

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 634**

51 Int. Cl.:
C07D 277/22 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07708686 .6**
96 Fecha de presentación: **31.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1979334**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE BENZAMIDINA NOVEDOSOS, PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
31.01.2006 KR 20060009459

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
**DONG WHA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5, SUNHWA-DONG, JUNG-GU
SEOUL 100-130, KR**

72 Inventor/es:
**RYU, Jei Man;
LEE, Jin Soo;
JIN, Young Goo;
LEE, Ki Young;
PARK, Jae Hoon;
HWANG, Yun Ha y
KU, Sae Kwang**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 369 634 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzamidina novedosos, procedimiento para la preparación de los mismos y composición farmacéutica que comprende los mismos

Campo técnico

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un derivado de benzamidina novedoso, a un procedimiento para la preparación del mismo y a una composición farmacéutica que comprende el mismo.

Técnica anterior

- 10 **[0002]** El hueso es un material de soporte para la región estructural del cuerpo y sirve para conservar la masa ósea y estructura necesaria. El hueso también sirve de depósito de calcio (Ca^{2+}) o similares y desempeña una función importante en el mantenimiento del nivel de calcio nivel en la sangre. Para este fin, el crecimiento del hueso es un equilibrio metabólico entre la actividad de osteoblastos y osteoclastos en el ciclo de remodelación ósea. Por consiguiente, el hueso está en un estado estacionario que mantiene un buen equilibrio entre la absorción ósea y la formación ósea en el metabolismo realizando continuamente tanto la absorción ósea como la formación ósea. Si se rompe el equilibrio entre la absorción ósea y la formación ósea, el grado de absorción ósea es relativamente superior al de formación ósea, que puede conducir a osteoporosis, una afección que produce reducción en la densidad ósea o masa ósea produciendo una disminución en la resistencia ósea. Ésta es una enfermedad que frecuentemente se produce en mujeres de edad media o ancianas.

- 15 **[0003]** La osteoporosis es una enfermedad que resulta de una alteración en el equilibrio entre absorción ósea y formación ósea y se produce por tener un mayor grado de absorción ósea con respecto al de formación ósea. La osteoporosis reduce la calcificación de tejidos óseos y disminuye el nivel de las sustancias compactas en el hueso, que ensancha la cavidad de la médula. A medida que evoluciona la osteoporosis, el hueso se vuelve frágil y la fractura ósea puede producirse fácilmente incluso con un pequeño impacto. El hueso es una estructura en estado estacionario, produciéndose continuamente la formación ósea por osteoblasto y la resorción ósea por osteoclasto.

- 20 **[0004]** Estudios previos sobre la osteoporosis se han basado principalmente en el metabolismo de minerales óseos tales como calcio y fósforo. Sin embargo, tales estudios no proporcionaron suficientes hallazgos sobre los mecanismos de la osteoporosis.

- 25 **[0005]** Aunque los agentes de bisfosfonato (alendronato, etidronato, etc.), moduladores de los receptores estrogénicos (raloxifeno), de vitamina D, de calcitonina, de calcio o similares se han usado como agente antiosteoporótico, se sabe que tienen efectos adversos. Específicamente, los agentes de bisfosfonato muestran una baja absorción y pueden inducir esofagitis, además de ser difíciles de dosificar. Los agentes hormonales deben administrarse durante toda la vida del paciente y, en el caso de administración a largo plazo, pueden inducirse efectos secundarios tales como cáncer de mama, cáncer de útero, cálculos biliares y trombosis. Los agentes de vitamina D son caros y muestran poca eficacia, mientras que los agentes de calcitonina también son muy caros y difíciles de administrar. Los agentes de calcio tienen pocos efectos secundarios, pero sus efectos están limitados a la prevención de osteoporosis, no al propio tratamiento.

La solicitud internacional publicada como WO 2006/004369 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de fracturas óseas que comprende N-hidroxi-4-{5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi}-benzamidina, 4-{5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi}-benzamidina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 30 **[0006]** La solicitud internacional publicada como WO 03/007947 se refiere al uso de 4-{5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi}-benzamidina o N-hidroxi-4-{5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi}-benzamidina en la prevención y el tratamiento de osteoporosis.

La solicitud de patente internacional publicada como WO 2006/014087 se refiere a derivados de benzamidina para la prevención y el tratamiento de osteoporosis, fracturas óseas y enfermedades inflamatorias alérgicas.

- 35 **[0007]** Se sabe que la osteoporosis no puede tratarse con una administración a corto plazo de fármacos, y generalmente requiere administración a largo plazo. Por tanto, existe la necesidad de una sustancia novedosa que tenga excelente eficacia sin los efectos secundarios anteriormente mencionados en la administración a largo plazo.

Divulgación de la invención

Problema técnico

- 40 **[0008]** Los presentes inventores tienen extensos estudios sobre un agente eficaz para tratar osteoporosis y

han sintetizado un derivado de benzamidina novedoso que se encontró que tenía excelente efecto para inhibir resorción ósea por osteoclasto y, por tanto, para tratar y prevenir osteoporosis, completándose así la presente invención.

Solución técnica

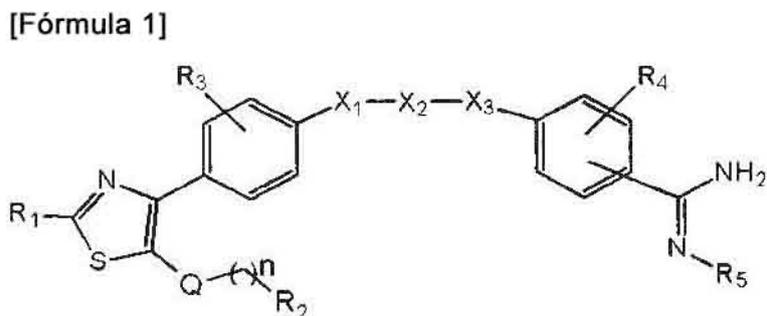
5 **[0007]** Un objeto es de la presente invención es proporcionar un derivado de benzamidina novedoso.

[0008] Es otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar el derivado de benzamidina novedoso.

[0009] Es todavía otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de osteoporosis que comprende el derivado de benzamidina novedoso.

10 **Mejor modo para llevar a cabo la invención**

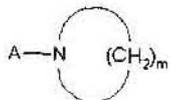
[0010] En una realización, la presente invención proporciona un derivado de benzamidina novedoso representado por la siguiente fórmula 1.



en la que R₁ es alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de piridina y



15 ; cicloalquilo C₃ a C₆; fenilo; bencilo; piridinilo que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁ a C₆; guanidino; NR₆R₇; CH₂NR₆R₇;

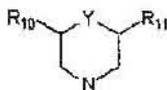


(en la que A es alquilo C₁ a C₆ y m es un número entero de 2 a 6); o



20 grupo que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁ a C₆;

[0011] R₂ es una amina primaria o secundaria que es NR₈R₉,



, pirrolidina, piperidina o imidazol;

5 **[0012]** R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno; cicloalquil C₃ a C₆-amino; alcoxi C₁ a C₆; alcanoiloxi C₁ a C₆; alquenoiloxi C₂ a C₆; fenil-alcoxi C₁ a C₆; fenoxi; alquenoiloxi C₂ a C₆ o fenil-alcanoiloxi C₁ a C₆; o cicloalquiloiloxi C₃ a C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado de carboxi, carboxi esterificado y carboxi amidado; o aminooxi;

[0013] R₅ es hidrógeno o grupo hidroxilo;

[0014] R₆ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁ a C₆, piridina y

10



; fenilo; bencilo; piridinilo; carbonilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁ a C₆, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₆, fenilo, bencilo, piridina y



; o alcano C₁ a C₆-sulfonilo;

15 **[0015]** R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁ a C₆, morfolina, imidazol y NR₆R₇; alcoxi C₁ a C₆; cicloalquilo C₃ a C₆; fenilo; bencilo; piridinilo; morfolina; carbonilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, fenilo, bencilo, piridina y



20 ; carbonilo sustituido con alquilo C₁ a C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, alcoxi C₁ a C₆ e imidazol; o alcano C₁ a C₆-sulfonilo;

[0016] R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁ a C₂, alcoxi C₁ a C₃ o haluro;

[0017] X₁ y X₃ son cada uno independientemente O; S; NH; o N-alquilo C₁ a C₆, N-cicloalquilo C₃ a C₆, N-bencilo o N-fenilo;

25 **[0018]** X₂ es alquilenilo C₃ a C₇; alquilen C₁ a C₃-alquilen C₂ a C₇-alquilen C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-O-alquilen C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-S-alquilen C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-NH-alquilen C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-fenilen-alquilen C₁-C₃; alquilen C₁-C₃-piridilen-alquilen C₁-C₃ o alquilen C₁-C₃-naftilen-alquilen C₁ a C₃; alquilen C₃ a C₇ que está sustituido con alquilo C₁ a C₃ e hidroxilo; alquilen C₃ a C₇-carbonilo; o alquilen C₃ a C₇ que está interrumpido por piperazina;

30 **[0019]** Y es O, S, NR₆ o CH₂;

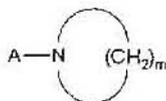
[0020] Q es CH₂ o carbonilo; y

[0021] n es un número entero de 0 a 6.

[0022] En la fórmula 1, particularmente R₁ es metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, NR₆R₇, CH₂NR₆R₇,

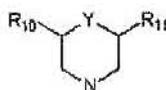


o



(en la que A es alquilo C₁ a C₂ y m es un número entero de 4 a 5);

5 **[0023]** R₂ es una amina primaria o secundaria que es NR₈R₉,



, piperidina o imidazol;

[0024] R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, halógeno, hidroxilo o metoxi;

[0025] R₅ es hidrógeno o hidroxilo;

10 **[0026]** R₆ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isobutirilo, metoxietilo, 2-morfolinoetilo o bencilo;

[0027] R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno; metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; isobutilo; t-butilo; ciclopropilo; ciclohexilo; etilo que está sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, metoxi, 2-morfolino y NR₆R₇; propilo que está sustituido con un grupo seleccionado de 3-isopropoxi y 3-imidazol; carbonilo que está sustituido con un grupo seleccionado de 3-piridinilo, 4-piridinilo e isopropilo;

15 **[0028]** R y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

[0029] X₁ y X₃ son cada uno independientemente oxígeno, azufre, amina o metilamina;

[0030] X₂ es propileno, butileno, pentileno, hexileno, etilen-O-etileno, etilen-NH-etileno, butilen-carbonilo, 2-butenilo, metilen-1,2-fenilen-metileno, metilen-1,3-fenilen-metileno, metilen-1,4-fenilen-metileno o metilen-piridinil-metileno;

20 **[0031]** Y es O, S o metilamino;

[0032] Q es CH₂ o carbonilo; y

[0033] n es un número entero de 0 a 3.

[0034] En el compuesto de fórmula 1 de la presente invención, R₃ y R₄ están ambos en la posición orto o meta con respecto a -O-(C₂)₅-O- y -C(NH₂)=N-R₅ están en la posición meta o para.

25 **[0035]** Los compuestos preferidos entre los derivados de benzamidina de fórmula 1 de la presente invención son del siguiente modo:

[0036] 1) N-hidroxi-(5-{4-[5-(2-isobutilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

[0037] 2) 4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

30 **[0038]** 3) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

[0039] 4) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

[0040] 5) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-

- benzamidina,
- [0041]** 6) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isopropilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0042]** 7) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-isopropoxi-propilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 5 **[0043]** 8) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-butilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-N-hidroxi-benzamidina,
- [0044]** 9) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0045]** 10) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-ciclohexilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0046]** 11) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-dietilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 10 **[0047]** 12) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0048]** 13) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-diisopropilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0049]** 14) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0050]** 15) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 15 **[0051]** 16) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-amino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0052]** 17) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0053]** 18) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0054]** 19) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 20 **[0055]** 20) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-[bis-(2-metoksi-etil)-amino]-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0056]** 21) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-terc-butilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0057]** 22) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isobutilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0058]** 23) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 25 **[0059]** 24) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0060]** 25) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-piridin-3-il-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0061]** 26) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0062]** 27) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-isopropil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 30 **[0063]** 28) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-isopropil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0064]** 29) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-isopropil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0065]** 30) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-isopropil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 35 **[0066]** 31) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-isopropil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0067]** 32) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-isopropil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0068]** 33) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0069]** 34) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-ciclohexil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-

- benzamidina,
- [0070]** 35) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-ciclohexil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
- [0071]** 36) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- 5 **[0072]** 37) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-dimetilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0073]** 38) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-dipropilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0074]** 39) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-ciclopropilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0075]** 40) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-amino-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
- 10 **[0076]** 41) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-fenil-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0077]** 42) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-etil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0078]** 43) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-etil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0079]** 44) N-hidroxi-4-(4-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-butoxi)-benzamidina,
- [0080]** 45) 4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- 15 **[0081]** 46) 4-(5-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0082]** 47) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0083]** 48) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metilamino-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
- [0084]** 49) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- 20 **[0085]** 50) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metilamino-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
- [0086]** 51) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-metilamino-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
- [0087]** 52) 4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- 25 **[0088]** 53) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dimetilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0089]** 54) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dimetilamino-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0090]** 55) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-(isobutiril-metil-amino)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- 30 **[0091]** 56) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-bencil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0092]** 57) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dietilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0093]** 58) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0094]** 59) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- 35 **[0095]** 60) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi)-benzamidina,
- [0096]** 61) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
- [0097]** 62) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-morfolin-4-il-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,

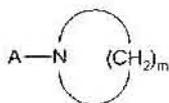
- [0098]** 63) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-piperidin-1-il-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0099]** 64) 4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
- [0100]** 65) N-hidroxi-(5-{4-[5-(2-isobutirilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
- 5 **[0101]** 66) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{2-[isobutil-(piridin-3-carbonil)-amino]-etilo}-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina,
- [0102]** 67) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{2-[ciclopropil-(piridin-4-carbonil)-amino]-etilo}-2-isopropil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina,
- 10 **[0103]** 68) N-hidroxi-4-{5-[4-(2-ciclohexil-5-{2-[ciclopropil-(piridin-3-carbonil)-amino]-etilo}-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina,
- [0104]** 69) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-metilcarbamoil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina,
- [0105]** 70) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-isopropilcarbamoil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina,
- [0106]** 71) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{3-imidazol-1-il-propilcarbamoil}-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina, y
- 15 **[0107]** 72) N-hidroxi-4-{5-[4-(2-amino-5-metilcarbamoil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina.
- [0108]** El derivado de benzamidina de fórmula 1 de la presente invención puede usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y como la sal se prefieren sales de adición de ácido preparadas con ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Como ácidos libres pueden usarse ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-morfolinotanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-nitrobenzenosulfónico, ácido hidroxio-0-sulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico y ácido aspártico. Preferentemente, el ácido clorhídrico puede usarse como ácido inorgánico y el ácido metanosulfónico como ácido orgánico.
- 20 **[0109]** En la presente invención, definiciones generales de los sustituyentes del compuesto de fórmula 1 tienen los siguientes significados:
- [0110]** El término “halógeno” significa átomos del grupo halógeno que incluyen radicales cloro, flúor, bromo y yodo.
- 30 **[0111]** El término radical “alquilo” significa radicales hidrocarburo saturados lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo.
- [0112]** El término “alcoxi” significa radicales que tienen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono ligados a oxígeno e incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.
- 35 **[0113]** El término “cicloalquilo” significa un anillo de hidrocarburo no aromático que tiene 3 a 6 átomos de carbono sobre cada anillo e incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- [0114]** El término “alqueno” significa hidrocarburos insaturados lineales o ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono con uno o más dobles enlaces.
- [0115]** El término “alcanoiloxi” significa un radical que contiene oxígeno en el que un átomo de carbono terminal de un grupo alquilo está sustituido con un radical carbonilo.
- 40 **[0116]** El término “alquenoiloxi” significa un radical que contiene oxígeno en el que un átomo de carbono terminal de un grupo alqueno está sustituido con un radical carbonilo.
- [0117]** El término “alquenoiloxi” significa un grupo alqueno que contiene oxígeno.
- 45 **[0118]** El término “alqueno” significa un radical hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono y 2 o más centros de unión para un enlace covalente e incluyen, por ejemplo, metileno, etileno, metiltileno e isopropilideno.

