C (cu sinterizare).*

Exemplul 114. *Prepararea 5-hidroxi-6-fluorindol-3-carboxaldehid-amidinohidrazonei, cu punct topire 168°C (spumare)*

Compusul 5-(dimetilfosfură oxid)-indol-3-carboxaldehida, utilizată ca materie primă la prepararea compusului din exemplul 52, poate fi preparat conform exemplului 4d) din oxidul de indol-5-dimetilfosfură. Oxidul de indol-5-dimetilfosfură poate fi preparat după cum urmează:

Exemplul 115. *a). N-benzil-indolina-5-(dimetilfosfura oxid)*

O soluţie de 10 mmoli *t*-butillitiu în hexan 1,7 M este adăugată la temperatura de -78°C la o soluţie de 5 mmoli 5-brom-N-benzil-indolina în 30 ml eter. După 10 min. se adaugă 10 mmoli soluţie de $ClPO(Me)_2$ în 10 ml de tetrahidrofuran. Amestecul de reacţie este lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 6 h. Se adaugă apă şi AcOEt, iar stratul organic este separat şi faza apoasă este extrasă cu AcOEt. Fazele organice sunt combinate şi spălate cu o soluţie salină, apoi sunt uscate şi solventul este evaporat. Reziduul este apoi cromatografiat pe SiO_2 (eluent: 95 părţi CH_2Cl_2 şi părţi MeOH) pentru a se produce compusul a) din titlu, cu punct topire 180°C.

b). Indolin-5-(dimetilfosfură oxid)

O soluţie de 1,5 mmoli compus a) în 20 ml de MeOH conţinând 0,2 g de Pd/C este hidrogenată timp de peste 2 h. Soluţia este apoi filtrată pe filtru Hyflo şi solventul este evaporat pentru a se produce compusul din titlu.

c). Oxidul de indol-5-dimetilfosfură

O soluţie din 1,5 mmoli compus b) în 25 ml xilen conţinând 100 mg Pd/C este refluxată timp de 3 h. Soluţia este filtrată pe filtru Hyflo şi catalizatorul este spălat cu CH_2Cl_2. Solventul este evaporat pentru a se produce compusul din titlu, punct topire 195°C.

Compuşii 5-hidroxi-benzotiofen-3-carboxaldehidă şi 5-metoxi-benzotiofen-3-carboxaldehidă utilizaţi ca materii prime pentru prepararea compuşilor din exemplele 104 până la 107, pot fi preparaţi după cum urmează.

Exemplul 116. *5-Metoxi-benzotiofen-3-carboxaldehidă*

a). Sulfura de (4-metoxi-benzil)acetonil

Se adaugă 0,165 mol hidrură de sodiu, în porţiuni la temperatura de 0°C la o soluţie de 0,15 mol 4-metoxi-tiofenol în 300 ml tetrahidrofuran. După o oră, se adaugă 0,165 mol cloracetonă. Amestecul este apoi agitat peste noapte la temperatura camerei. După aceea solventul este evaporat şi amestecul este dizolvat în CH_2Cl_2 şi spălat cu soluţie Na_2CO_3 2N. Faza organică este uscată şi solventul este evaporat pentru a se obţine compusul din titlu, care este utilizat fără o altă purificare.

b). 3-Metil-5-metoxi-benzotiofen

Se adaugă 0,15 mol din compusul a) timp de peste o oră, la temperatura de reflux, la o soluţie de 0,17 mol de acid polifosforic în 1 l de clorbenzen. Soluţia este apoi agitată la temperatura de reflux peste noapte. Amestecul este apoi filtrat şi filtratul este evaporat. Produsul brut este cromatografiat pe SiO_2 (eluent: hexan) pentru a se obţine compusul din titlu.

c). 5-Metoxi-3-brommetil-benzotiofen

Se adaugă 0,01 mol NBS şi un cristal de peroxid de dibenzoil la o soluţie din compusul b) în cantitate de 0,01 mol în 60 ml tetraclorură de carbon.

Amestecul este agitat la temperatura de reflux timp de 1,5 h. Suspensia este filtrată şi filtratul este evaporat. Uleiul rezultat cristalizează prin răcire şi este utilizat fără altă purificare.

d) 5-Metoxi-benzotiofen-3-carboxaldehida

Se adaugă 0,09 mol hexametilentetramină la o soluţie de 0,08 mol compus c) în 150 ml cloroform. Amestecul este agitat apoi la temperatura de reflux timp de 6 h. După răcire se adaugă eter la suspensie şi produsul solid este izolat prin filtrare. Reziduul este apoi dizolvat în 100 ml soluţie acid acetic 50% şi amestecul este refluxat timp de 3 h. Se adaugă apoi 130 ml apă şi 25 ml soluţie concentrată de HCl şi amestecul este refluxat încă un timp de 5 min. Amestecul este apoi răcit cu gheaţă. Cristalizează compusul din titlu, care este izolat prin filtrare şi spălare cu apă; punct topire 50°C.

Exemplul 117. *Prepararea 5-hidroxi-benzotiofen-3-carboxaldehidei*

O soluţie de 0,07 mol BBr_3 în 15 ml

CH_2Cl_2 se adaugă la temperatura de 0°C la o soluţie de 0,014 mol de 5-metoxi-benzotiofen-3-carboxaldehidă în 80 ml CH_2Cl_2. După 4 h, se adaugă soluţie $Na_2CO_3$2N până la *p*H=7). Solventul organic este evaporat şi suspensia este filtrată. Substanţa solidă este spălată cu apă pentru a se obţine compusul din titlu, care este recristalizat din CH_3OH/H_2O; punct topire 200°C.