[0119] El término “alquenileno” significa un radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene 2 a 7 átomos de carbono, 2 o más centros de unión para un enlace covalente y uno o más dobles enlaces e incluyen, por ejemplo, 1,1-vinilideno ($\text{CH}_2=\text{C}$), 1,2-vinilideno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y 1,4-butadienilo ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$).

5 **[0120]** El término “carbonilo” significa un radical de carbono en el que 2 de 4 enlaces covalentes están ligados a átomos de oxígeno.

[0121] En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el derivado de benzamidina de fórmula 1.

10 **[0122]** El compuesto de fórmula 1 en la que R_1 es alquilo C_1 a C_6 ; alquilo C_1 a C_6 que está sustituido con piridina; cicloalquilo C_3 a C_6 ; bencilo; fenilo; amino; guanidino; piridinilo; piridinilo que está sustituido con alquilo C_1 a C_6 ; o



(en la que A es alquilo C_1 a C_6 y m es un número entero de 2 a 6), y Q es CH_2 , puede prepararse como en el Esquema de reacción 1 de más adelante que comprende las etapas de:

15 **[0123]** 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,

[0124] 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con el compuesto de fórmula 4 obtenido en la etapa 1) en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 6,

[0125] 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de cloruro de ácido (7) para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 8,

20 **[0126]** 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 8 obtenido en la etapa 3) con un compuesto de bromo para preparar un compuesto alfa-bromado de fórmula 9,

[0127] 5) hacer reaccionar el compuesto alfa-bromado de fórmula 9 obtenido en la etapa 4) con un compuesto de tioamida de fórmula 10 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 11 con un anillo de tiazol,

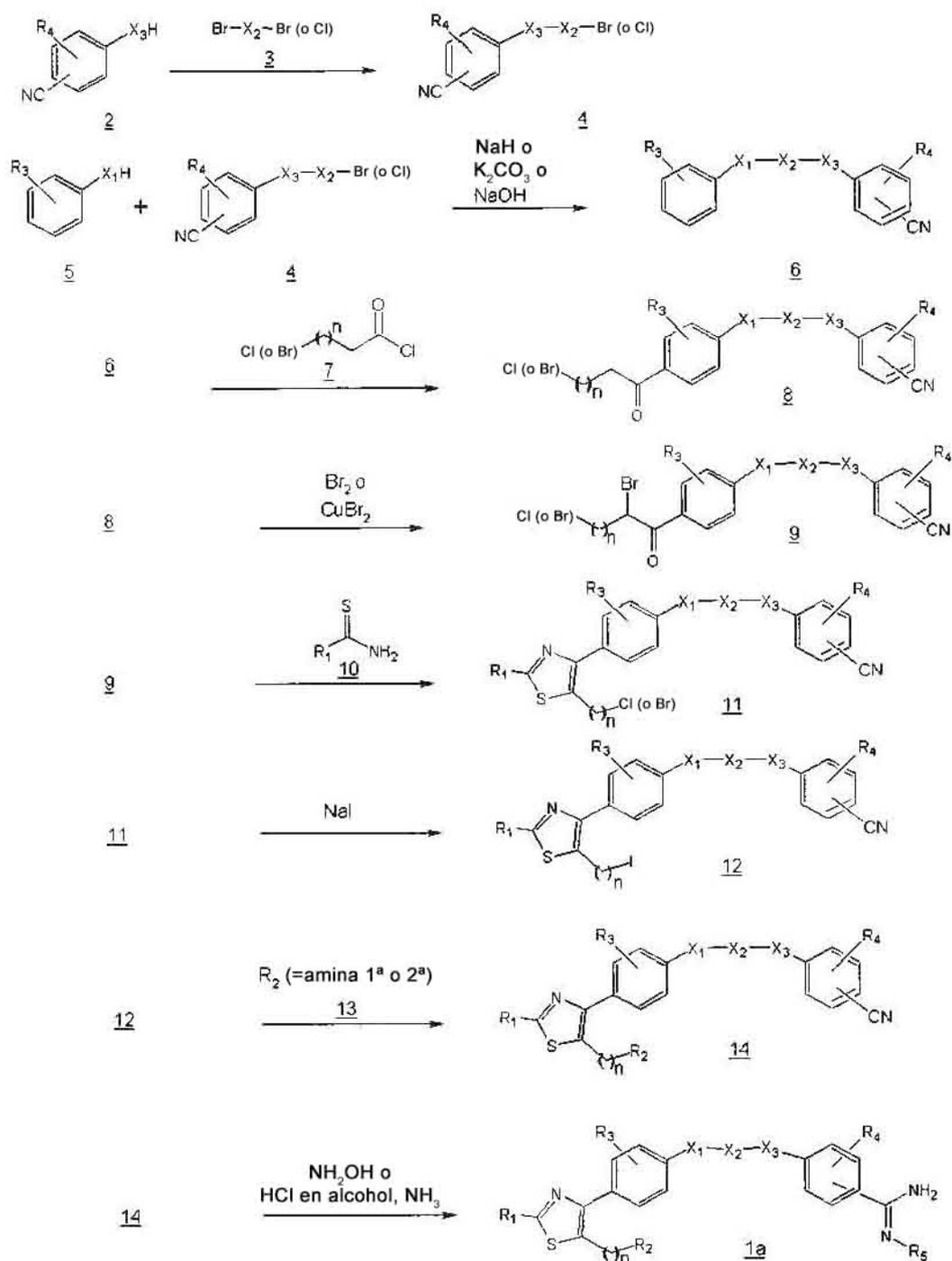
25 **[0128]** 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 11 obtenido en la etapa 5) con yoduro de sodio para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 12,

[0129] 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 obtenido en la etapa 6) con un compuesto de amina primaria o secundaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 14, y

[0130] 8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 obtenido en la etapa 7) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1a.

30

[Esquema de reacción 1]



[0131] en las que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 , X_3 y n son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1.

[0132] El compuesto de fórmula 1 en la que R_1 es CH_2NHR_6 o NHR_6 (excepto que R_6 sea hidrógeno) y Q es CH_2 puede prepararse como en el Esquema de reacción 2 de más adelante que comprende las etapas de:

[0133] 1) hacer reaccionar el compuesto alfa-bromado de fórmula 9 obtenido en la etapa 4) del Esquema de reacción 1 con el compuesto de tioamida de fórmula 15 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 16 con

un anillo de aminotiazol,

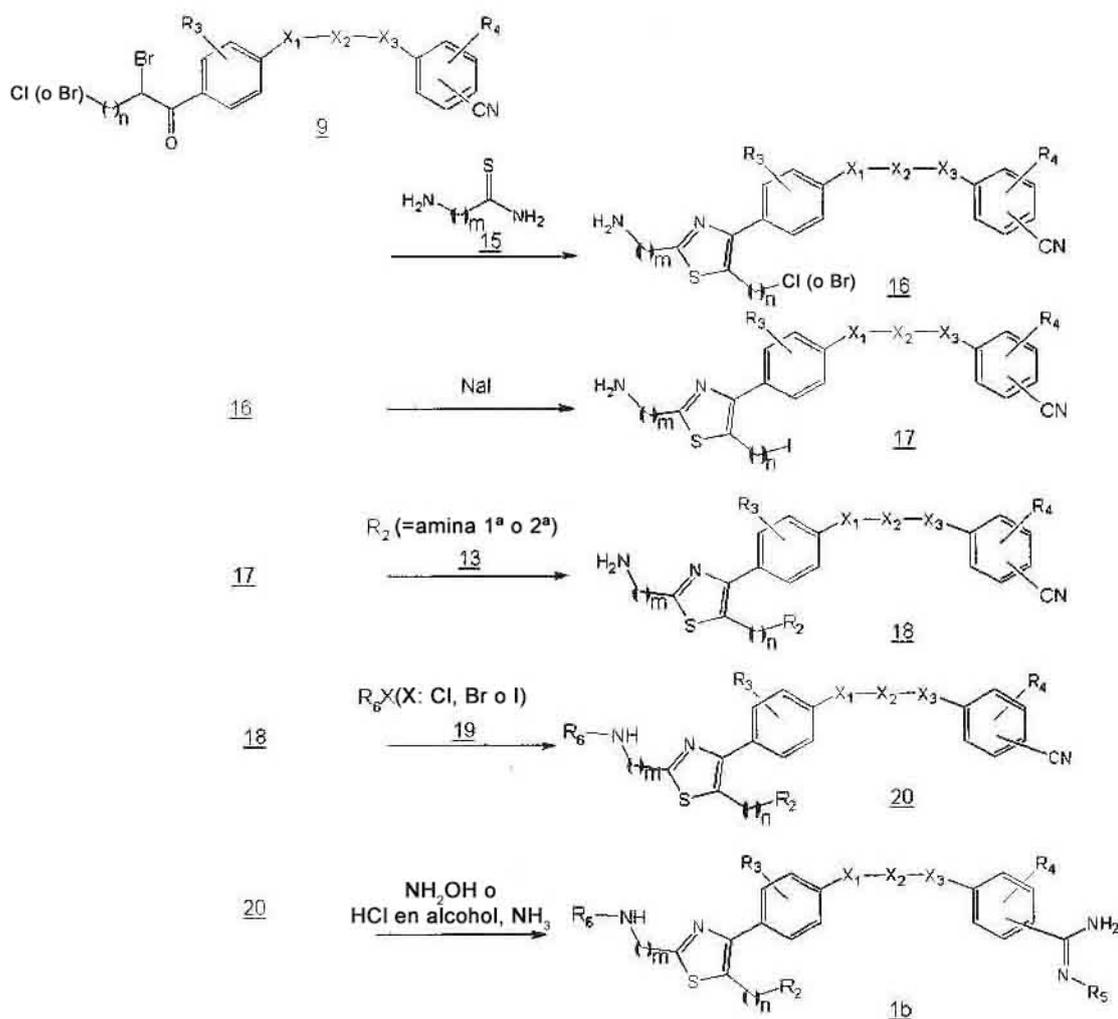
[0134] 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 16 obtenido en la etapa 1) con yoduro de sodio para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 17,

5 **[0135]** 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 17 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de amina primaria o secundaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 18,

[0136] 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 obtenido en la etapa 3) con un compuesto de haluro de fórmula 19 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 20 con un anillo de tiazol, que está sustituido con una amina primaria, y

10 **[0137]** 5) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 20 obtenido en la etapa 4) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1b.

[Esquema de reacción 2]



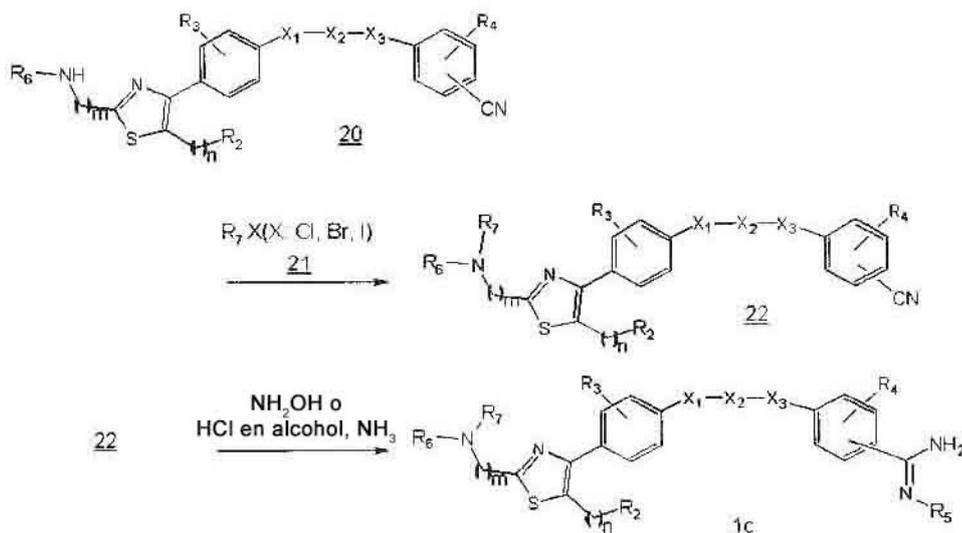
[0138] en las que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁, X₂ y X₃ son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1 y n y m son cada uno un número entero de 0 a 6, excepto que R₆ sea hidrógeno.

15 **[0139]** El compuesto de fórmula 1 en la que R₁ es CH₂NR₆R₇ o NR₆R₇ (excepto que R₆ y/o R₇ sea/sean hidrógeno) y Q es CH₂ puede prepararse como en el Esquema de reacción 3 de más adelante que comprende las etapas de:

[0140] 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 20 obtenido en la etapa 4) del Esquema de reacción 2 con un compuesto de haluro de fórmula 21 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 22 con un anillo de tiazol, que está sustituido con una amina secundaria, y

5 **[0141]** 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 22 obtenido en la etapa 1) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1c.

[Esquema de reacción 3]



[0142] en las que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X₁, X₂ y X₃ son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1 y n y m son cada uno un número entero de 0 a 6, excepto que R₆ y/o R₇ sea/sean hidrógeno.

10 **[0143]** Los derivados de benzamidina de fórmula 1 en la que R₁ es alquilo C₁ a C₆ que está sustituido con



o



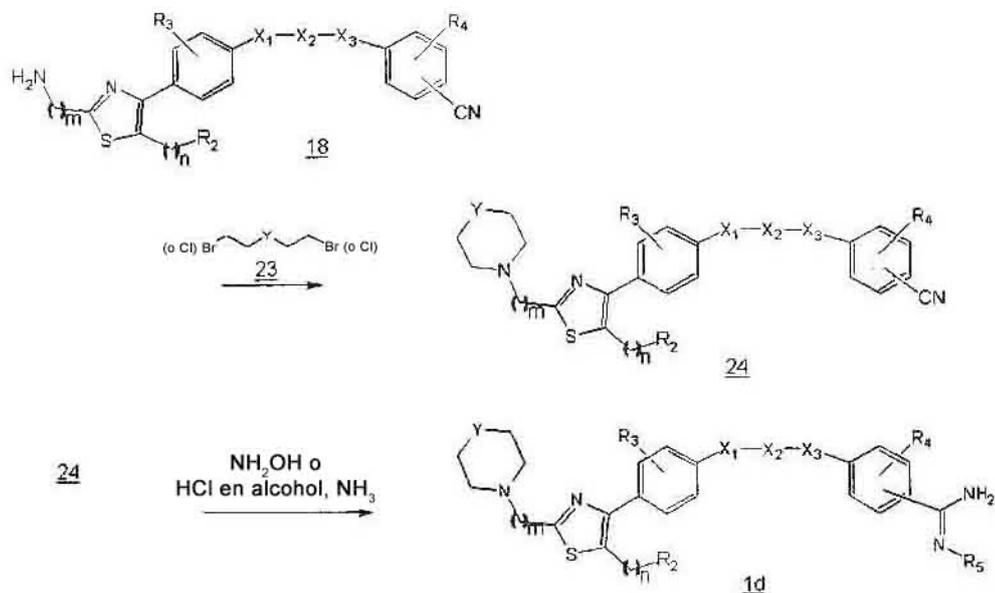
, y Q es CH₂ pueden prepararse como en el Esquema de reacción 4 de más adelante que comprende las etapas de:

15 **[0144]** 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 obtenido en la etapa 3) del Esquema de reacción 2 con un compuesto del que ambos extremos están sustituidos con un halógeno de fórmula 23 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 24 con un anillo de tiazol, que está sustituido con un heteroanillo, y

[0145] 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 24 obtenido en la etapa 1) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1d.

20

[Esquema de reacción 4]



[0146] en las que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 , X_3 e Y son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1 y n y m son cada uno un número entero de 0 a 6.

5 [0147] El compuesto de fórmula 1 en la que Q es CH_2 y R_2 es HNR_8 (en el caso de que R_8 contenga carbonilo, y excepto que R_8 sea hidrógeno) puede prepararse como en el Esquema de reacción 5 de más adelante que comprende las etapas de:

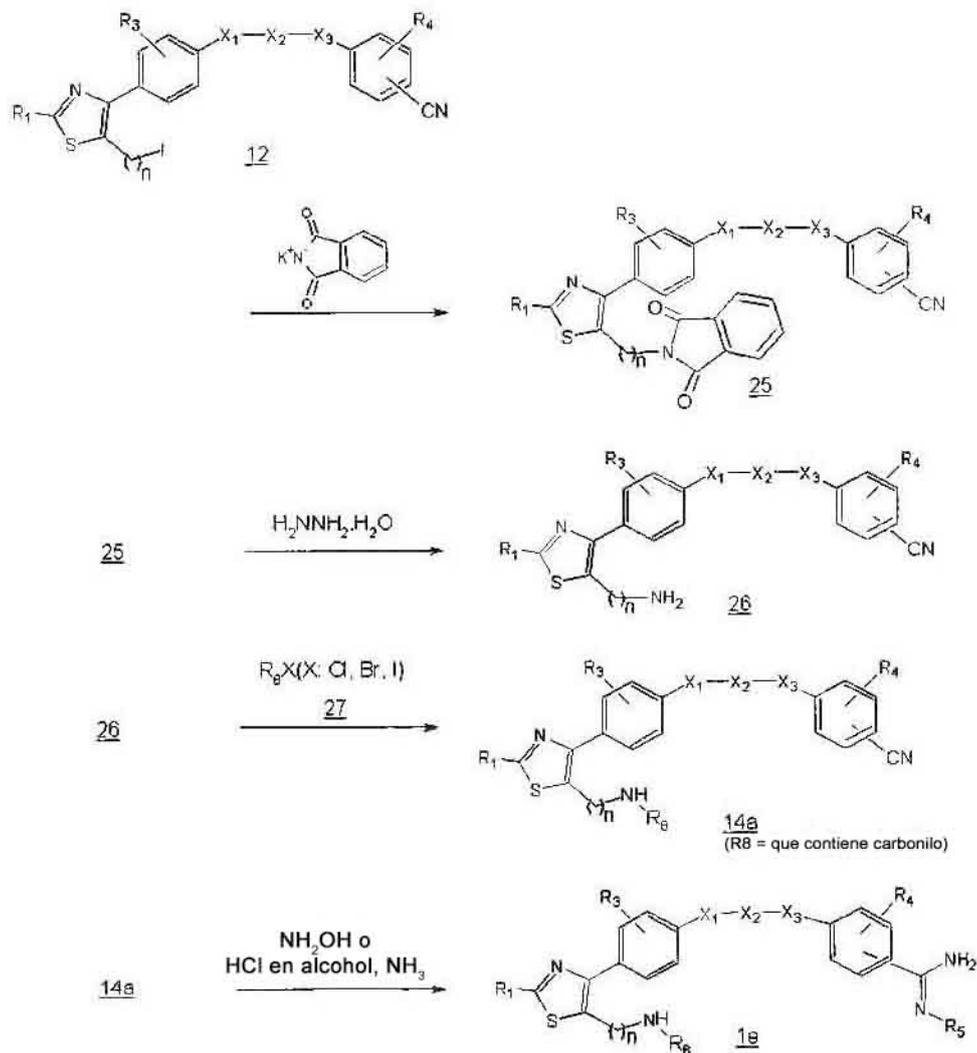
[0148] 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 obtenido en la etapa 6) del Esquema de reacción 1 con ftalimida de potasio para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 25,

10 [0149] 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 25 obtenido en la etapa 1) con hidrato de hidracina para preparar un derivado de benzonitrilo que contiene un grupo amino de fórmula 26,

[0150] 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 26 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de haluro de fórmula 27 para preparar un derivado de benzonitrilo que está sustituido con un compuesto de amina primaria de fórmula 14a, y

15 [0151] 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14a obtenido en la etapa 3) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1e.

[Esquema de reacción 5]



[0152] en las que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , X_1 , X_2 y X_3 son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1 y n es un número entero de 0 a 6.

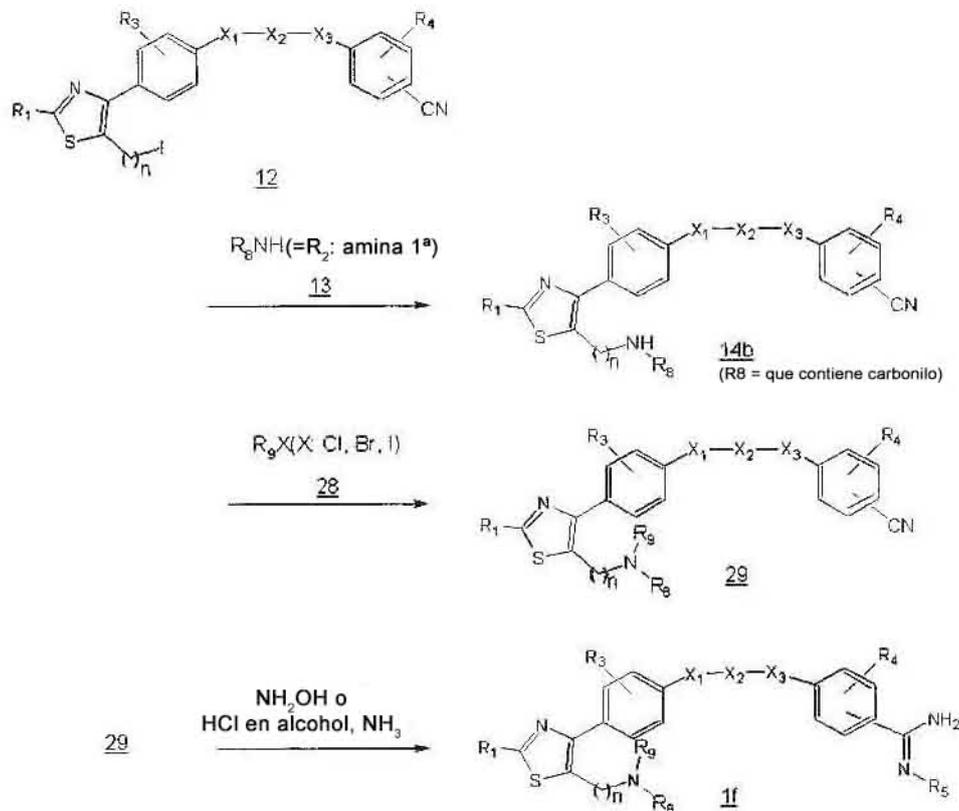
5 [0153] El compuesto de fórmula 1 en la que Q es CH_2 y R_2 es NR_8R_9 (en el caso de que R_8 no contenga carbonilo, excepto que tanto R_8 como R_9 sean hidrógeno) puede prepararse como en el Esquema de reacción 6 de más adelante que comprende las etapas de:

[0154] 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 obtenido en la etapa 6) del Esquema de reacción 1 con un compuesto de amina primaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 14b,

10 [0155] 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14b obtenido en la etapa 1) con un compuesto de haluro de fórmula 28 para preparar un derivado de benzonitrilo que está sustituido con un compuesto de amina secundaria de fórmula 29, y

[0156] 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 29 obtenido en la etapa 2) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1f.

[Esquema de reacción 6]



[0157] en las que R₁, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, X₁, X₂ y X₃ son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1 y n es un número entero de 0 a 6.

5 [0158] El compuesto de fórmula 1 en la que Q es carbonilo puede prepararse como en el Esquema de reacción 7 de más adelante que comprende las etapas de:

[0159] 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 30 con el compuesto de fórmula 4 obtenido en la etapa 1) del Esquema de reacción 1 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 31,

10 [0160] 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 31 obtenido en la etapa 1) con hidruro de sodio y carbonato de dietilo para preparar un compuesto de fórmula 32,

[0161] 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 32 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de bromo para preparar un compuesto alfa-bromado de fórmula 33,

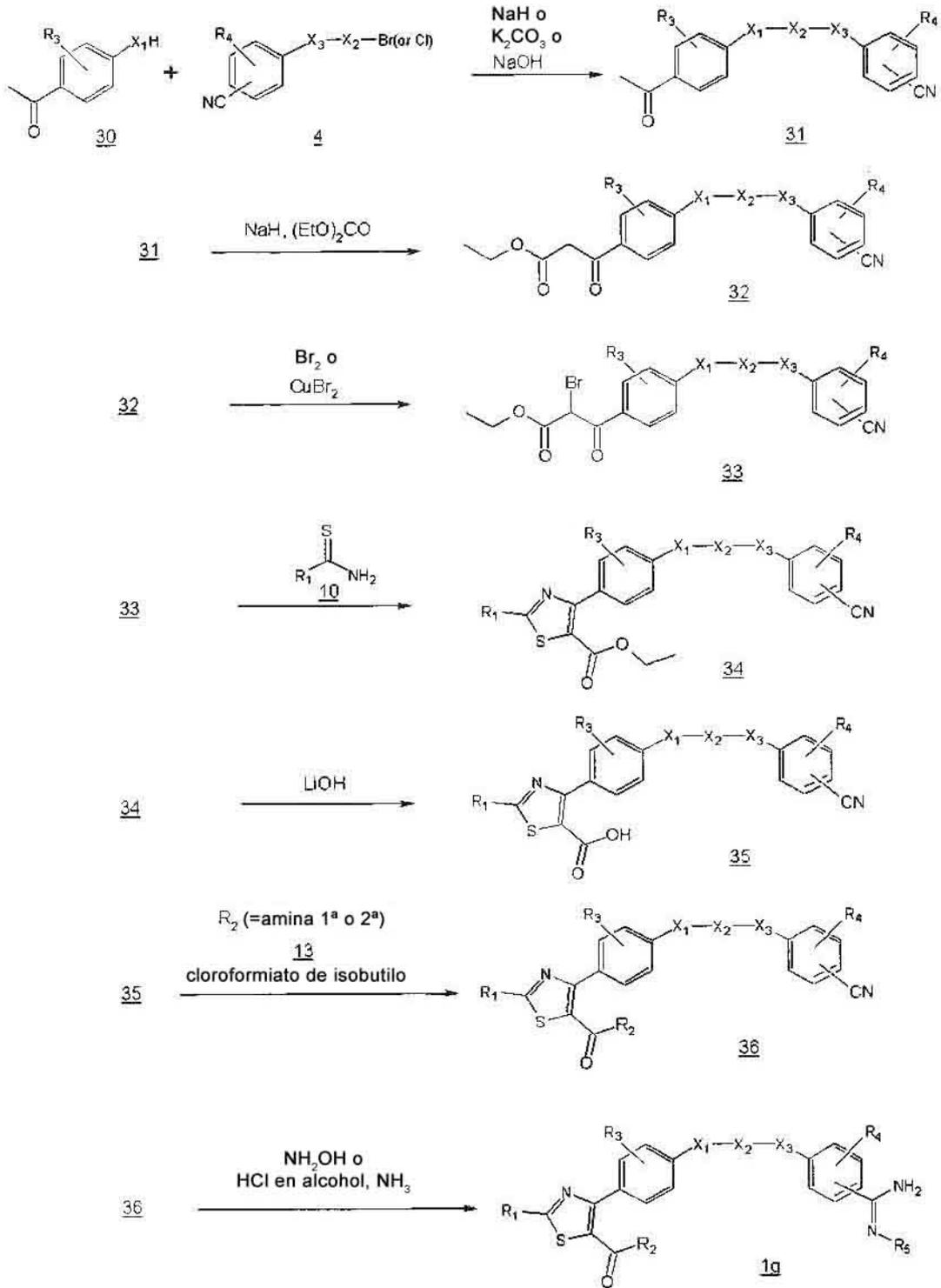
[0162] 4) hacer reaccionar el compuesto alfa-bromado de fórmula 33 obtenido en la etapa 3) con un compuesto de tioamida de fórmula 10 para preparar un compuesto de fórmula 34 con un anillo de tiazol,

15 [0163] 5) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 34 obtenido en la etapa 4) con hidróxido de litio para preparar un compuesto de fórmula 35,

[0164] 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 35 obtenido en la etapa 5) con cloroformiato de isobutilo y un compuesto de amina primaria o secundaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 36, y

20 [0165] 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 36 obtenido en la etapa 6) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoniaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1g.

[Esquema de reacción 7]



[0166] en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 y X_3 son los mismos que se definen en el compuesto de fórmula 1.

[0167] El procedimiento para preparar el derivado de benzamidina sustituido con un derivado de tiazol de la presente invención se describe específicamente como sigue:

5

[0168] En los Esquemas de reacción 1 a 7, el compuesto (2), el compuesto (5), el cloruro de ácido (7), el compuesto (4), el compuesto (6), el compuesto (8), la amina (13), la tioamida (10), la tiourea (15), los compuestos de haluro (19, 21, 27 y 29) y el compuesto sustituido (23) del que ambos extremos están sustituidos con halógeno están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento conocido en la técnica para su uso.

[0169] El **Esquema de reacción 1** se ilustra usando compuestos específicos como se muestra a continuación.

[0170] En la **etapa 1**), 4-cianofenol (2; $R_4=H$, $X_3=O$) se hace reaccionar con 1-bromo-5-cloropentano (3; $Br-X_2-Cl$: $X_2 =$ pentileno) en presencia de una base para preparar 4-(5-cloropentoxi)benzonitrilo (4). La base que va a usarse en este documento puede ser una base inorgánica, preferentemente una seleccionada del grupo constituido por carbonato de potasio, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 10 a 90°C durante 1 a 9 horas, y como disolvente de reacción se usa preferentemente acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

[0171] En la **etapa 2**), el 4-(5-cloropentoxi)benzonitrilo (4) preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con fenol (5; $R_3=H$, $X_1=O$) en presencia de una base para preparar un derivado 4-(5-fenoxipentiloxi)benzonitrilo (6). La base que va a usarse para preparar el compuesto (6) puede ser una base inorgánica, y preferentemente una seleccionada del grupo constituido por carbonato de potasio, hidróxido sódico e hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 10 a 90°C durante 1 a 9 horas y como disolvente de reacción se usa preferentemente acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

[0172] En la **etapa 3**), el derivado de 4-(5-fenoxipentiloxi)benzonitrilo (6) preparado en la etapa 2) se hace reaccionar con cloruro de 4-clorobutirilo (7; $n=2$) en presencia de un ácido inorgánico para preparar un compuesto de 4-{5-[4-(4-clorobutiril)fenoxi]pentiloxi}benzonitrilo (8). El cloruro de ácido (7) que va a usarse para preparar el compuesto (8) puede seleccionarse por tener un grupo alquilo adecuado para la longitud del sustituyente. Este compuesto de cloruro de ácido (7) que va a usarse puede ser cloruro de 3-bromopropionilo, cloruro de 3-cloropropionilo, cloruro de 2,3-dicloropropionilo, cloruro de 4-clorobutirilo y cloruro de 4-bromobutirilo que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento conocido en la técnica para su uso. El ácido inorgánico que va a usarse en este documento puede ser cloruro de aluminio, y la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de -20 a 30°C durante 2 a 24 horas. El disolvente de reacción es adecuadamente diclorometano, cloroformo o similares. El ácido que va a usarse para preparar el compuesto (8) puede ser un ácido orgánico tal como ácido acético y ácido brómico, o un ácido inorgánico tal como cloruro de aluminio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 100°C durante 10 a 30 horas. Para aumentar la eficiencia de la reacción puede usarse una cantidad en exceso de un ácido como disolvente de reacción.

[0173] En la **etapa 4**), el compuesto (8) preparado en la etapa 3) se hace reaccionar con un compuesto de bromo para preparar un compuesto alfa-bromado (9). El reactivo que va a usarse para la reacción puede ser bromuro de cobre (II) o bromo, y la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 80°C durante 8 a 24 horas. Se usa acetato de etilo como disolvente de reacción.

[0174] En la **etapa 5**), el compuesto alfa-bromado (9) preparado en la etapa 4) se hace reaccionar con un compuesto de tioamida (10) para preparar un compuesto (11) que tiene un anillo de tiazol. El compuesto de tioamida (10) que va a usarse para la reacción es una sustancia para introducir el sustituyente R en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de tioamida (10) con un sustituyente apropiado puede seleccionarse según el tipo de los sustituyentes. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo de compuesto de tioamida (10), y la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C durante 5 a 24 horas. Ejemplos del compuesto de tioamida (10) incluyen tioacetamida, tiopropionamida, tioisobutiramida, trimetiltioacetamida, tiohexanoamida, amida de ácido ciclohexanocarbotioico, N-(2-amino-2-tioxoetil)-2-metilpropanamida, amida de ácido piperidin-4-carbotioico, tiourea, amidinotiourea, tiobenzoamida, glicina-tioamida y 2,2-dimetiltiopropionamida, que están disponibles comercialmente o se sintetizan simplemente con un procedimiento conocido en la técnica. Se usa un único disolvente de etanol o un disolvente mixto de etanol y agua como disolvente de reacción.