Compuşii cu formula generală I, şi sărurile lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic, conform invenţiei, prezintă o activitate farmaceutică şi de aceea se utilizează ca produse farmaceutice.

Compuşii, conform invenţiei, au un efect de stimulare a motilităţii gastrointestinale aşa cum se poate arăta în modelele de teste standard, de exemplu după cum urmează:

- se implantează electrozii monopolari pe partea serosală a peretelui intestinal de-a lungul intestinului subţire la câinele Beagle. Din aceşti electrozi, semnalele sunt alimentate în preamplificator şi după filtrare pentru înregistrarea potenţialelor de înaltă frecvenţă şi de joasă frecvenţă, se are în vedere separarea lungimilor de undă joase de cele înalte. Se determină astfel numărul de impulsuri care se produc în perioade de 2 min. Astfel sunt extrase următoarele date: durata fazelor I...III, intervalul între 2 blocuri consecutive în faza III, propagarea vitezei. Unul sau două cicluri sunt înregistrate înainte de administrarea medicamentului, care este administrat subcutan la 10-15 min după faza III prin carea au trecut majoritatea electrozilor distali. Experimentele de control sunt efectuate în mod cunoscut, cu ajutorul administrării solventului. La câinii hrăniţi, numărul de împulsuri/30 min se determină adiţional. În acest test, compuşii, conform invenţiei, stimulează activitatea mioelectrică la doze de aproximativ 0,0001 până la 10 mg/kg s.c.

În continuare, efectul de stimulare a motilităţii gastrointestinale a compuşilor, conform invenţiei, este indicat, de exemplu, prin efectele lor asupra reflexului peristaltic în ileonul izolat de cobai. Cobaii masculi de 200-400 g sunt şocaţi şi răniţi. Segmentele din ileonul terminal de 4-5 cm lungime sunt îndepărtate şi suspendate, aşa cum este descris în lucrările de specialitate, într-o baie de organe de 20 ml având o încărcătură iniţială de 1 g. Ţesutul este adus în baie cu o soluţie Krebs modificată (NaCl 118,6; $CaCl_2$ 2,7; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,2; $MgSO_4$ 0,1; $NaHCO_3$ 25,0; glucoză 5,6 mM), menţinând baia la temperatura de 37°C şi sub barbozare cu CO_2 5%, în oxigen. Peristaltismul este dovedit prin creşterea presiunii intraluminale de la 0 la 1 şi apoi la 4 cm H_2O, timp de 30 s. Măsurătorile sunt efectuate prin răspunsurile musculaturii longitudinale prin utilizarea unui traductor izotonic cu dislocuire de forţă şi prin activitatea musculaturii circulare prin utilizarea unui traductor de presiune. Suprafaţa de sub curba (AUC) contracţiilor peristaltice este determinată şi curbele pentru răspunsul la concentraţii sunt stabilite prin înregistrarea AUC care reprezintă activitatea musculaturii longitudinale şi circulare. Fiecare preparare este utilizată ca propriul ei control, luând activitatea peristaltică înainte de administrarea compuşilor care trebuiesc testaţi ca 100%. Compuşii care trebuiesc testaţi sunt adăugaţi la partea seroasă şi sunt lăsaţi în contact cu ţesutul timp de 15 min. În acest test, compuşii, conform invenţiei, au un efect stimulator asupra activităţii peristaltice la concentraţii de ordinul a aproximativ 10^{-10} M până la 10^{-7} M.

Compuşii, conform prezentei invenţii, sunt de aceea utilizaţi pentru tratamentul tulburărilor motilităţii gastrointestinale, de exemplu, pentru normalizarea sau îmbunătăţirea sedimentării gastrice şi tranzitului intestinal la subiecţii având tulburări de

motilitate, de exemplu, maladia cu reflux gastro-esofagian, scăderea peristaltismului esofagian şi/sau stomacul şi/sau al intestinului subţire şi/sau al intestinului gros sau pentru tratamentul esofagitei, a gastroparezei, a dispepsiei, a dispepsiilor neulceroase, a pseudo-obstrucţiei, al tranzitului colonic deficitar, al ileusului, al sindromului intestinal iritabil, al constipaţiei, durerilor epigastrice, a atoniei postoperatorii intestinale, a recurenţei în cazul greţei şi vomismentelor, a anorexiei nervoase sau a dischineziei sistemului biliar.

Mai mult decât atât, compuşii, conform invenţiei, sunt aşa dar indicaţi pentru utilizarea în tratamentul dischineziilor vezicii urinare, a modulării eliberării de cortisol-aldosteronă sau pentru îmbunătăţirea memoriei sau/şi a capacităţii de studiere.

Pentru utilizările de mai sus, dozajul necesar va fi desigur foarte dependent de modul de administrare, de condiţiile speciale de tratament şi de efectul dorit. O dozare cu indicaţie zilnică este de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 3 mg, de exemplu, de la aproximativ 0,01 până la 1 mg pentru utilizare parenterală şi de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 3 mg pentru utilizare orală, care de convenienţă se administrează o dată, în doze divizate, de două până la 4 ori pe zi sub formă de doze cu eliberare susţinută a substanţei active. Formele de dozare unice pentru administrare orală cuprind de la aproximativ, 0,00025 până la aproximativ 1,5 mg de ingredient activ (de exemplu, compusul sau sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, conform invenţiei) care se amestecă cu un vehicul solid sau lichid, acceptabil din punct de vedere farmaceutic, un diluant sau o substanţă suport.