[0175] En la **etapa 6**), el compuesto (11) que tiene un anillo de tiazol preparado en la etapa 5) se hace reaccionar con yoduro de sodio para preparar un compuesto (12). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C durante 1 a 15 horas, y preferentemente se usa un único disolvente tal como 2-butanona, acetona, 3-pentanona, metanol, etanol y acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos con agua, como disolvente de reacción.

[0176] En la **etapa 7**), el compuesto (12) preparado en la etapa 6) se hace reaccionar con un compuesto de amina primaria o secundaria (13) en presencia de una base para preparar un compuesto (14). El compuesto de

amida (13) que va a usarse para preparar el compuesto (14) es una sustancia para introducir el sustituyente R_2 en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de amina (13) con un sustituyente apropiado puede seleccionarse según el tipo de los sustituyentes. Ejemplos del compuesto de amina (13) incluyen metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, diisopropilamina, butilamina, dibutilamina, t-butilamina, isopropiloxipropilamina, piperidina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, imidazol, N-metilpiperazina, N-metiletilamina, N,N-dimetiletilamina, dimetoxietilamina, isobutirilamina, dihidroxietilamina, 2,6-dimetilmorfolina, tiomorfolina, aminoetil morfolina, aminopropilimidazol, aminopropilmorfolina, aminoetilimidazol, ciclopentilamina, ciclopropilamina y ciclohexilamina, que están disponibles comercialmente o se sintetizan simplemente con un procedimiento conocido en la técnica. La base que va a usarse en este documento puede ser una base inorgánica, y preferentemente una seleccionada del grupo constituido por hidróxido sódico e hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de -10 a 100°C durante 1 a 24 horas. Además, preferentemente se usan diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares como disolvente de reacción.

[0177] En la **etapa 8)**, el compuesto (14) preparado en la etapa 7) se hace reaccionar con un compuesto de amina en presencia de una base para preparar un compuesto (1a) de fórmula 1. En el caso de N-hidroxiamidina ($R_5=OH$), el clorhidrato de hidroxilamina se hace reaccionar en presencia de una base, y la base puede seleccionarse del grupo constituido por bases orgánicas tales como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), dietilmetilamina (Et_2NMe), N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina y 2,6-dimetilpiridina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amida de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y etóxido de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C durante 1 a 15 horas. Un único disolvente tal como metanol, etanol y acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos con agua, se usan preferentemente como disolvente de reacción.

[0178] En el caso de la amidina ($R_5=H$), la metoxiimina se prepara a partir de la reacción con una disolución de clorhidrato-metanol a una temperatura en el intervalo de 10 a 30°C durante 24 a 48 horas y luego el disolvente se elimina a presión reducida. El resultado se hace reaccionar con una disolución de amoniaco-etanol a una temperatura en el intervalo de 45 a 60°C durante 24 a 50 horas en un reactor a alta presión para preparar la amidina. El etanol se usa preferentemente como disolvente de reacción.

[0179] El **Esquema de reacción 2** se ilustra en detalle a continuación.

[0180] En la **etapa 1)**, el compuesto alfa-bromado (9) preparado en la etapa 4) del Esquema de reacción 1 se hace reaccionar con un compuesto de tiourea (15) para preparar un derivado de benzonitrilo (16) con un anillo de aminotiazol. El compuesto de tiourea (15) que va a usarse para la reacción es una sustancia para introducir el sustituyente R_1 en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de tiourea (15) con un grupo alquilo apropiado puede seleccionarse según el tipo de sustituyente. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo de compuesto de tiourea (15), y el compuesto está disponible comercialmente o se sintetiza simplemente con un procedimiento conocido en la técnica. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C durante 5 a 24 horas. El etanol como único disolvente o un disolvente mixto de etanol y agua se usa como disolvente de reacción.

[0181] En la **etapa 2)**, el derivado de benzonitrilo (16) con un anillo de aminotiazol preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con yoduro de sodio para preparar un compuesto (17). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C durante 1 a 15 horas, un único disolvente tal como 2-butanona, acetona, 3-pentanona, metanol, etanol y acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos con agua, se usa preferentemente como disolvente de reacción.

[0182] En la **etapa 3)**, el compuesto (17) preparado en la etapa 2) se hace reaccionar con morfolina (13; R_2) en presencia de una base para preparar un compuesto (18). El compuesto de amina (13) que va a usarse para preparar el compuesto (18) es una sustancia para introducir el sustituyente R_2 en el compuesto de fórmula 1 y los compuestos de amina (13) pueden seleccionarse adecuadamente según el tipo de sustituyente. Ejemplos de este compuesto de amina (13) que va a usarse incluyen metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, diisopropilamina, butilamina, dibutilamina, t-butilamina, isopropiloxipropilamina, piperidina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, imidazol, N-metilpiperazina, N-metiletilamina, N,N-dimetiletilamina, dimetoxietilamina, isobutirilamina, dihidroxietilamina, 2,6-dimetilmorfolina, tiomorfolina, aminoetil morfolina, aminopropilimidazol, aminopropilmorfolina, aminoetilimidazol, ciclopentilamina, ciclopropilamina y ciclohexilamina, que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento muy conocido en la técnica para su uso. La base que va a usarse en este documento puede ser una base inorgánica, y preferentemente una seleccionada del grupo constituido por hidróxido sódico e hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de -10 a 100°C durante 1 a 24 horas. Además, como disolvente de reacción se prefieren diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares.

[0183] En la **etapa 4)**, el derivado de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol (18) preparado en la etapa 3) se hace reaccionar con un compuesto de haluro (19) en presencia de una base para preparar un derivado de benzonitrilo (20) con un anillo de tiazol sustituido con una amina primaria. El compuesto de haluro (19) es una sustancia para introducir el sustituyente R en un grupo amino si el sustituyente R_1 es una amina primaria en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de haluro (19) con un sustituyente apropiado y un haluro pueden seleccionarse según el tipo de sustituyente. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo de compuesto de haluro (19). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 90°C durante 5 a 24 horas. Ejemplos del compuesto de haluro (19) incluyen yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo, éter metílico de 2-cloroetilo, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoilo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de isonicotinoilo, éster etílico de bisdibromuro, cloruro de acetoxiacetilo y cloruro de metoxiacetilo, que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento muy conocido en la técnica. Como disolvente de reacción se usa preferentemente acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

[0184] En la **etapa 5)**, el derivado de benzonitrilo (20) con un anillo de tiazol sustituido con una amina primaria preparado en la etapa 4) se hace reaccionar con un compuesto de amina bajo la misma condición y manera que en la etapa 8) del Esquema de reacción 1 para preparar un compuesto de fórmula 1b.

[0185] El **Esquema de reacción 3** se ilustra en detalle a continuación.

[0186] En la **etapa 1)**, el compuesto (20) preparado en la etapa 4) del Esquema de reacción 2 se hace reaccionar con un compuesto de haluro (21) en presencia de una base para preparar un derivado de benzonitrilo sustituido (22) con un anillo de tiazol sustituido con una amina secundaria. El compuesto de haluro (21) es una sustancia para introducir el segundo sustituyente si el sustituyente R_1 es una amina secundaria en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de haluro (21) con un sustituyente apropiado y un haluro puede seleccionarse según el tipo de sustituyente. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo de compuesto de haluro (21). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 90°C durante 5 a 24 horas. Ejemplos del compuesto de haluro (21) incluyen yodometano, yodoetano, bromuro de propilo, éter metílico de 2-cloroetilo, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoilo, cloruro de etanosulfonilo y cloruro de isonicotinoilo, que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento muy conocido en la técnica. Como disolvente de reacción se usa preferentemente acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

[0187] En la **etapa 2)**, el derivado de benzonitrilo (22) con un anillo de tiazol sustituido con una amina secundaria preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con un compuesto de amina bajo la misma condición y manera que en la etapa 8) del Esquema de reacción 1 para preparar un compuesto de fórmula 1c.

[0188] El **Esquema de reacción 4** se ilustra en detalle a continuación.

[0189] En la **etapa 1)**, el derivado de benzonitrilo (20) con un anillo de aminotiazol preparado en la etapa 3) del Esquema de reacción 2 se hace reaccionar con un compuesto (23) del que ambos extremos están sustituidos con halógeno en presencia de una base para preparar un derivado de benzonitrilo (20) con un anillo de tiazol en el que R_1 está sustituido con alquilo C_1 a C_6 sustituido con



o



El compuesto (23) del que ambos extremos están sustituidos con halógeno es una sustancia para introducir



en el sustituyente R_1 en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto (23) puede seleccionarse adecuadamente según el tipo de sustituyente. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 90°C

durante 4 a 24 horas. Ejemplos del compuesto (23) incluyen mecloretilamina, éster etílico de bisdibromuro y 1,5-dibromopentano que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento muy conocido en la técnica. Como disolvente de reacción se usa preferentemente acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

5 **[0190]** En la **etapa 2)**, el derivado de benzonitrilo (24) con un anillo de tiazol sustituido con un heteroanillo preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con un compuesto de amina bajo la misma condición y manera que en la etapa 8) del Esquema de reacción 1 para preparar un compuesto de fórmula 1d.

[0191] El **Esquema de reacción 5** se ilustra en detalle a continuación.

10 **[0192]** En la **etapa 1)**, el compuesto (12) preparado en la etapa 6) del Esquema de reacción 1 se hace reaccionar con ftalimida de potasio en presencia de una base para preparar un compuesto (25). La base que va a usarse en este documento puede ser una base inorgánica, preferentemente una seleccionada del grupo constituido por hidróxido sódico e hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 80°C durante 1 a 24 horas. Como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares.

15 **[0193]** En la **etapa 2)**, el compuesto (25) preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con hidrato de hidracina para preparar un compuesto (26). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 90°C o 1 a 15 horas, y como disolvente de reacción se usa preferentemente un único disolvente tal como metanol, etanol y acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos con agua.

20 **[0194]** En la **etapa 3)**, el compuesto (26) preparado en la etapa 2) se hace reaccionar con un compuesto de haluro (27) en presencia de una base para preparar un compuesto (14a). El compuesto de haluro (27) es una sustancia para introducir un sustituyente en la amina del sustituyente R₂ en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de haluro (27) con un sustituyente apropiado y un haluro pueden seleccionarse según el tipo de sustituyente. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo de compuesto de haluro (27). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 90°C durante 5 a 24 horas.
25 Ejemplos del compuesto de haluro (27) incluyen yodometano, yodoetano, bromuro de propilo, éter metílico de 2-cloroetilo, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoilo, cloruro de etanosulfonilo y cloruro de isonicotinoilo que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente con un procedimiento muy conocido en la técnica. Como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

30 **[0195]** En la **etapa 4)**, el compuesto (14a) preparado en la **etapa 3)** se hace reaccionar con un compuesto de amina bajo la misma condición y manera que en la etapa 8) del Esquema de reacción 1 para preparar un compuesto de fórmula 1e.

[0196] El **Esquema de reacción 6** se ilustra en detalle a continuación.

35 **[0197]** En la **etapa 1)**, el compuesto (12) preparado en la etapa 6) del Esquema de reacción 1 se hace reaccionar con un compuesto de amina primaria (13) en presencia de una base para preparar un compuesto (14b). La base que va a usarse en este documento puede ser una base inorgánica o una base orgánica, y preferentemente una seleccionada del grupo constituido por hidróxido sódico, hidruro de sodio y trietilamina. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 80°C durante 1 a 24 horas. Como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o
40 similares.

[0198] En la **etapa 2)**, el compuesto (14b) preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con un compuesto de haluro (28) en presencia de una base para preparar un compuesto (29). El compuesto de haluro (28) es una sustancia para introducir un sustituyente en la amina del sustituyente R₂ en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de haluro (28) con un sustituyente apropiado y un haluro pueden seleccionarse según el tipo de sustituyente. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo de compuesto de haluro (28). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 90°C durante 5 a 24 horas.
45 Ejemplos del compuesto de haluro (28) incluyen yodometano, yodoetano, bromuro de propilo, éter metílico de 2-cloroetilo, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoilo, cloruro de etanosulfonilo y cloruro de isonicotinoilo que están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse simplemente
50 con un procedimiento muy conocido en la técnica. Como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o similares.

[0199] En la **etapa 3)**, el compuesto (29) preparado en la etapa 2) se hace reaccionar con un compuesto de amina bajo la misma condición y manera que en la etapa 8) del Esquema de reacción 1 para preparar un compuesto de fórmula 1f.

[0200] El **Esquema de reacción 7** se ilustra en detalle a continuación.

[0201] En la **etapa 1)**, el compuesto (4) preparado en la etapa 1) del Esquema de reacción 1 se hace reaccionar con 4-hidroxiacetofenona en presencia de una base para preparar un compuesto (31). La base que va a usarse en este documento puede ser una base inorgánica y preferentemente una seleccionada del grupo constituido por hidróxido sódico e hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 80°C durante 1 a 24 horas. Como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares.

[0202] En la **etapa 2)**, el compuesto (31) preparado en la etapa 1) se hace reaccionar con carbonato de dietilo en presencia de una base para preparar un compuesto (32). La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 90°C durante 1 a 15 horas. Como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares.

[0203] En la **etapa 3)**, el compuesto (32) preparado en la etapa 2) se hace reaccionar con un compuesto de bromo para preparar un compuesto alfa-bromado (33). El reactivo que va a usarse para la reacción puede ser bromuro de cobre (II) o bromo, y la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 80°C durante 8 a 24 horas. Se usa acetato de etilo como disolvente de reacción.

[0204] En la **etapa 4)**, el compuesto (33) preparado en la etapa 3) se hace reaccionar con un compuesto de tioamida (10) para preparar un compuesto (34) que tiene un anillo de tiazol. El compuesto de tioamida (10) que va a usarse para la reacción es una sustancia para introducir el sustituyente R₁ en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de tioamida (10) con un sustituyente apropiado puede seleccionarse según el tipo de los sustituyentes. La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar según el tipo del compuesto de tioamida (10), y la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C durante 5 a 24 horas. Ejemplos del compuesto de tioamida (10) incluyen tioacetamida, tiopropionamida, tioisobutiramida, trimetiltioacetamida, tiohexanoamida, amida de ácido ciclohexanocarbotioico, N-(2-amino-2-tioxoetil)-2-metilpropanamida, amida de ácido piperidin-4-carbotioico, tiourea, amidinotiourea, tiobenzamida, glicinatoamida y 2,2-dimetiltiopropionamida que están disponibles comercialmente o se sintetizan simplemente con un procedimiento conocido en la técnica. Como disolvente de reacción se usa un único disolvente de etanol o un disolvente mixto de etanol y agua.

[0205] En la **etapa 5)**, el compuesto (34) preparado en la **etapa 4)** se hace reaccionar en presencia de una base para preparar un ácido compuesto (35). La base que va a usarse para la reacción puede ser hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico o similares, y la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C durante 1 a 24 horas. Como disolvente de reacción se usa un único disolvente tal como etanol, metanol y agua, o un disolvente mixto de etanol y agua.

[0206] En la **etapa 6)**, el compuesto (35) preparado en la etapa 5) se hace reaccionar con cloroformiato de alquilo y metilamina (R₂) para preparar un derivado de benzonitrilo (36). El compuesto de amina que va a usarse para preparar el derivado de benzonitrilo (36) es una sustancia para introducir el sustituyente R₂ en el compuesto de fórmula 1 y el compuesto de amina (13) puede seleccionarse adecuadamente según el tipo de los sustituyentes. Ejemplos del compuesto de amina (13) incluyen metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, diisopropilamina, butilamina, dibutilamina, t-butilamina, isopropiloxipropilamina, piperidina, pirrolidina, morfolina, pirimidina, imidazol, N-metilpiperazina, N-metiletilamina, N,N-dimetiletilamina, dimetoxietilamina, isobutirilamina, dihidroxietilamina, 2,6-dimetilmorfolina, tiomorfolina, aminoetilmorfolina, aminopropilimidazol, aminopropilmorfolina, aminoetilimidazol, ciclopentilamina, ciclopropilamina y ciclohexilamina que están disponibles comercialmente o se sintetizan simplemente con un procedimiento conocido en la técnica. El alquilo en cloroformiato de alquilo que va a usarse en este documento puede ser metilo, etilo, n-propilo, i-butilo, n-butilo o similares. La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C o 1 a 24 horas. Además, como disolvente de reacción se usa preferentemente diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares.

[0207] En la **etapa 7)**, el compuesto (36) preparado en la etapa 6) se hace reaccionar con un compuesto de amina bajo la misma condición y manera que en la etapa 8) del Esquema de reacción 1 para preparar un compuesto de fórmula 1g.

[0208] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de osteoporosis que comprende el compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0209] El término "osteoporosis" como se usa en este documento significa el estado en el que los minerales y sustratos para formar el hueso se reducen anormalmente en grandes cantidades, incluso sin ningún defecto en la estructura del hueso restante, de manera que se generan muchos poros en los huesos, haciendo que sea como esponja y más probable de fracturarse. Esto puede denominarse en lo sucesivo "osteopenia". En ejemplos

específicos, el derivado de benzamidina de fórmula 1 de la presente invención suprime la diferenciación de osteoclasto a una baja concentración y sorprendentemente aumenta la masa ósea. Por tanto, el derivado de benzamidina de la presente invención puede usarse ventajosamente para la prevención y el tratamiento de osteoporosis.

5 **[0210]** La composición de la presente invención puede comprender uno o más componentes eficaces que son de función equivalente o similar al derivado de benzamidina, además del derivado de benzamidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[0211]** Puede prepararse la composición de la presente invención que comprende además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, además de los componentes anteriormente descritos. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser solución salina, agua esterilizada, una disolución de Ringer, solución salina tamponada, una disolución de dextrosa, una disolución de maltodextrina, glicerina, etanol y una combinación de los mismos y, si fuera necesario, puede complementarse adicionalmente con otros aditivos tales como un antioxidante, un tampón y un agente estático. En combinación con un diluyente, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante y un lubricante, la composición de la presente invención también puede formularse en formas farmacéuticas inyectables tales como una disolución acuosa, una suspensión y una emulsión, píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos. Además, dependiendo del tipo de componente o la enfermedad, la formulación puede prepararse preferentemente usando un procedimiento conocido en la técnica o desvelado en Remington's Pharmaceutical Science (última versión), Mack Publishing Company, Easton PA.

20 **[0212]** La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente, subcutáneamente, intra-abdominalmente o tópicamente). La dosificación varía dependiendo del peso corporal, la edad, el sexo, el estado de salud, la dieta, el periodo de tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de eliminación y la gravedad de la enfermedad de un paciente. El derivado de benzamidina se administra una vez o varias veces a una dosis diaria de aproximadamente 10 a 1.000 mg/kg, y preferentemente a una dosis diaria de aproximadamente 50 a 500 mg/kg.

25 **[0213]** Para la prevención y el tratamiento de osteoporosis, la composición de la presente invención puede usarse sola o en combinación con cirugía, terapia con hormonas, terapia química y uso de un controlador de la respuesta biológica.

Modo para la invención

30 **[0214]** Un mejor entendimiento de la presente invención puede obtenerse mediante los siguientes Ejemplos y Ejemplos experimentales preferibles que se exponen para ilustrar, pero que no deben interpretarse como el límite de la presente invención.

[0215] Ejemplo preparativo 1: Preparación del Compuesto (14) en el Esquema de reacción 1

[0216] 1-1: 4-(5-Cloropentoxi)-benzonitrilo (4)

35 **[0217]** Se añadieron secuencialmente 3,0 g (25,2 mmoles) de 4-cianofenol y 3,67 g (27 mmoles) de carbonato de potasio a 80 ml de acetonitrilo, y luego se añadieron 4,67 g (25,2 mmoles) de 1-bromo-5-cloropentano a la misma. Posteriormente, la mezcla se sometió a reflujo durante 7 h mientras se mantenía la temperatura a 80 a 82°C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente después de detenerse el calentamiento. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua purificada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se recristalizó en metanol y luego se lavó con metanol a -10°C. El resultado se secó a presión reducida para obtener 5,09 g (rendimiento: 90,3%) de un compuesto del título (4).

[0218] RMN ¹H (CDCl₃) (ppm) 1,64 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

[0219] 1-2: 4-(5-Fenoxi-pentiloxi)-benzonitrilo (6)

45 **[0220]** Se añadieron 100 g (1,1 moles) de fenol a y se disolvieron en 1 l de N,N-dimetilformamida, y 51 g (1,3 moles) de hidróxido sódico se añadieron lentamente a la disolución. La mezcla se calentó hasta 50°C y luego se agitó durante 1 h. Se añadieron 246 g (1,1 moles) del compuesto de 4-(5-cloropentoxi)-benzonitrilo (4) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-1 a la misma temperatura y la mezcla se calentó hasta 70°C, y luego se agitó durante 4 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se recristalizó en metanol y se secó a presión reducida para obtener 235 g (rendimiento: 76%) de un compuesto del título (6).

[0221] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,56 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 3,97-4,08 (m, 4H), 6,87-6,92 (m, 3H), 7,11 (m,

2H), 7,27 (m, 2H), 7,76 (m, 2H).

[0222] 1-3: 4-{5-[4-(4-Clorobutilil)fenoxi]pentiloxi}benzonitrilo (8)

5 **[0223]** Se enfriaron 1,4 l de diclorometano a 0°C y 140 g (1,04 moles) de cloruro de aluminio y 76,2 ml (0,68 moles) de cloruro de 4-clorobutililo se añadieron secuencialmente lentamente a la misma. La mezcla se agitó durante 30 min. Se disolvieron 191,3 g del (0,68 moles) de compuesto de 4-(5-fenoxi-pentiloxi)-benzonitrilo (6) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-2 en 600 ml de diclorometano y la disolución se añadió lentamente gota a gota a la disolución de reacción, y luego la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C, y luego se añadió gota a gota 1 l de agua a la misma con agitación. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en metanol y se secó a presión reducida para obtener 240 g (rendimiento: 91 %) de un compuesto del título (8).

10 **[0224]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,66~ 1,90 (m, 8H), 3,39 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,03 (m, 4H), 6,82 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

[0225] 1-4: 4-{5-[4-(2-Bromo-4-clorobutilil)fenoxi]pentiloxi}-benzonitrilo (9)

15 **[0226]** Se disolvieron 40 g (0,1 moles) del compuesto de 4-{5-[4-(4-clorobutilil)fenoxi]pentiloxi}benzonitrilo (8) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-3 en 400 ml de acetato de etilo y a la misma se añadieron 47 g (0,2 moles) de bromuro de cobre (II). La mezcla se sometió a reflujo a una temperatura de 70°C durante 8 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y entonces las sales generadas durante la reacción se separaron por filtración, y la fase de acetato de etilo se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se secó a presión reducida para obtener 47 g (rendimiento: 98%) de un compuesto del título (9)

20 **[0227]** RMN ¹H (CDCl₃) (ppm) 1,68 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 5,43 (m, 1H), 6,94 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,99 (d, 2H)

[0228] 1-5: 4-(5-{4-[5-(2-Cloroetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (11)

25 **[0229]** Se añadieron 48 g (0,1 moles) del compuesto de 4-{5-[4-(2-bromo-4-clorobutilil)fenoxi]pentiloxi}-benzonitrilo (9) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-4 a 400 ml de etanol, a la misma se añadieron 16 g (0,21 moles) de tioacetamida. La mezcla se sometió a reflujo a una temperatura de 80°C durante 12 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se secó a presión reducida para obtener 45 g (rendimiento: 97%) de un compuesto del título (11).

30 **[0230]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,03~ 4,09 (m, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

[0231] 1-6: 4-(5-{4-[5-(2-Yodoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (12)

35 **[0232]** Se añadieron secuencialmente 45,4 g (0,103 moles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-cloroetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (11) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-5 y 77 g (0,515 moles) de yoduro de sodio a 450 ml de 2-butanona y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 12 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se secó a presión reducida para obtener 47,6 g (rendimiento: 87%) de un compuesto del título (12).

40 **[0233]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 3,39~ 3,43 (m, 4H), 4,03~ 4,10 (m, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

[0234] 1-7: 4-(5-{4-[5-(2-Isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (14)

45 **[0235]** 550 mg (1,03 mmol) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-yodoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (12) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-6 y 0,42 ml (4,13 mmol) de isobutilamina se añadieron a 20 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La disolución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua purificada y disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se recristalizó en diclorometano y éter etílico y se secó a presión reducida para obtener 230 mg (rendimiento: 47%) de un compuesto del título (14).

[0236] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 0,92 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79~ 1,83 (m, 5H), 2,64 (s, 3H), 2,73 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,04~ 4,10 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

[0237] **Ejemplo preparativo 2: Preparación del Compuesto (20) en el Esquema de reacción 2**

[0238] **2-1: 4-(5-{4-[2-Amino-5-(2-cloroetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (16)**

5 **[0239]** Se añadieron 16,9 g (36,3 mmoles) del compuesto de 4-{5-[4-(2-bromo-4-clorobutiril)fenoxi]pentiloxi}benzocitrilo (9) del Ejemplo preparativo 1-4 y 5,53 g (72,6 mmoles) de tiourea a 100 ml de etanol y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 12 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua purificada para la recristalización y se filtró a presión reducida para obtener 3,3 g (rendimiento: 21%) de un compuesto del título (16).

10 **[0240]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

[0241] **2-2: 4-(5-{4-[2-Amino-5-(2-yodoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (17)**

15 **[0242]** Se añadieron secuencialmente 3,3 g (7,47 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[2-amino-5-(2-cloroetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (16) obtenido en el Ejemplo preparativo 2-1 y 4,47 g (29,9 mmoles) de yoduro de sodio a 100 ml de 2-butanona y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 12 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se secó a presión reducida para obtener 2,36 g (rendimiento: 59%) de un compuesto del título (17).

20 **[0243]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

[0244] **2-3: 4-(5-{4-[2-Amino-5-(2-morfolinoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (18)**

25 **[0245]** Se añadieron 2,36 g (4,42 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[2-amino-5-(2-yodoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (17) obtenido en el Ejemplo preparativo 2-2 y 1,23 ml (8,85 mmoles) de trietilamina y 0,39 ml (4,42 mmoles) de morfolina a 50 ml de acetonitrilo y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 12 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua purificada y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se separó por cromatografía en columna usando un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo:metanol=7:5:1 y se secó a presión reducida para obtener 890 mg (rendimiento: 40%) de un compuesto del título (18).

30 **[0246]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 6,91 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

[0247] **2-4: 4-(5-{4-[2-Metilamino-5-(2-morfolinoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (20)**

35 **[0248]** Se añadieron 770 mg (1,6 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[2-amino-5-(2-morfolinoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (18) obtenido en el Ejemplo preparativo 2-3 y 130 mg (3,3 mmoles) de hidruro de sodio a 50 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadieron 0,25 ml (4,1 mmoles) de yoduro de metilo a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se separó por cromatografía en columna usando un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo:metanol=15:5:1 y se secó a presión reducida para obtener 410 mg (rendimiento: 20%) de un compuesto del título (20).

40 **[0249]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 6,91 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

[0250] **Ejemplo preparativo 3: Preparación del Compuesto (22) en el Esquema de reacción 3**

45 **[0251]** **3-1: 4-(5-{4-[2-N,N-dimetilamino-5-(2-morfolinoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (22)**

[0252] Se añadieron 920 mg (1,8 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolinoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzocitrilo (20) obtenido en el Ejemplo preparativo 2-4 y 110 mg (2,7 mmoles) de hidruro de sodio a 50 ml de N,N-dimetilformamida, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución

de reacción se añadieron 0,12 ml (2,0 mmoles) de yoduro de metilo a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se separó por cromatografía en columna usando un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo:metanol=15:5:1 y se secó a presión reducida para obtener 592 mg (rendimiento: 63%) de un compuesto del título (22).

[0253] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 3,58 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

[0254] **Ejemplo preparativo 4: Preparación del Compuesto (24) en el Esquema de reacción 4**

[0255] **4-1: 4-(5-{4-[2-Morfolin-4-il-5-(2-morfolin-4-il-etil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzonitrilo (24)**

[0256] Se añadieron 770 mg (1,6 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[2-amino-5-(2-morfolinoetil)tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)benzonitrilo (18) obtenido en el Ejemplo preparativo 2-3 y 130 mg (3,3 mmoles) de hidruro de sodio a 50 ml de N,N-dimetilformamida, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la disolución de reacción se añadieron 0,22 ml (1,72 mmoles) de dibromoéter a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se separó por cromatografía en columna usando un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo = 1:2 y se secó a presión reducida para obtener 80 mg (rendimiento: 9%) de un compuesto del título (24).

[0257] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 3,58 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

[0258] **Ejemplo preparativo 5: Preparación del Compuesto (14a) en el Esquema de reacción 5**

[0259] **5-1: 4-[5-(4-{5-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (25)**

[0260] Se añadieron 2,74 g (5,16 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-yodoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (12) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-6 y 3,82 g (20,6 mmoles) de ftalimida de potasio a 30 ml de dimetilsulfóxido, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se separó por cromatografía en columna usando un disolvente mixto de hexano:acetato de etilo=2:1 y se secó a presión reducida para obtener 1,0 g (rendimiento: 35%) de un compuesto del título (25).

[0261] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,59 (m, 6H), 1,80 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,95~ 4,11 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,77 (m, 6H).

[0262] **5-2: 4-(5-{4-[5-(2-Aminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (26)**

[0263] Se añadieron 800 mg (1,45 mmoles) del compuesto de 4-[5-(4-{5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (25) obtenido en el Ejemplo preparativo 5-1 y 290 mg (5,80 mmoles) de hidrato de hidracina a 10 ml de metanol, y la mezcla se sometió a reflujo a 65°C durante 12 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se secó a presión reducida para obtener 300 mg (rendimiento: 49%) de un compuesto del título (26).

[0264] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,59 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

[0265] **5-3: 4-(5-{4-[5-(2-Isobutirilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (14a)**

[0266] Se añadieron 300 mg (0,71 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-aminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (26) obtenido en el Ejemplo preparativo 5-2 a 10 ml de diclorometano, y la mezcla se enfrió a 0°C, a la que luego se añadieron 0,08 ml (0,78 mmoles) de cloruro de isobutirilo. A la mezcla se añadieron 0,11 ml (0,78 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se secó a presión reducida para obtener 150 mg (rendimiento: 43%) de un compuesto del título (14a).

[0267] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 0,97 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,96 (m,

2H), 3,25 (m, 2H), 4,03~ 4,10 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,97 (m, 1H).

[0268] Ejemplo preparativo 6: Preparación del Compuesto (29) en el Esquema de reacción 6

[0269] 6-1: 4-(5-{4-[5-(2-Isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (14b)

5 **[0270]** Se añadieron 550 mg (1,03 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-yodoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (12) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-6 y 0,42 ml (4,13 mmoles) de isobutilamina a 20 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La disolución de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua purificada y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se recrystalizó en diclorometano y éter etílico y se secó a presión reducida para obtener 230 mg (rendimiento: 47%) de un compuesto del título (14b).

10 **[0271]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 0,92 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79~ 1,83 (m, 5H), 2,64 (s, 3H), 2,73 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,04~ 4,10 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

[0272] 6-2: 4-{5-[4-(5-{2-[Isobutil-(piridin-3-carbonil)-amino]-etil}-2-metil-tiazol-4-il)fenoxi}pentiloxi]-benzonitrilo (29)}

15 **[0273]** Se añadieron 310 mg (0,65 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (14b) obtenido en el Ejemplo preparativo 6-1 a 20 ml de dimetilformamida, y la mezcla se enfrió a 0°C. A la mezcla se añadieron 139 mg (0,78 mmoles) de cloruro de nicotinoilo y 65 mg (1,62 mmoles) de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 8 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua purificada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo:n-hexano:metanol = 7:5:1 como eluyente para obtener 200 mg (rendimiento: 53%) de un compuesto del título (29).

20

[0274] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 0,62 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,22 (s, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 5H), 2,56 (s, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,09 (d, 4H), 7,23 (d, 2H), 8,59 (d, 2H).

[0275] Ejemplo preparativo 7: Preparación del Compuesto (36) en el Esquema de reacción 7

25 **[0276] 7-1: 4-[5-(Acetil-fenoxi)-pentiloxi]-benzonitrilo (31)**

[0277] Se disolvieron 20 g (147 mmoles) de 4-hidroxiacetofenona en 200 ml de dimetilformamida y a la misma se añadieron 33 g (147 mmoles) del compuesto de 4-(5-cloropentoxi)-benzonitrilo (4) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-1 y 7 g (176 mmoles) de hidróxido sódico. La mezcla se agitó a 100°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se secó a presión reducida y el residuo se recrystalizó en 50 ml de metanol para obtener 33 g (rendimiento: 60%) de un compuesto del título (31).