În continuare se fac referiri la o metodă de tratament al tulburărilor gastrointestinale, de exemplu, prin stimularea motilităţii sistemului gastro-intestinal, a dischineziei vezicii urinare, a eliberării modulate a cortizolului/aldosteronei sau îmbunătăţirii memoriei şi a capacităţii de studiere la subiecţii care necesită acest tratament, metodă care cuprinde administrarea la aceşti subiecţi a unei cantităţi efective din compusul, conform prezentei invenţii, sau a unei sări a acestui compus, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.

S-a descoperit, de asemenea, că compuşii conform prezentei invenţii, au un efect specific antiserotoninergic la 5-HT 4 receptori, aşa cum s-a arătat în modelele de testare standard, de exemplu, după cum urmează: muşchiul longitudinal izolat de ileon de cobai cu plexul mienteric aderent este un model bine stabilit care permite investigaţii ale medanismului de acţiune al diferiţilor neurotransmiţători.

Medoda: Cobaii masculi (200-400 g) sunt omorâţi cu o lovitură în cap şi exsanguinizaţi. Intestinul subţire este separat în lungime la aproximativ 2 cm de la valva ileocecală. Ileonul este întins pe o vergea de sticlă şi mesenterul este îndepărtat cu atenţie. Prin lovituri tangenţiale în afara locului de ataşare a mezenterului cu un tampon de bumbac sau lână, stratul muscular longitudinal este separat şi stripat din muşchiul circular de susţinere. Muşchiul longitudinal stripat de 3-4 cm lungime este montat într-o baie de organe de 10 ml care conţine o soluţie Tyrode la temperatura de 37°C şi se barbotează cu CO_2 5%, în oxigen. Soluţia Tyrode are următoarea compoziţie: (mmoli/litru) Na Cl 137,0; $CaCl_2$ 1,8; KCl 2,7; $MgCl_2$ 1,05; $NaHCO_3$ 11,9; $NaHPO_4$ 0,4; glucoză 5,6 şi metisergid 0,1 micromoli. Fâşiile de muşchi sunt menţinute sub o tensiune de relaxare de 500 mg. Contracţiile sunt înregistrate cu ajutorul unui braţ cu pendul izotonic. După echilibrare timp de 30 min se aplică o concentraţie set de carbachol, la intervale

de 10 min până ce se obţine o reacţie constantă.

Producerea curbei de concentraţie/reacţie

Curbele cu răspunsurile la concentraţii, necumulative pentru 5-HT sunt stabilite prin adăugarea concentraţiilor crescute ale agonistului la baie de organe, la intervale de cel puţin 15 min. Din efectuarea experimentelor se arată că intervalele sunt destul de lungi pentru a se obţine tachilifilaţie. Fiecare concentraţie este lăsată în contact cu ţesutul timp de un minut. Fiecare fâşie este utilizată numai pentru înregistrarea a două curbe de răspuns la concentraţie: prima numai pentru 5-HT şi a doua pentru 5-HT în prezenţa unei concentraţii set a antagonistului, fiecare fâşie servind astfel pentru propriul control. Antagoniştii sunt lăsaţi pentru preechilibrare în timp de cel puţin 10 min înainte de adiţia 5-HT. Concentraţiile exprimate ca procentaje cu răspuns maximal la 5-HT obţinute din diferite preparate sunt înregistrate ca valori medii în vederea obţinerii unor curbe la răspunsul unor concentraţii logaritmice. Constantele de inhibiţie sunt exprimate în forma valorilor pA2 care sunt determinate grafic conform unor metode convenţionale. În acest test 5-HT efectul contractil dependent de concentraţie este elicit. 5-HT induce efectele sale majore contractile în fâşia musculară longitudinală a ileonului de cobai, prin eliberarea substanţei P din nervul care este cuprins în acest ţesut. Efectul său este mediat prin doi receptori diferiţi 5-HT. La concentraţii scăzute 5-HT activează neuronul receptor care cauzează eliberarea substanţei P. Substanţa P astfel eliberată activează substanţa neuronală P a receptorilor şi astfel determină eliberarea acetilcolinei care ulterior activează receptorii muscarinici localizaţi pe celulele musculaturii netede şi astfel poartă aproximativ contracţia. La concentraţii mai ridicate, 5-HT activează un receptor neuronal secundar care rezultă în eliberarea substanţei P care produce activarea substanţei P a receptorilor de le celulele musculaturii netede şi astfel se exercită contracţia.

Compuşii, conform prezentei invenţii, blochează de preferinţă afinitatea mare a receptorilor 5-HT 4 inhibând concentraţia indusă de 5-HT, de exemplu, la concentraţii de la aproximativ 10^{-8} până la aproximativ 10^{-6} mol/l. Aceştia exercită o activitate antagonistă mai mică la o afinitate scăzută a porţiunilor de receptori 5-HT.

Compuşii, conform prezentei invenţii, sunt de aceea utilizaţi pentru tratamentul tulburărilor de motilitate gastro-intestinală cum ar fi, de exemplu, tachigastria, problemele de sedimente gastrice datorate tachigastriei, în sindromul intestinal iritabil, în spasmele intestinale, în crampele intestinale, în constipaţia datorată creşterii tonusului intestinului gros, în maladia de reflex gastro-esofagian şi în dischineziile sistemului biliar.

Compuşii, conform prezentei invenţii, inhibă, aşadar leziunile gastrice induse prin agenţii de necrotizare aşa cum s-a indicat în testele standard, de exemplu, prin utilizarea şobolanilor cu leziuni gastrice induse cu etanol.

Testele efectuate utilizează şobolani masculi (200-250 g) menţinuţi în cuşcă peste noapte, dar cu acces la apă. Substanţa de testat este administrataă subcutanat sau pe cale orală cu ajutorul unei sonde stomacale metalice. Etanolul absolut este dat pe cale orală la 30 min după administrarea substanţei de testat şi animalele sunt omorâte o oră mai târziu. Stomacul este deschis prin tăiere de-a lungul marii curburi şi fixat întins. Eroziunile hemoragice sunt cuantificate în două moduri: suprafaţa şi lungimea eroziunilor. Prin administrarea subcutanată a compusului, conform invenţiei, ca compus de testare la doza de circa

0,1 mg per kg până la 10 mg per kg, inhibarea substanţială a leziunilor gastrice induse de etanol se observă prin comparaţia cu rezultatele pentru grupele de control care primesc placebo în loc de substanţă de testat.

Compuşii, conform invenţiei, sunt indicaţi pentru utilizare în tratamentul profilactic sau curativ al tulburărilor gastrointestinale al maladiilor cum este, de exemplu, ulcerul peptic.

Compuşii, conform invenţiei, sunt indicaţi în continuare pentru tratamentul diareei, în maladii inflamatorii ale stomacului şi intestinelor, de exemplu, în gastrită, duodenită, inclusiv inflamarea intestinului, în greaţă, şi vomismente. Mai mult decât atât, aceşti compuşi sunt, de asemenea, indicaţi pentru tratamentul aritmiilor, tahicardiei, dischineziei vezicii urinare, de exemplu, în incontenenţă, pentru reducerea bătăilor care se produc, sau pentru modularea răspunsurilor la strs. Pentru utilizările de mai sus, dozajul necsar va fi, desigur, foarte dependent de modul de administrare, de condiţiile speciale care trebuiesc tratate şi de efectul dorit. Un dozaj zilnic indicat este de ordinul a aproximativ 5μg pentru utilizare parentală şi de ordinul a aproximativ 0,1 până la aproximativ 100 mg pentru utilizarea orală, administrat de convenienţă o dată, în doze divizate de 2 până la 4 ori pe zi sau sub formă de doze cu eliberare susţinută a substanţei active.

Formele de dozaj unic pentru administrare orală cuprind de la aproximativ 0,025 până la aproximativ 50 mg din compusul, conform prezentei invenţii, în amestec cu un lichid sau o substanţă solidă corespunzătoare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic, un diluant sau un vehicul.

În conformitate cu cele mai sus menţionate, se fac referiri la o metodă pentru tratamentul oricărei afecţiuni, menţionate mai sus, sau a condiţiilor de care are nevoie un subiect, metodă care cuprinde administrarea la acest subiect a unei cantităţi efective din compusul, conform invenţiei, sau a unei sări a acestui compus acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.

Mai mult decât atât, s-a descoperit că, compuşii, conform prezentei invenţii, au un efect antagonist la receptorii 5HT-1C, centrali. Compuşii conform invenţiei au o afinitate de legare potenţială la receptorii centrali 5HT-1C, ca de exemplu, cea măsurată conform unei metode descrise în literatura de specialitate.

Compuşii, conform prezentei invenţii, antagonizează hipolocomoţia indusă la şobolani prin administrarea m-clorfenilpiperazinei (mCPP), conform unei metode cunoscute. În acest test compuşii conform invenţiei contracţionează locomoţia indusă de mCPP după administrare la dozări de la aproximativ 0,1 până la 30 mg per kg, per oral.

Compuşii, conform prezentei invenţii, sunt de accea utilizaţi pentru tratamentul profilactic al migrenei sau pentru tratamentul tulburărilor psihiatrice, de exemplu, anxietate, tulburări compusive obsesive, atacuri de panică, depresie, bulimie, schizofrenie, situaţii de presiune intracraniană şi priapism. Pentru aceste utilizări, dozarea necesară va varia desigur dependent de modul de administrare, de condiţiile speciale de tratare şi de efectul dorit. Un dozaj zilnic indicat este de ordinul a aproximativ 0,5 până la aproximativ 300 mg, de convenienţă pentru administrare o dată, în doze divizate 2 până la 4 ori pe zi sau sub formă de doze cu eliberare lentă.

În conformitate cu prezenta invenţie, se fac referiri la o metodă de tratament profilactic al migrenei sau pentru tratamentul tulburărilor psihiatrice la subiecţii care necesită acest tratament, metodă care cuprinde administrarea la acest subiect a unei cantităţi efective din compusul, conform invenţiei, sau o sare acceptabilă a acestui compus din punct de vedere farmaceutic.

Compuşii, conform prezentei invenţii, au aşadar un efect agonist asupra receptorilor 5HT-1D. Afinitatea lor de legare la receptorii 5HT-1D a fost determinată, de exemplu, prin metode descrise în literatură.

Efectul agonist este în continuare demonstrat prin următoarea analiză: arterele cerebrale anterioare sunt excizate de la creierul de cobai obţinut într-un loc de sacrificare a animalelor. Segmentele circulare de 3-4 mm lungime sunt montate între 2 cârlige de metal în formă de L şi plasate într-o baie de organe cu temperatură controlată de 37°C, plină cu soluţie Krebs care este continuu barbotată cu CO_2 5% în oxigen. Contracţiile vasculare agonist-induse sunt măsurate izometric. În vederea măsurării numai a efectelor mediate de receptorii 5-HTD, la soluţia din baie se adaugă ketanserină (10-7M) care previne contracţiile prin receptorii 5-HT_2. Compuşii, conform invenţiei, induc contracţiile vasculare la concentraţii de la 10^{-10} la 10^{-5} M, în special de la 10^{-9} la 10^{-7} M.