30

[0278] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,56 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 4,08 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

[0279] 7-2: 4-{5-[4-(2-Etoxicarbonil-acetil)fenoxi}pentiloxi]-benzonitrilo (32)}

35 **[0280]** Se disolvieron 5 g (15,46 mmoles) del compuesto de 4-[5-(acetil-fenoxi)-pentiloxi]-benzonitrilo (31) obtenido en el Ejemplo preparativo 7-1 en 30 ml de dimetilformamida y a la misma se añadieron 30 ml de tetrahidrofurano (THF) y 1,24 g (77,31 mmoles) de hidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la misma se añadieron 9,4 ml de carbonato de dietilo y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó de la misma. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo:n-hexano = 1:2 como eluyente para obtener 2,63 g (rendimiento: 43%) de un compuesto del título (32).

40

[0281] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,16 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 4,09~ 4,11 (m, 8H), 7,07 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).

45 **[0282] 7-3: Éster etílico de ácido 2-bromo-3-{4-[5-(4-ciano-fenoxi)-pentiloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico (33)**

[0283] Se disolvieron 12,12 g (37,5 mmoles) del compuesto de 4-{5-[4-(2-etoxicarbonil-acetil)fenoxi}pentiloxi]-benzonitrilo (32) obtenido en el Ejemplo preparativo 7-2 en 200 ml de acetato de etilo y a la misma se añadieron 17 g

(75 mmoles) de bromuro de cobre (II). La mezcla se sometió a reflujo a 70°C durante 8 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y las sales generadas durante la reacción se separaron por filtración. La fase de acetato de etilo se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el disolvente se eliminó de la misma y el residuo se recrystalizó en 100 ml de metanol para obtener 10 g (rendimiento: 66%) de un compuesto del título (33).

[0284] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,18 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 4,56~ 4,61 (m, 6H), 5,46 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).

[0285] 7-4: 4-{5-[4-(5-Etoxicarbonil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]pentiloxi}-benzonitrilo (34)

[0286] Se añadieron 1,4 g (3 mmoles) del compuesto de éster etílico de ácido 2-bromo-3-{4-[5-(4-ciano-fenoxi)-pentiloxi]-fenil}-3-oxo-propiónico (33) obtenido en el Ejemplo preparativo 7-3 a 50 ml de etanol y a la misma se añadieron 450 mg (6 mmoles) de tioacetamida. La mezcla se sometió a reflujo a 80°C durante 12 h. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y una disolución de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se secó a presión reducida para obtener 550 mg (rendimiento: 41%) de un compuesto del título (34).

[0287] RMN ¹H (CDCl₃) (ppm) 1,28 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 4,08 (m, 2H), 6,91 (m, 4H), 7,72 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

[0288] 7-5: 4-{5-[4-(5-Carboxi-2-metil-tiazol-4-il)fenoxi]pentiloxi}-benzonitrilo (35)

[0289] Se disolvieron 550 mg (1,22 mmoles) del compuesto de 4-{5-[4-(5-etoxicarbonil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]pentiloxi}-benzonitrilo (34) obtenido en el Ejemplo preparativo 7-4 en 20 ml de metanol y 20 ml de tetrahidrofurano (THF). A la disolución se añadieron 20 mg (4,88 mmoles) de hidróxido de litio y la mezcla se agitó durante 24 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en 50 ml de metanol y 50 ml de agua, se ajustó a aproximadamente pH 2 usando una disolución de clorhidrato 1 N y se extrajo con diclorometano, y el disolvente se eliminó de la misma para obtener 300 mg (rendimiento: 58%) de un compuesto del título (35).

[0290] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,68 (s a, 3H), 4,05 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (m, 2H).

[0291] 7-6: 4-(5-{4-[5-(3-imidazol-1-il-propilcarbamoil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (36)

[0292] Se disolvieron 420 mg (0,99 mmoles) del compuesto de 4-{5-[4-(5-carboxi-2-metil-tiazol-4-il)fenoxi]pentiloxi}-benzonitrilo (35) obtenido en el Ejemplo preparativo 7-5 en 20 ml de diclorometano y a la misma se añadieron 0,26 ml (1,19 mmoles) de N-metil morfolina y 0,16 ml (1,19 mmoles) de cloroformiato de isobutilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la misma se añadieron 0,26 ml (2,39 mmoles) de 3-aminopropilimidazol y la mezcla se agitó adicionalmente durante 6 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se separó por cromatografía en columna usando n-hexano:acetato de etilo = 3:1 como eluyente para obtener 200 mg (rendimiento: 38%) de un compuesto del título (36).

[0293] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,56 (m, 2H), 1,76 (m, 6H), 2,12 (s a, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,84 (m, 1H).

[0294] Ejemplo 1: Preparación de -hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzamidina (1)

[0295] Se añadieron 100 mg (0,21 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (14) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-7 a 10 ml de etanol y a la misma se añadieron 0,12 ml (0,84 mmoles) de trietilamina y 58 mg (0,84 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se sometió a reflujo a 80°C con agitación durante 8 h. La mezcla se separó por destilación a presión reducida, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar por destilación el disolvente a presión reducida, el residuo se separó por cromatografía en columna usando acetato de etilo:n-hexano:metanol = 5:5:1 y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior.

[0296] RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 0,86 (d, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,57 (m, 4H), 9,45 (s, 1H)

Ejemplo 2: Preparación de 4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzamidina

- [0297]** Se añadieron 100 mg (0,21 mmoles) del compuesto de 4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]fenoxi}pentiloxi)-benzonitrilo (14) obtenido en el Ejemplo preparativo 1-7 a 10 ml de una cantidad en exceso de una disolución de clorhidrato/metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente de reacción se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de etanol, a la misma se añadieron 10 ml de una disolución de amoníaco/etanol. La mezcla se puso en un tubo cerrado y la reacción se llevó a cabo a 50°C durante 40 h. La disolución de reacción se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando cloroformo:metanol = 4:1 y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título anterior.
- 5
- [0298]** RMN ¹H (DMSO-d₆) (ppm) 0,85 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 6,93 (m, 4H), 7,57 (m, 4H), 9,09 (s a, 3H)
- [0299]** **Ejemplos 3 a 44:**
- [0300]** Los compuestos (14) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 1-7 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título.
- 15 **[0301]** Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
3	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,52 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,79[m,4H], 2,50 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 3,38 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 4H), 7,48-7,60 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 4H), 7,48-7,60 (m, 4H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
4	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-metil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxil]-benzamidina	1,58-1,60 (m, 2H), 1,79-1,81 (m, 4H), 2,31-2,33 (m, 6H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 4,01-4,04 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,94-7,00 (m, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,60 (d, 2H)	DMSO-d ₆
5	N-hidroxi-4-(5-(4-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi)-benzamidina	1,23 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,81 (m, 6H), 1,91 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 6,91-7,00 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,85 (d, 1H)	DMSO-d ₆
6	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isopropilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,05 (d, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,85-2,89 (m, 3H), 3,06-3,08 (m, 2H), 3,94-3,97 (m, 4H), 4,84 (s a, 2H), 6,34 (s a, 1H), 6,85-6,89 (m, 4H), 7,46-7,51 (m, 4H) 6,34 (s a, 1H), 6,85-6,89 (m, 4H), 7,46-7,51 (m, 4H)	CDCl ₃
7	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(3-isopropoxi-propilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,05 (d, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 6H). 2,64 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 4H), 4,93 (s a, 2H), 6,54 (s a, 1H), 6,84-6,88 (m, 4H), 7,45 (m, 4H)	CDCl ₃
8	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-butilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-N-hidroxi-benzamidina	0,85 (t, 3H), 1,29-1,35 (m, 6H), 1,58 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 4H), 7,49-7,56 (m, 4H)	DMSO-d ₆
9	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-e 1,64 (m, 2H), til)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,86 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,01-4,14 (m, 6H), 6,89-7,77 (m, 11H)	CDCl ₃ CDCl ₃

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
10	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-ciclohexilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	0,98-1,01 (m, 2H), 1,13-1,63 (m, 3H), 1,58-1,70 (m, 5H), 1,78-1,80 (m, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 4,01-4,04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
11	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-dietilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	0,93 (t, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,49 (m, 6H), 2,92 (m, 2H), 4,02-4,04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,93-6,70 (m, 4H), 7,48-7,82 (m, 4H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
12	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil}-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina	1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,55-2,59 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,41-3,43 (m, 4H), 4,01-04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
13	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-diisopropilamino-2,71 (s, 3H). etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina 3,64 (m, 2H),	1,29-1,42 (m, 12H), 1,65 (m, 12H), 1,84-1,89 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,00-4,04 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,78 (d, 2H)	CDCl ₃
14	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(2,6-dimetilmor 2,47-2,50 (m, 2H), folin-4-il)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,03 (d, 6H), 1,60-1,63 (m, 4H), 1,78-1,80 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 4,02-4,04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
15	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil]-5-(2-tiomorp holin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 4,02-4,04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,93-7,00 (m, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
16	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-amino-5-(2-morfolin 1,59 (m, 2H), 3,34 (m, 6H), -4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,79 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 4,03 (m, 4H) 5,76 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,53 (s, 1H)	DMSO-d ₆
17	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,09 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,22-3,34 (m, 8H), 4,02 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,76 (d, 2H)	DMSO-d ₆
18	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,63 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 6,85-6,91 (d-d,4H), 7,44-7,47 (d-d,4H)	CDCl ₃
19	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-metil-5-[2-(4-methyl-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,64 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,58-2,63 (m, 10H), 2,64 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,96 (m, 4H), 4,85 (s, 1H), 6,85-6,89 (d-d,4H), 7,43-7,71 (d-d,4H)	CDCl ₃
20	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{2-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina	1,59 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,19 (s, 6H), 3,35 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
21	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-terc-butilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,06 (m, 9H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 6,91-7,01 (m, 4H), 7,50-7,82 (m, 4H)	DMSO-d ₆

ES 2 369 634 T3

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
22	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isobutilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	0,86 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 6,72 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,49-7,60 (m, 4H), 9,45 (s, 2H)	DMSO-d ₆
23	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-et 2,92 (m, 4H), il)-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,65 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,04 (m, 8H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,14 (s, 1H)	CDCl ₃
24	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(4-metil-piperaz 2,86 (m, 2H), in-1-il)-etil]-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,70 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 3,01-3,22 (m, 8H), 3,46 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 6,95-6,97 (m, 4H), 7,53-7,59 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 6,95-6,97 (m, 4H), 7,53-7,59 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,16 (s, 1H)	CDCl ₃
25	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-piridin-3-il-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,51-2,93 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 8H), 4,08 (m, 4H), 6,97-7,08 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,66-7,85 (m, 4H), 8,31 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,66-7,85 (m, 4H), 8,31 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,13 (s, 1H)	DMSO-d ₆
26	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 4,53 (t, 2H), 6,99-7,17 (m, 5H), 7,53-7,75 (m, 6H), 7,85 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,30 (d, 1H),	DMSO-d ₆
27	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-isopropil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,32 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 4,04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
28	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-isopropil-5-[2-(4-me 1,32 (d, 6H), til-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il] 3,22 (m, 1H), -fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,56 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,49 (m, 10H), 2,97 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
29	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-isopropil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,31 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 3,27 (m, 5H), 4,04 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,98 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
30	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-isopropil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,32 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,32 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 4,03 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,98 (m, 4H), 7,53 (m, 4H)	DMSO-d ₆
31	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-isopropil-tiazol-4 3,22 (m, 1H), -il-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,32 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,81 (m, 6H), 2,43 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 4,01 (m, 6H), 5,71 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,99 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,82 (d, 1H)	DMSO-d ₆
32	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-isopropil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,32 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,60 (m, 10H), 2,97 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,44 (d, 2H)	DMSO-d ₆

ES 2 369 634 T3

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
33	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,21 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 6,73 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
34	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-ciclohexil-5-[2-(4-m 2,14 (m, 4H), etil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il 2,97 (m, 2H),)-fenoxi]-pentiloxi]-benzamidina	1,22 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,79 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,50 (m, 7H), 2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
35	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-ciclohexil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,23 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,79 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 5,72 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,47 (s, 1H)	DMSO-d ₆
36	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-tio 2,56 (m, 2H), morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,25 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,79 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
37	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-dimetilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,21 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,78 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,45 (1,2H), 2,90 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,47 (s, 1H)	DMSO-d ₆
38	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-dipr 1,76 (m, 1H), opilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	0,79 (m, 6H), 1,22 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 1,35 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,92 (m, 3H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
39	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-ciclopropilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	0,20 (m, 2H), 0,33 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,79 (m, 6H), 2,04 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
40	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-amino-5-[2-(2-morfo 2,69 (m, 2H), lin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il] 4,01 (m, 4H), -fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,56 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 2,35 (m, 6H), 2,78 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (d, 2H) 6,93 (m, 4H).	DMSO-d ₆
41	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-et 2,55 (m, 2H), il)-2-fenil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pent 4,02 (m, H), iloxi)-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 7,57 (m, 7H), 7,92 (m, 2H)	DMSO-d ₆
42	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-etil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,28 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 4,01 (q, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
43	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-etil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-p 4,00 (m, 4H), entiloxi)-benzamidina	1,28 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 2,54 (d, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 3,16 (d, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
44	N-hidroxi-4-(4-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-butoxi)-benzamidina	1,89 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 4,06 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆

[0302] Ejemplos 45 y 46:

[0303] Los compuestos (20) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 2-4 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 2, obteniéndose los compuestos del título.

5 **[0304]** Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
45	4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,20 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,10 (s a, 3H)	DMSO-d ₆
46	4-(5-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,59 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,09 (s a, 3H)	DMSO-d ₆

[0305] Ejemplos 47 a 51:

10 **[0306]** Los compuestos (20) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 2-4 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título.

[0307] Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	disolvente
47	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,57 (n,2H), 1,79 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 5,74 (s a, 2H), 6,92 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 9,47 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
48	N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metilamino-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina 4,01 (m, 4H), 1]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,79 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,38 (m, 6H), 5,75 (s a, 2H), 6,92 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 9,46 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
49	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 5,71 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	disolvente
50	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-metilamino-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
51	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-metilamino-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,94 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆

[0308] Ejemplos 52:

[0309] El compuesto (20) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 2-4 se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 2, obteniéndose el compuesto del título.

5 **[0310]** Los datos de RMN ¹H del compuesto del título se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
52	4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxil-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 9,09 (s a, 3H)	DMSO-d ₆

[0311] Ejemplos 53 a 58:

10 **[0312]** Los compuestos (22) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 3-1 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título.

[0313] Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
53	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dimetilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,00 (s, 6H), 3,57 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
54	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dimetilamino-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,66 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
55	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-(isobutilil-metilamino)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4,01 (m, 4H), 4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,15 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
56	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-[bencil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,37 (m, 8H), 2,49 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,53 (m, 10H), 8,98 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,27 (m, ¹ H), 7,33 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
57	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dietilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,15 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
58	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 3,56 (m, 12H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆

[0314] Ejemplos 59 a 63:

[0315] Los compuestos (24) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 4-1 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título.

5 **[0316]** Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
59	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 3,32 (m, 8H), 3,58 (m, 8H), 4,05 (m, 4H), 5,71 (s a, 2H), 6,92 (m, 4H), 7,43 (m 2H), 7,59 (m, 2H), 9,45 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
60	N-hidroxi-4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,68 (m, 8H), 2,85 (m, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,70 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
61	N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,51 (m, 5H), 2,75 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,08 (m, 6H), 3,70 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 6,96 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,69 (d, 2H)	DMSO-d ₆
62	N-hidroxi-4-[5-(4-[2-morfolin-4-il-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi)-pentiloxi]-benzamidina	1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 8,37 (m, 4H), 3,50 (m, 6H), 3,71 (t, 4H), 4,01 (t, 4H), 5,70 (d, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
63	N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-piperidin-1-il-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina	1,38 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 6H), 1,76 (m, 4H), 2,37-2,49 (m, 8H), 2,98 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,99 (m, 6H), 6,90-6,97 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,99 (m, 6H), 6,90-6,97 (m, 4H), 7,47-7,56 (m, 4H)	DMSO-d ₆

[0317] Ejemplo 64:

[0318] El compuesto (24) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 4-1 se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 2, obteniéndose el compuesto del título.

10

[0319] Los datos de RMN ¹H del compuesto del título se muestran en la Tabla 7.

[0320]

[Tabla 7]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
64	4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-morfolin-3,3,2(m, 8H), 4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi]-pentiloxi)-benzamidina	1,59 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 3,598 (m, 8H), 4,05 (m, 4H), 6,92 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 9,10 (s a, 3H)	DMSO-d ₆

5 **[0321]** **Ejemplo 65:**

[0322] El compuesto (14a) obtenido del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 5-3 se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose el compuesto del título.

[0323] Los datos de RMN ¹H del compuesto del título se muestran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
65	N-hidroxi-(5-{4-[5-(2-isobutirilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi]-pentiloxi)-benzamidina	0,97 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,03 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,97 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,96 (m, 1H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆

10

[0324] **Ejemplos 66 a 68:**

[0325] Los compuestos (29) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 6-2 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título.

[0326] Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 9.

15

[Tabla 9]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
66	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{2-[isobutil-(piridi 2,66 (s, 1H), n-3-carbonil)-amino]-etil)-2-metil-ti 3,21 (m, 1H), azol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi]-benzamidina 4,02 (t, 2H),	0,62 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 5H), 2,56 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,09 (d, 4H), 7,23 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
67	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{2-[ciclopropil-(piridin-4-carbonil)-amino]-etil)-2-isoprop 3,24 (m, 2H), il-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi]-benzamidina	0,37 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 1,33 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 8,63 (m, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
68	N-hidroxi-4-{5-[4-(2-ciclohexil-5-{2-[cic 1,78 (m, 6H), lpropil-(piridin-3-carbonil)-amino]-etil)-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi]-ben 4,02 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), zamidina	0,36 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,43 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,82 (m, 2H), 8,60 (m, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplos 69 a 72:

[0327] Los compuestos (36) obtenidos del mismo modo que en el Ejemplo preparativo 7-6 se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título.

[0328] Los datos de RMN ¹H de los compuestos del título se muestran en la Tabla 10.

5

[Tabla 10]

Ejemplo	Nombre químico	RMN ¹ H	Disolvente
69	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-metilcarbamoil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxil-pentiloxi]-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,69 (s, 6H), 4,03 (m, 4H), 5,73 (s a, 2H), 6,97 (m, 4H), 7,61 (m, 4H), 9,46 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
70	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-isopropilcarbamoil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi]-benzamidina	1,04 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 4,02 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 5,73 (s a, 2H), 6,98 (m, 4H), 7,60 (m, 4H), 9,46 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
71	N-hidroxi-4-{5-[4-(5-{3-imidazol-1-il-propilcarbamoil}-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi]-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,77 (m, 6H), 2,11 (s a, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 5,71 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,30 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
72	N-hidroxi-4-{5-[4-(2-amino-5-metilcarbamoil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi]-benzamidina	1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 4,01 (m, 4H), 5,75 (s a, 2H), 6,914 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 9,48 (s a, 1H)	DMSO-d ₆

[0329] Ejemplo experimental 1: Efectos inhibidores sobre la diferenciación de osteoclastos

[0330] El efecto del derivado de benzamidina de la presente invención sobre la formación de osteoclastos y el procedimiento de diferenciación se evaluó mediante cocultivo con un osteoblasto.

10 **[0331] 1-1: Preparación de células****[0332] a) Preparación de células de la médula ósea**

[0333] Se ectomizó asépticamente la tibia de ratones ddY macho de 6 a 8 semanas de edad para recoger células de la médula ósea usando una jeringuilla (21G, Korea Green Cross). Las células de la médula ósea se suspendieron en 5 ml de un medio α -MEM (Gibco BRL Co., se añadieron con bicarbonato sódico (2,0 g/l), estreptomina (100 mg/l) y penicilina (100.000 unidades/ml), se filtraron y luego se esterilizaron). Las células recolectadas se centrifugaron a 600 x g durante 5 min para recoger la cantidad completa. Para eliminar los glóbulos rojos en las células de la médula ósea se añadieron 3 ml de Tris HCl (0,83% de NH₄Cl, pH 7,5) y se mezclaron bien. Después de centrifugar las células anteriores, los números de células eucariotas en las células de la médula ósea recolectadas se contaron y luego se usaron inmediatamente para un sistema de cocultivo.

20 **[0334] b) Preparación de osteoblasto**

[0335] Se ectomizaron asépticamente el hueso progenitor y el hueso parietal de ratones ICR neonatales de 1 a 2 días de edad, se lavaron con una disolución de tampón fosfato (PBS) y se trataron secuencialmente con una disolución enzimática mixta (de 0,2% de colagenasa y 0,1% de dispasa) (10, 10, 10, 20, 20 y 20 min), y luego 3 a 6 grupos de las células que comprendían muchas células que tenían las características del osteoblasto se recogieron intensamente y se lavaron con un medio (α -MEM sin suero). Las células lavadas se cultivaron en el medio α -MEM que contenía SBF al 10% durante 2 a 3 días. Después del cubcultivo, las células recogidas se usaron para este experimento y se diluyeron a una concentración de 1×10^6 células/ml para el almacenamiento a -70°C.

25 **[0336] 1-2. Medición de la diferenciación de osteoclastos****[0337] a) Preparación de la muestra**

[0338] El derivado de benzamidina de la presente invención se disolvió en agua destilada estéril o etanol para diluir a una concentración deseada. El volumen final de la muestra añadida al medio de cultivo celular se fijó a una relación de 1:1000.

[0339] b) Reacción con muestra mediante sistema de cocultivo

[0340] Las células de la médula ósea preparadas en 1-1 anterior y el osteoblasto se cocultivaron para la diferenciación de osteoclastos. Tanto las células de la médula ósea (25.000 células/□) como el osteoblasto (10.000 células/□) se sembraron en una placa de 96 pocillos usando medio α -MEM que contenía SBF y luego se cultivaron con las muestras que iban a probarse durante 7 días. También se coañadieron factores de diferenciación tales como dexametasona (10^{-7} M) y vitamina D₃ (10^{-8} M) al medio desde el primer día de cultivo. El medio se cambió con un medio fresco que contenía una mezcla de las muestras y los factores de diferenciación cada 2 a 3 días.

[0341] c) Evaluación de la diferenciación de osteoclastos

[0342] 1) Preparación de la disolución de tinción de fosfatasa resistente a ácido tartárico (TRAP)

[0343] La TRAP se usó como marcador para medir el osteoclasto madurado en consideración de sus características que muestran una reacción positiva a una disolución de tinción de TRAP. La disolución de tinción de TRAP se preparó de tal modo que 5 mg de naftol AS-MS fosfato (Aigma N-4875) como sustrato y 25 mg de un agente colorante (sal Fast Red Violet LB) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (aproximadamente 0,5 ml). A la misma también se añadieron 50 ml de una disolución de NaHCO₃ 0,1 N de tampón que contenía ácido tartárico 50 mM (pH 5,0) y la mezcla se almacenó en un refrigerador antes de uso como una disolución de tinción.

[0344] 2) Procedimiento de tinción

[0345] Después de cultivar las células durante 7 días, el medio se eliminó de los pocillos, las células se lavaron una vez con PBS y luego se fijaron con PBS que contenía 10% de formalina durante 2 a 5 min. Las células se fijaron de nuevo en una disolución mixta de etanol y acetona (1/1) durante aproximadamente 1 min y se separaron por secado. Las células se trataron adicionalmente por la disolución de tinción de TRAP durante 15 min y se lavaron con agua y se separaron por secado. Los osteoclastos con 3 o más núcleos que muestran una reacción positiva para TRAP se contaron bajo un examen microscópico. Cada una de las pruebas se confirmó durante al menos tres veces. El efecto inhibitor sobre la diferenciación de osteoclastos de cada grupo experimental, con respecto a los controles negativos, se expresó como porcentaje (%).

[0346] Los resultados se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Ejemplo	Efecto inhibitor sobre la diferenciación de osteoclastos (%)	Ejemplo	Efecto inhibitor sobre la diferenciación de osteoclastos (%)	Ejemplo	Efecto inhibitor sobre la diferenciación de osteoclastos (%)
	1 μ m		1 μ m		1 μ m
1	61	24	86	48	60,6
3	90,7	25	65	49	84
4	72,8	26	24	50	37
5	93,5	27	81	51	32
6	59	28	90	53	99,3
7	48	29	85	54	88
8	11	30	78	55	69
9	91,7	31	97	56	100
10	55	32	97	57	100
11	70	33	92	58	100
12	56	34	100	59	58
13	43	35	100	60	88

14	100	36	100	61	76
15	99	37	100	62	43,6
16	51	38	100	63	99,2
17	40	39	100	65	29
18	100	40	24,6	69	90,3
19	100	41	100	70	84,8
20	94	42	100	71	90,4
21	58	43	97,7	72	97,6
22	61	46	63,4		
23	91	47	89,6		

[0347] Como se muestra en la Tabla 11, los resultados indican que el derivado de benzamidina sustituido con derivado de tiazol de la presente invención inhibió eficazmente la diferenciación de osteoclastos a una concentración extremadamente baja.

5 **[0348] Ejemplo experimental 2: Prueba de citotoxicidad**

[0349] El efecto citotóxico del derivado de benzamidina de la presente invención se evaluó llevando a cabo el experimento descrito a continuación.

10 **[0350]** La sustancia de prueba se diluyó en un disolvente apropiado a una concentración 10^{-2} M. Esta sustancia se diluyó en un medio de cultivo apropiado para las células usado en la prueba de citotoxicidad a una concentración de 10^{-6} M y se cargó en una placa de 96 pocillos en 100 μ l por pocillo. Las líneas celulares que iban a usarse en la prueba de citotoxicidad se sembraron sobre una placa de 96 pocillos a una dosis de $1,0 \times 10^4$ células/100 μ l por pocillo y se cultivaron durante 72 h. Se añadieron 25 μ l de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio] disuelto en PBS (2 mg/ml) antes de 4 h del final del cultivo. Después de completarse la reacción, las placas se centrifugaron, el medio se desechó y se añadieron 100 μ l DMSO para disolver el formazano. Finalmente, la absorbancia de las placas reveladas se midió a 540 nm. Las tasas de supervivencia de las células se expresaron como valores de concentración en % en comparación con el grupo de control.

15 **[0351]** Los resultados se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Ejemplo	Tasas de supervivencia de las células (10^{-6} M)			Ejemplo	Tasas de supervivencia de las células (10^{-6} M)		
	MC3T3	calvaria	HOS		MC3T3	calvaria	HOS
18	94,4	97,3	99,7	50	97,2	92,8	93,6
35	98,6	81,6	115,7	51	93,8	91,7	99,6
36	97,6	89,1	81,4	52	115,6	100,1	98,8
37	94,9	84,7	116,7	56	86,0	84,0	98,8
38	104,7	94,9	96,2	57	86,8	87,0	90,7
39	85,0	93,1	111,0	58	79,2	76,8	85,4
40	102,2	99,7	103,2	62	97,0	92,7	95,1
41	85,9	78,6	78,8	63	89,4	86,9	86,5

42	81,5	73,8	98,9	64	119,8	99,4	107,8
43	86,5	91,9	80,4	66	111,1	99,0	105,9
44	101,3	90,6	105,6	67	80,7	95,3	97,5
45	108,2	90,5	106,9	68	90,3	91,4	82,9
46	95,3	99,9	94,1				

[0352] Como se muestra en la Tabla 12, los resultados indican que el derivado de benzamidina de la presente invención muestra poca citotoxicidad.

5 **[0353] Ejemplo experimental 3: Efecto terapéutico en la osteoporosis en el modelo de ratón que padece osteoporosis inducida por ovariectomía**

10 **[0354]** El efecto terapéutico de cada derivado de benzamidina de la presente invención se evaluó en el ratón blanco ovariectomizado. Las sustancias de los Ejemplos 18, 19 y 72 se administraron a partir de las 4 semanas después de la operación durante 4 semanas y las sustancias de los ejemplos 27, 33, 36, 47, 53 y 59 se administraron a partir de los 3 días después de la operación durante 29 días. Después se observaron los cambios en el volumen del hueso trabecular (TBV) del fémur por histomorfometría.

[0355] 3-1. Animales y cría de animales

15 **[0356]** Se usaron ratones ddY hembra (6 semanas de edad, SLC, Japón) después de la aclimatación durante 7 días. Los animales que iban a probarse se colocaron 5 por jaula de plástico para ratones y se criaron en una habitación de temperatura (20 a 25°C) y humedad (30 a 35%) controlada. Se suministraron pienso y agua de acceso libre.

[0357] 3-2: Preparaciones y administración de muestras

20 **[0358]** Las sales del derivado de benzamidina de la presente invención (ácido metanosulfónico o HCl) se disolvieron o se suspendieron en agua destilada esterilizada o 5% de DMSO y se administraron a una dosis de 10 ml por peso corporal (kg) en forma de una disolución. Las sustancias de los Ejemplos 18, 19 y 72 se administraron a partir de las 4 semanas después de la operación durante 4 semanas y las sustancias de los Ejemplos 27, 33, 36, 47, 53 y 59 se administraron a partir de 3 días después de la operación durante 29 días cada una a 50 mg/kg/día.

[0359] 3-3: Osteoporosis inducida por ovariectomía

25 **[0360]** Después de anesthesiarse todos los animales usando clorhidrato de ketamina y clorhidrato de xilazina, los ovarios bilaterales se extirparon con el fin de inducir la osteoporosis deficiente en estrógenos. Después de la ovariectomía, los ovarios se cerraron por procedimiento rutinarios.

[0361] 3-4: Histología

30 **[0362]** Se separó el fémur izquierdo en el día de sacrificio final y se fijó en 10% de formalina neutra, luego se descalcificó en disolución descalcificante (disolución compuesta por 2,44% de ácido fórmico e hidróxido sódico 0,5 N). La disolución descalcificante se cambió una vez al día durante 5 días. Después de completarse la descalcificación, el fémur se incorporó en parafina, se seccionó (3 a 4 μ M) y se tiñó con una tinción de hematoxilina-eosina. La observación se hizo usando micrografía óptica.

[0363] 3-5: Histomorfometría

35 **[0364]** El volumen del hueso trabecular se calculó usando análisis de imágenes automatizado (procesamiento de imágenes de análisis; SIS, Alemania) en el fémur usando un espécimen histológico de fémur preparado del modo anterior. El volumen del hueso trabecular se calculó como niveles de porcentaje (%).

[0365] 3-6: Cambios en el volumen del hueso trabecular

[0366] Todos los valores numéricos se determinaron y se compararon con los del control de vehículo usado en cada experimento usando el cálculo por la siguiente Ecuación 1.

[0367] Los resultados se muestran en la Tabla 13.

[Ecuación 1]

Cambio (%) = [(volumen del hueso trabecular de a - volumen del hueso trabecular de b) / volumen del hueso trabecular de b] x 100

[0368] a: Grupo experimental, b: grupo de vehículo

5

[Tabla 13]

Ejemplo	Cambios en el volumen del hueso trabecular (% con respecto al control de vehículo)	Ejemplo	Cambios en el volumen del hueso trabecular (% con respecto al control de vehículo)
18	139,09	59	5,66
19	2,99	72	95,57
27	23,62	47	5,77
33	26,32	53	25,65
36	26,59		

[0369] Como se muestra en la Tabla 13, el derivado de benzamidina de la presente invención aumentó enormemente el volumen del hueso trabecular. Por tanto, el derivado de benzamidina de la presente invención demostró ser eficaz para la prevención y el tratamiento de osteoporosis.

10 [0370] A continuación se describe en este documento el Ejemplo de formulación para la composición de la presente invención.

[0371] **Ejemplo de formulación: Preparación farmacéutica**

[0372] **1. Preparación de polvos**

[0373] Derivado de benzamidina de fórmula 1 2 g

15 [0374] Lactosa 1 g

[0375] Los componentes anteriores se mezclaron y luego se cargaron en una bolsa hermética al aire para así preparar un polvo.

[0376] **2. Preparación de comprimidos**

[0377] Derivado de benzamidina de fórmula 1 100 mg

20 [0378] Almidón de maíz 100 mg

[0379] Lactosa 100 mg

[0380] Estearato de magnesio 2 mg

[0381] Los componentes anteriores se mezclaron y luego se comprimieron en un procedimiento de formación de comprimidos común para preparar un comprimido.