Compuşii, conform invenţiei, sunt de accea utilizaţi în condiţiile de tratament asociate cu durerea cefalică, în special în tratamentul migrenei, a durerilor de cap cluster, a hemicraniei paroxismale cronice şi a durerilor de cap asociate cu tulburări vasculare şi în alinarea simptomelor asociate cu aceste dureri.

Pentru utilizările de mai sus, dozarea necesară pentru administrare va varia desigur dependent de modul de administrare, de condiţiile speciale care trebuiesc tratate şi de efectul dorit. Un dozaj zilnic indicat este de ordinul de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 300 mg, de convenienţă cu o singură administrare, în doze divizate de la 2 la 4 pe zi sau sub forme cu eliberare susţinută.

Conform cu cele menţionate mai sus, se fac referiri la o metodă pentru tratarea condiţiilor asociate cu durerea cefalică,

de exemplu, aşa cum s-a indicat mai sus la subiecţii care necesită acest tratament, metodă care cuprinde administrarea la acest subiect a unei cantităţi efective din compusul, conform invenţiei, sau a unei sări a acestui compus, acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.

Compuşii, conform invenţiei, pot fi administraţi pe orice cale convenţională, în special, pe cale nazală, enterală, de preferinţă pe cale orală, de exeplu, sub formă de tablete sau capsule sau pe cale parenterală, de exemplu, sub formă de soluţii injectabile sau suspensii sau sub formă de supozitoare.

Compuşii, conform prezentei invenţii, pot fi administraţi sub formă liberă sau sub formă de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Astfel de săruri pot fi preparate într-o manieră convenabilă şi arată o activitate de acelaşi ordin, ca, compuşii liberi. Săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale compuşilor conform prezentei invenţii, convenabile sunt de exemplu clorhidraţii.

Mai mult decât atât, prezenta invenţie se referă la un compus sau o sare a acestui compus acceptabilă din punct de vedere farmecutic, de exemplu, în oricare din metodele indicate mai înainte care formează compoziţii la un loc cu un diluant sau un vehicul acceptabil din punct de vedere farmaceutic. Astfel de compoziţii pot fi preparate într-o manieră convenţională, ca de exemplu, prin amestecarea ingredientelor.

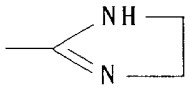
Compuşii cu formula I, în care radicalul R_1 este hidrogen, A este -N= sau -CH= şi Z este -CH= sau în care R_1 este H, A este -CH=, Z este -N= sau -CH= şi R_5 este hidroxi sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, de exemplu, au efect de stimulare a motilităţii gastrointestinale şi sunt de accea utilizaţi pentru tratamentul tulburărilor de motilitate, de exemplu, prin stimularea motilităţii sistemului gastrointestinal aşa

cum s-a indicat mai sus, pentru tratamentul dischineziilor vezicii urinare, a eliberării modulate a cortizol-aldosteronei sau prin îmbunătăţirea memoriei şi a capacităţii de studiere. Sunt preferaţi, de exemplu, compuşii din exemplele 13 şi 108.

Compuşii, cu formula I, în care R_1 este în W şi/sau R_7 în A, este diferit de hidrogen au, de exemplu, un efect antiserotoninergic specific la receptori 5-HT şi inhibă astfel leziunile gastrice induse de agenţi de necrotizare şi de aceea sunt utilizaţi ca agenţi antiulceroşi sau de antimotilitate pentru tratamentul tulburărilor gastrointestinale şi pentru profilaxia şi tratamentul curativ al maladiilor ulcerului peptic. Aceşti compuşi sunt, de asemenea, indicaţi pentru tratamentul diareei, a bolilor inflamatorii ale stomacului şi intestinului, de exemplu, gastrită, duodenită, inclusiv maladia inflamatorie intestinală, greaţa şi vomismentele, aritmiile, tahicardia, dischinezia vezicii urinare, cum este, de exemplu, incontinenţa, reducerea producerii de bătăi sau modularea stresului în răspunsuri. Compuşii din exemplele 89, 90 şi 97 sunt preferaţi.

Compuşii, cu formula generală I, în care R_5 este hidrogen, hidroxi, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon sau nitro, R_2 este hidrogen, clor, brom sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, Z este $-CR_5=$ în care R_4 este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, clor sau brom, A este $-CR_7=$ în care R_7 este hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, de preferinţă cei în care B este un radical cu formula (b), R_{10} fiind alchil cu 1...12 atomi de carbon sau alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit prin fenil -CO-NH sau benzimidazolil, au de exemplu un efect antagonist asupra receptorilor 5HT-1C centrali şi de accea sunt utilizaţi în tratamentul profilactic al migrenei şi în tratamentul tulburărilor psihiatrice, de exemplu, anxietate, tulburări comvulsive obsesive, atacuri de panică, depresie sau bulimie. Sunt preferaţi compuşii din exemplul 38.

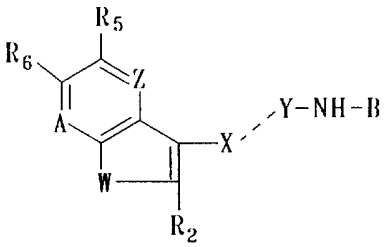
Compuşii cu formula I, în care R_5 este hidrogen, hidroxi, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, carboxi, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon, $CONR_aR_b$, SO_2NH (alchil cu 1...6 atomi de carbon), alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit cu alchil 1...6 atomi de carbon-SO_2 sau PO (alchil cu 1...4 atomi de carbon), W este NH, A este -CH=, Z este -CH= şi R_2 şi R_6 sunt fiecare hidrogen, în special cei în care B este un radical:



sau un radical (b) în care X_2 este alchil cu 1...12 atomi de carbon sau $-CONH-C_6H_{11}$, au de exemplu, un efect agonist asupra receptorilor 5HT-1D şi de aceea aceşti compuşi sunt utilizaţi în condiţiile de tratare asociate cu durerea cefalică, de exemplu, aşa cum s-a indicat mai sus. Compuşii din exemplul 63 sunt în special preferaţi.

Revendicări

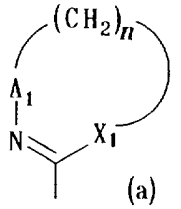
1. Derivaţi de aminoguanidină, **caracterizaţi prin aceea că** prezintă structura chimică corespunzătoare formulei generale I:



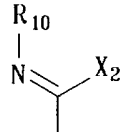
(I)

în care W reprezintă S sau $-NR_1-$ în care radicalul R_1 reprezintă hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon sau acil, R_2 reprezintă hidrogen, halogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, R_5 reprezintă hidrogen, halogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, hidroxi, nitro, amino, alchilamino cu 1...4 atomi de carbon, acilamino, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon; $SO_2NR_aR_b$ în

care fiecare dintre radicalii R_a şi R_b, reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon, ciano sau trimetilsilil sau când A este $-CH_7=$, R_5 reprezintă alchil cu 1... 6 atomi de carbon substituit prin $-SO_2$-alchil cu 1...6 atomi de carbon, $-SO_2NR_aR_b$, $-CONR_aR_b$, -NH-SO_2-alchil cu 1...6 atomi de carbon, -N (alchil cu 1...6 atomi de carbon)-SO_2-(alchil cu 1...6 atomi de carbon), $-NR_aR_b'$ în care R_b' este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 1...7 atomi de carbon, alchenil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau fenilalchil cu 1...3 atomi de carbon în care ciclul fenilic este opţional substituit, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon, -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon) sau un radical heterociclic, carboxi, $CONR_aR_b$, -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon; $OCONR_cR_d$ în care fiecare dintre radicalii R_c şi R_d reprezintă independent alchil cu 1...6 atomi de carbon sau un radical heterociclic; R_6 reprezintă hidrogen sau halogen; Z reprezintă -CH4=, în care radicalul R_4 este hidrogen, halogen, hidroxi sau alchil cu 1...6 atomi de carbon sau când radicalul R_4 este hidrogen, hidroxi sau alchil cu 1...6 atomi de carbon sau când R_5 este hidrogen sau hidroxi, Z este aşadar -N=; A reprezintă -N= sau CR_7 în care radicalul R_7 reprezintă hidrogen, halogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, sau R_1 şi R_7 la un loc reprezintă $-(CH_2)m$-sau $-X_3$ $(CH_2)p$- în care *m* este 2, 3, sau 4, *p* este 2 sau 3 şi X_3 este O, S sau -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon), X_3 fiind atasat la un ciclu de 6 membri, X-Y reprezintă $-CR_8$=N- sau $-CH(R_8)$-NH- în care R_8 reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi B este un radical cu formula (a) sau (b):

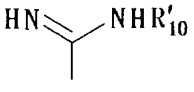


(a)



(b)

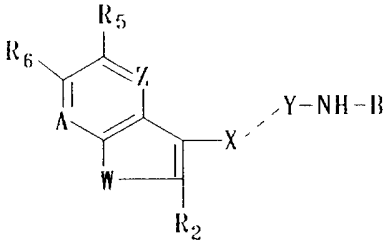
în care *n* este 1 sau 2, A_1 este C=O sau CH_2, X_1 este S, NR_{11} sau $CR_{12}R_{13}$ în care radicalul R_{11} este hidrogen sau acil, fiecare dintre radicalii R_{12} şi R_{13} fiind independent hidrogen, alchil cu 1...4 atomi de carbon sau cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon; R_{10} reprezintă hidrogen, alchil cu 1...12 atomi de carbon, alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit cu hidroxi, aril, ariloxi, adamantil, un radical heterociclic; $-NR_{15}$-CO-R_{16} sau -NH-SO-aril, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, aril, adamantil, acil sau $-CONHR_{14}$ în care radicalul R_{14} reprezintă alchil cu 1...10 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon-alchil cu 1...4 atomi de carbon, aril, arilalchil cu 1...4 atomi de carbon sau un radical heterociclic, radicalul R_{15} reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...4 atomi de carbon şi radicalul R_{16} reprezintă alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon, cicloalchil cu 5...7 atomi de carbon-alchil cu 1...4 atomi de carbon, aril sau aralchil cu 1...4 atomi de carbon şi X_2 reprezintă $-SR_{20}$ sau $-NR_3R_{10}$ în care radicalul R_{20} este alchil cu 1...6 atomi de carbon, radicalul R_5 reprezintă hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi R_{10} are una dintre semnificaţiile date pentru radicalul R_{10} mai sus sau radicalii R_3 şi R_{10} la un loc cu atomul de azot la care aceştia sunt ataşaţi, formează un hetrociclu nearomatic, nesaturat sau saturat cu 5, 6 sau 7 membri care pot conţine în continuare un heteroatom selectat dintre N, S sau O şi care poate fi în continuare condensat la ciclul benzenic, cu condiţia ca: i) când B este un radical cu formula (b), numai unul dintre radicalii R_{10} şi R_{10} pot fi diferiţi de hidrogen şi X_2 poate fi numai $-SR_{20}$ când radicalul R_{10} este hidrogen şi ii) radicalul R_5 este diferit de hidrogen când B este un radical:



(b')

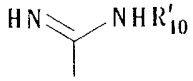
în care R_{10} este 4-metilfenil ca aril, fiecare dintre radicalii Z şi A reprezintă -CH=, W este -NH-, R_2 şi R_6 reprezintă fiecare hidrogen şi X---Y este CH=N- şi un eter sau ester este acceptabil din punct de vedere fiziologic şi hidrolizabil fiziologic al acestui compus când radicalul R_5 este hidroxi, sub formă liberă sau sub formă de sare.

2. Derivaţi de aminoguanidină, conform revendicării 1, **caracterizaţi prin aceea că** prezintă formula generală I:



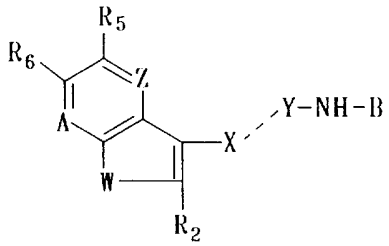
(I)

în care radicalii W, R_2, A, X-Y şi B sunt definiţi ca în revendicarea 1, Z reprezintă $-CR_7=$, în care radicalul R_4 reprezintă hidrogen, halogen, hidroxi sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi R_5 reprezintă alchil cu 1...6 atomi de carbon, hidrogen, hidroxi, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon, alcoxi cu 1...6 atomi de carbon substituit cu hidroxi, alcoxi cu 1...4 atomi de carbon, aciloxi, $-NR_aR_b$, $-CONR_aR_b$ sau $CSNR_aR_b$ în care fiecare dintre radicalii R_a şi R_b reprezintă independent hidrogen sau alchil cu 1...6 atomi de carbon şi radicalul R_b este hidrogen, alchil cu 1...6 atomi de carbon, cicloalchil cu 3...7 atomi de carbon, alchenil cu 3...6 atomi de carbon, fenil sau fenilalchil cu 1...3 atomi de carbon în care ciclul fenilic este opţional substituit, alcheniloxi cu 2...6 atomi de carbon, piridil-carboniloxi, nitro, amino, alchilamino cu 1...4 atomi de carbon, acilamino, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon, $SO_2NR_aR_b$, ciano sau trimetilsilil sau când A este $-CR_7=$, radicalul R_5 este o grupare alchil cu 1...6 atomi de carbon substituită prin $-SO_2$-alchil cu 1...6 atomi de carbon, $-SO_2N-R_aR_b$, $-CONR_aR_b$, -NH-SO_2-alchil cu 1 până la 6 atomi de carbon, -N(alchil cu 1...6 atomi de carbon)-SO_2-alchil cu 1...6 atomi de carbon), $-NR_aR_b$, alcoxicarbonil cu 2...6 atomi de carbon sau -PO(alchil cu 1...4 atomi de carbon), aciloxi, carboxi sau $OCONR_cR_d$, în care fiecare dintre radicalii R_c şi R_d reprezintă independent o grupare alchil cu 1...6 atomi de carbon, cu condiţia ca: i) când B este un radical cu formula b), numai unul din radicalii R_{10} şi R_{10} poate fi diferit de hidrogen şi X_2 poate fi $-SR_{10}$ numai când radicalul R_{10} este hidrogen şi ii) R_5 este diferit de hidrogen când B este un radical:



în care radicalul R_{10} este 4-metilfenil sau aril, fiecare dintre radicalii Z şi A reprezintă -CH=, W este -NH-, radicalii R_2 şi R_6 sunt fiecare hidrogen şi X---Y este -CH=N-, şi un eter sau ester al acestui compus, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, când radicalul R_5 este hidroxi, sub formă liberă sau sub formă de sare.

3. Derivat de aminoguanidină, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** prezintă formula generală I:



(I)

în care W este NH, A este -N= sau -CH=, Z este -CH= şi R_2, R_5, R_6, B şi X---Y au semnificaţiile din revendicarea 1.

4. Derivat, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** are formula generală I, în care W este NH, A este -CH=, Z este -N= sau -CH=, R_5 este hidrogen sau alcoxi cu 1...6 atomi de carbon şi R_2, R_6, B şi X---Y au semnificaţiile din revendicarea 1.

5. Derivat, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** prezintă for-

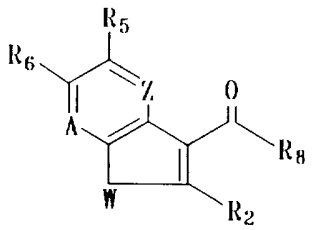
mula generală I, în care W este NR_1 şi/sau A este $-CR_7=$, în care R_1 şi/sau R_7 au una din semnificaţiile din revendicarea 1 diferită de hidrogen şi Z, R_2, R_5, R_6, B şi X---Y au semnificaţiile din revendicarea 1.

6. Derivat, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** are formula generală I, în care R_5 este hidrogen, hidroxi, alzoxi cu 1...6 atomi de carbon, carboxil, alcoxi (C_{2-6})-carbonil, $CONR_aR_b$, SO_2NH+(alchil C_{1-6}), alchil cu 1...6 atomi de carbon substituit cu SO_2-alchil C_{1-6} sau PO (alchil $C_{1-6})_2$, W este -CH=, Z este -CH=, R_2 şi R_6 sunt fiecare hirdogen şi B, X---Y, R_a şi R_b au semnificaţiile din revendicarea 1.

7. Derivat, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este 5-metoxi-indol-3-carboxaldehid-amino-(pentilamino)-metilhidrazonă sub formă liberă sau sub formă de sare.

8. Derivat, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino-(N-ciclohexilureido)-metilenhidrazonă, 5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino-(3-benzimidazol-2-il-propilamino)-metilenhidrazonă, 5-carbamoil-indol-3-carboxaldehid-amino-(pentilamino) metilenhidrazonă, 5-hidroxi-7-metilindol-3-carboxaldehid-amino(pentilamino) metilenhidrazonă, 1-etil-5-hidroxi-indol-3-carboxaldehid-amino(pentilamino)metilenhidrazonă, 5-hidroxi-7-metilindol-3-carboxaldehid-amino-(N-metil-N-pentilamino)-metilenhidrazonă şi 5-oxo-4-azaindol-3-carboxaldehid-amino-(pentilamino)-metilenhidrazonă sub formă liberă sau sub formă de sare.

9. Procedeu, pentru producerea unui derivat de aminoguanidină, cu formula generală I, în care X---Y este $-CH_8=N-$, definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** un compus cu formula generală II:



(II)

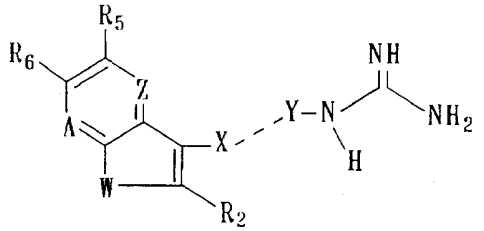
în care A, W, Z, R_2, R_5, R_6 şi R_8 au semnificaţiile din revendicarea 1, reacţionează cu un compus, cu formula III:

$$H_2N - NHB \qquad (III)$$

în care B este definit în revendicarea 1, apoi se recuperează compusul cu formula I, în care X---Y este $-CR_8=N-$ sau un eter sau ester al acestuia hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, astfel obţinut, sub formă liberă sau de sare, solvat sau hidrat.

10. Procedeu, pentru prepararea unui compus, cu formula generală I, în care X---Y este $-CHR_8-NH-$ definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se hidrogenează un compus, cu formula generală I, în care X---Y este $-CR_8=N-$, apoi se recuperează compuşii astfel obţinuţi în care X---Y este $-CHR_8-NH-$ sau un eter sau ester al acestora, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, în formă liberă sau sub formă de sare, solvat sau hidrat.

11. Procedeu, pentru prepararea unui compus, cu formula generală I, în care B este un radical cu formula (b') definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se supune alchilării, acilării sau carbamoilării un compus cu formula generală Ia:

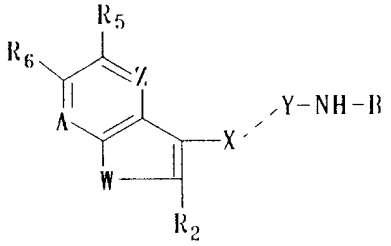


(Ia)

în care A, W, Z, R_2, R_5, R_6 şi X---Y au semnificaţiile din revendicarea 1, după care se recuperează compusul în care B este un radical cu formula (b'), sau un eter sau un

ester al său astfel obţinut, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, sub formă liberă sau sub formă de sare, solvat sau hidrat.

12. Procedeu, pentru prepararea unui compus, cu formula generală I, definit în revendicarea 1, în care R_5 este hidroxil, **caracterizat prin aceea că** se supune scindării eterului un compus cu formula generală Ib:



(Ib)

în care A, W, Z, R_2, R_6, X---Y şi B au semnificaţiile din revendicarea 1 şi R_5 este o grupă eterică scindabilă, după care se recuperează compuşii în care R_5 este hidroxil sau un eter sau ester al acestora, astfel obţinuţi, hidrolizabili fiziologic şi acceptabili fiziologic, în formă liberă, solvat sau hidrat.

13. Procedeu, pentru prepararea unui eter sau ester al unui compus cu formula generală I, în care R_5 este hidroxil, aşa cum s-a definit în revendicarea 1, hidrolizabil fiziologic şi acceptabil fiziologic, **caracterizat prin aceea că** se eterifică sau se acilează un compus cu formula generală I, în care R_5 este hidroxil şi se recuperează compuşii în formă liberă sau în formă de sare, solvat sau hidrat.

14. Derivaţi, conform revendicărilor 1...8, **caracterizaţi prin aceea că** 0,1...99,9% în greutate, compuşi activi sau sărurile lor acceptate farmaceutic formează împreună cu diluanţi sau suporturi, compoziţii farmaceutice utilizate pentru tratarea dereglărilor de motilitate gastrointestinală, dischineziilor vezicii urinare, modulării eliberării de cortizol(aldosteronă), îmbunătăţirii memoriei şi învăţării, tratării bolilor ale stomacului şi intestinului, a greţii, vomitării, a aritmiilor şi tahicardiei, reducerea posibilităţilor de lovire, modularea reacţiei la stres, pentru tratarea dereglărilor psihiatrice şi a stărilor asociate cu durere cefalică.

Preşedintele comisiei de invenţii: chim. Novac Maria
Examinator: ing. Marin Elena

Grupa 12 Preţ lei 11700

Oficiul de Stat pentru Invenţii şi Mărci
Tehnoredactare computerizată şi multiplicare: "Societatea Autonomă de Informatică SAI" SRL