25 [0382] **3. Preparación de cápsulas**

[0383] Derivado de benzamidina de fórmula 1 100 mg

[0384] Almidón de maíz 100 mg

[0385] Lactosa 100 mg

[0386] Estearato de magnesio 2 mg

30 [0387] Los componentes anteriores se mezclaron y luego se cargaron en una cápsula de gelatina con un procedimiento común para la preparación de cápsulas para preparar una cápsula.

[0388] 4. Preparación de inyecciones

[0389] Derivado de benzamidina de fórmula 1 10 □/ ml

[0390] Ácido clorhídrico diluido BP a pH 3,5

[0391] NaCl para inyecciones BP máx. 1 ml

5 **[0392]** Los derivados de benzamidina de fórmula 1 se disolvieron en un volumen adecuado de cloruro sódico BP inyectable, luego se controló el pH de la disolución resultante a pH 3,5 con ácido clorhídrico BP diluido. El volumen de la disolución se ajustó con cloruro sódico BP inyectable y la disolución se mezcló completamente. La disolución se cargó en una ampolla de tipo I hecha de vidrio y la ampolla se cerró luego bajo la retícula de aire superior por fusión del vidrio. La ampolla cerrada se esterilizó en autoclave a 120°C durante 15 min o más para la esterilización para preparar una inyección.

10

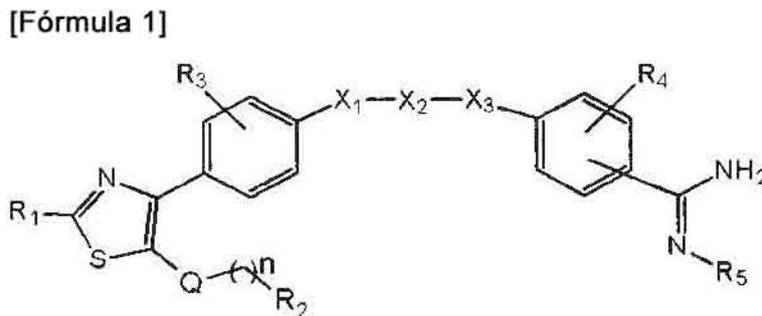
[0393] Aplicabilidad industrial

[0394] El derivado de benzamidina de la presente invención inhibe eficazmente la diferenciación de osteoclastos a una concentración extremadamente baja y aumenta enormemente el volumen del hueso trabecular y, por tanto, puede usarse ventajosamente para la prevención y el tratamiento de osteoporosis.

15

REIVINDICACIONES

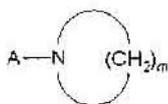
1. Un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1:



en la que R₁ es alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de piridina y



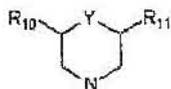
5 ; cicloalquilo C₃ a C₆; fenilo; bencilo; piridinilo que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁ a C₆; guanidino; NR₆ R₇; CH₂ NR₆ R₇;



(en la que A es alquilo C₁ a C₆ y m es un número entero de 2 a 6); o



10 grupo que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁ a C₆; R₂ es una amina primaria o secundaria que es NR₈R₉,



, pirrolidina, piperidina o imidazol;

15 R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con halógeno; cicloalquil C₃ a C₆-amino; alcoxi C₁ a C₆; alcanoiloxi C₁ a C₆; alqueniloxi C₂ a C₆; fenil-alcoxi C₁ a C₆; fenoxi; alqueniloxi C₂ a C₆ o fenil-alcanoiloxi C₁ a C₆; o cicloalquiloxi C₃ a C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado de carboxi, carboxi esterificado y carboxi amidado; o aminooxi;

R₅ es hidrógeno o grupo hidroxilo;

20 R₆ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁ a C₆, piridina y



; fenilo; bencilo; piridinilo; carbonilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁ a C₆, hidroxilo, alcoxi C₁ a C₆, fenilo, bencilo, piridina y



5 ; o alcano C₁ a C₆-sulfonilo;

R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁ a C₆ que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁ a C₆, morfolina, imidazol y NR₆ R₇; alcoxi C₁ a C₆; cicloalquilo C₃ a C₆; fenilo; bencilo; piridinilo; morfolina; carbonilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁ a C₆, alcoxi C₁ a C₆, fenilo, bencilo, piridina y



10 ; carbonilo sustituido con alquilo C₁ a C₆ que está sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, alcoxi C₁ a C₆ e imidazol; o alcano C₁ a C₆-sulfonilo; R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁ a C₂, alcoxi C₁ a C₃ o haluro;

X₁ y X₃ son cada uno independientemente O; S; NH; o N-alquilo C₁ a C₆, N-cicloalquilo C₃ a C₆, N-bencilo o N-fenilo;

15 X₂ es alquilenos C₃ a C₇; alquilen C₁ a C₃-alquilen C₂ a C₇-alquilenos C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-O-alquilenos C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-S-alquilenos C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-NH-alquilenos C₁ a C₃; alquilen C₁ a C₃-fenilen-alquilenos C₁-C₃; alquilen C₁-C₃-piridilen-alquilenos C₁-C₃ o alquilen C₁-C₃-naftilen-alquilenos C₁ a C₃; alquilenos C₃ a C₇ que está sustituido con alquilo C₁ a C₃ e hidroxilo; alquilen C₃ a C₇-carbonilo; o alquilenos C₃ a C₇ que está interrumpido por piperazina;

20 Y es O, S, NR₆ o CH₂;

Q es CH₂ o carbonilo; y

n es un número entero de 0 a 6,

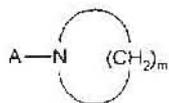
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. El derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilo, fenilo, piridinilo, NR₆ R₇, CH₂ NR₆R₇.

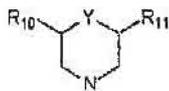


o



30 (en la que A es alquilo C₁ a C₂ y m es un número entero de 4 a 5);

R₂ es una amina primaria o secundaria que es NR₈R₉,



, piperidina o imidazol;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, halógeno, hidroxilo o metoxi;

5 R₅ es hidrógeno o hidroxilo;

R₆ y R₇ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, isobutililo, metoxietilo, 2-morfolinoetilo o bencilo;

10 R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno; metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; isobutilo; t-butilo; ciclopropilo; ciclohexilo; etilo que está sustituido con un grupo seleccionado de hidroxilo, metoxi, 2-morfolino y NR₆R₇; propilo que está sustituido con un grupo seleccionado de 3-isopropoxi y 3-imidazol; carbonilo que está sustituido con un grupo seleccionado de 3-piridinilo, 4-piridinilo e isopropilo;

R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

X₁ y X₃ son cada uno independientemente oxígeno, azufre, amina o metilamina;

X₂ es propileno, butileno, pentileno, hexileno, etilen-O-etileno, etilen-NH-etileno, butilencarbonilo, 2-butileno, metilen-1,2-fenilen-metileno, metilen-1,3-fenilen-metileno, metilen-1,4-fenilen-metileno o metilen-piridinil-metileno;

15 Y es O, S o metilamino;

Q es CH₂ o carbonilo; y

n es un número entero de 0 a 3.

3. El derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato o metanosulfonato.

20 4. El derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo constituido por:

1) N-hidroxi-(5-{4-[5-(2-isobutilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

2) 4-(5-{4-[5-(2-isobutilaminoetil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

3) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

25 4) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

5) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

6) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isopropilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

7) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-isopropoxi-propilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

8) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-butilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-N-hidroxi-benzamidina,

30 9) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

10) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-ciclohexilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

11) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-dietilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

12) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-[2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pentiloxi}-benzamidina,

13) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-diisopropilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

35 14) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,

- 15) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
16) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-amino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
17) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
18) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
5 19) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
20) N-hidroxi-4-{5-[4-(5-[2-[bis-(2-metoksi-etil)-amino]-etil]-2-metil-tiazol-4-il)-fenoksi]-pentiloxi}-benzamidina,
21) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-terc-butilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
22) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-isobutilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
23) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
10 24) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
25) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-piridin-3-il-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
26) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-piridin-3-il-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
27) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-isopropil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
28) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-isopropil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
15 29) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-imidazol-1-il-etil)-2-isopropil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
30) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-isopropil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
31) N-hidroxi-4-[5-(4-[5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-isopropil-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
32) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-isopropil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
20 33) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
34) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-ciclohexil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
35) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-ciclohexil-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
36) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
37) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-dimetilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
25 38) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-dipropilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
39) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-ciclopropilamino-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
40) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-amino-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,
41) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-fenil-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
42) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-etil-5-(2-morfolin-4-il-etil)]-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
30 43) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-etil-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
44) N-hidroxi-4-(4-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-butoxi)-benzamidina,
45) 4-(5-{4-[2-ciclohexil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
46) 4-(5-{4-[2-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
47) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-pentiloxi)-benzamidina,
35 48) N-hidroxi-4-[5-(4-[2-metilamino-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-4-il]-fenoksi)-pentiloxi]-benzamidina,

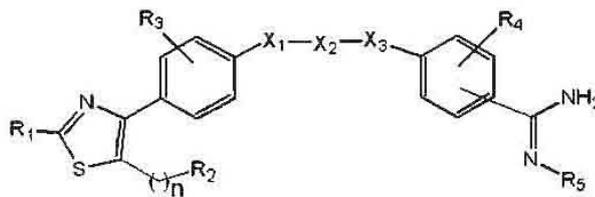
- 49) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 50) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-metilamino-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 51) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(3-imidazol-1-il-propilamino)-etil]-2-metilamino-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 52) 4-(5-{4-[2-metilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 53) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dimetilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 54) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dimetilamino-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 55) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-(isobutiril-metil-amino)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 56) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-[bencil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 57) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-dietilamino-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 58) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-[bis-(2-metoxi-etil)-amino]-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 59) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 60) N-hidroxi-4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-tiomorfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 61) N-hidroxi-4-[5-(4-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 62) N-hidroxi-4-[5-(4-{2-morfolin-4-il-5-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 63) N-hidroxi-4-(5-{4-[5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-piperidin-1-il-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 64) 4-(5-{4-[2-morfolin-4-il-5-(2-morfolin-4-il-etil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 65) N-hidroxi-(5-{4-[5-(2-isobutirilamino-etil)-2-metil-tiazol-4-il]-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 66) N-hidroxi-4-[5-(4-(5-{2-[isobutil-(piridin-3-carbonil)-amino]-etil]-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 67) N-hidroxi-4-[5-(4-(5-{2-[ciclopropil-(piridin-4-carbonil)-amino]-etil]-2-isopropil-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 68) N-hidroxi-4-[5-(4-(2-ciclohexil-5-{2-[ciclopropil-(piridin-3-carbonil)-amino]-etil]-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 69) N-hidroxi-4-(5-{4-(5-metilcarbamoil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 70) N-hidroxi-4-(5-{4-(5-isopropilcarbamoil-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina,
 71) N-hidroxi-4-(5-{4-(5-{3-imidazol-1-il-propilcarbamoil}-2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina, y
 72) N-hidroxi-4-(5-{4-(2-amino-5-metilcarbamoil-tiazol-4-il)-fenoxi}-pentiloxi)-benzamidina.

5. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1a, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

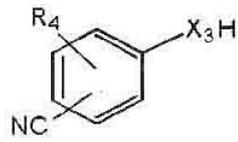
- 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4;
 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con el compuesto de fórmula 4 obtenido en la etapa 1) en presencia de un ácido inorgánico para preparar un compuesto de fórmula 6;
 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de cloruro de ácido (7) para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 8;

- 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 8 obtenido en la etapa 3) con un compuesto de bromo para preparar un compuesto alfa-bromado de fórmula 9;
- 5) hacer reaccionar el compuesto alfa-bromado de fórmula 9 obtenido en la etapa 4) con un compuesto de tioamida de fórmula 10 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 11 con un anillo de tiazol;
- 5 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 11 obtenido en la etapa 5) con yoduro de sodio para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 12;
- 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 obtenido en la etapa 6) con un compuesto de amina primaria o secundaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 14; y
- 10 8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 obtenido en la etapa 7) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoniaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<Fórmula 1a>

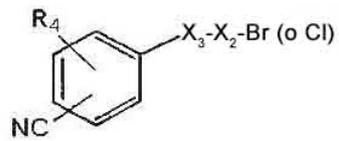


<Fórmula 2>

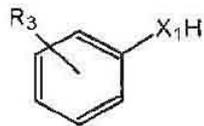


<Fórmula 3> Br-X₂-Br (o Cl)

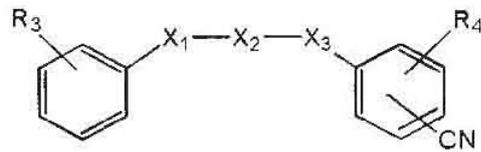
<Fórmula 4>



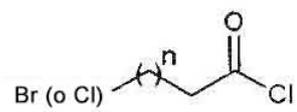
<Fórmula 5>



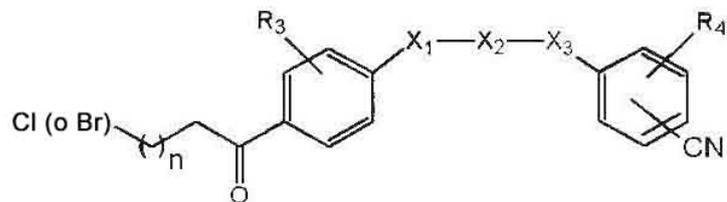
<Fórmula 6>



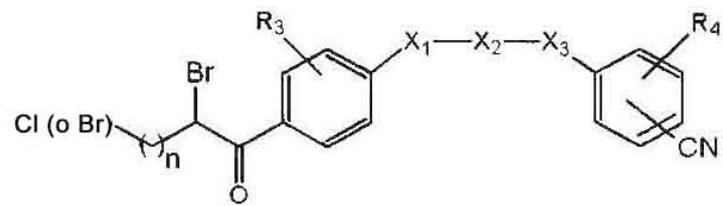
<Fórmula 7>



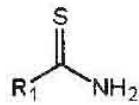
<Fórmula 8>



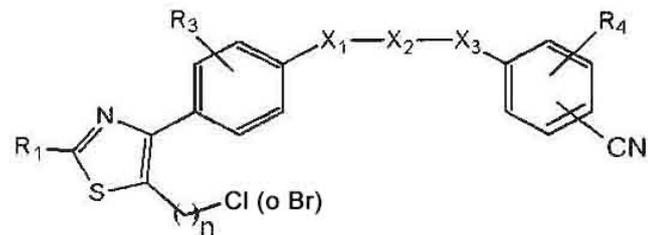
<Fórmula 9>



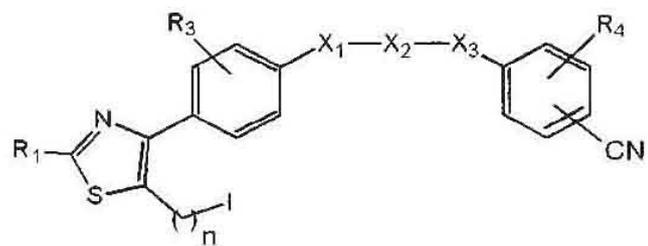
<Fórmula 10>



<Fórmula 11>

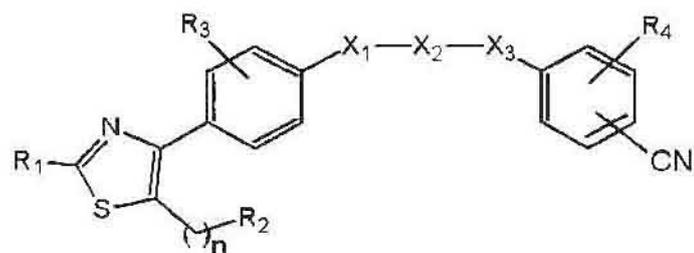


<Fórmula 12>

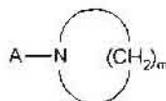


<Fórmula 13> R2 (= amina 1ª o 2ª)

<Fórmula 14>



en las que R_1 es alquilo C_1 a C_6 ; alquilo C_1 a C_6 que está sustituido con piridina; cicloalquilo C_3 a C_6 ; bencilo; fenilo; amino; guanidino; piridinilo; piridinilo que está sustituido con alquilo C_1 a C_6 ; o



5 (en la que A es alquilo C_1 a C_6 y m es un número entero de 2 a 6), y R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 , X_3 y n son los mismos que se definen en la reivindicación 1.

6. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1b, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

10 1) hacer reaccionar el compuesto alfa-bromado de fórmula 9 obtenido en la etapa 4) de la reivindicación 5 con el compuesto de tioamida de fórmula 15 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 16 con un anillo de tiazol;

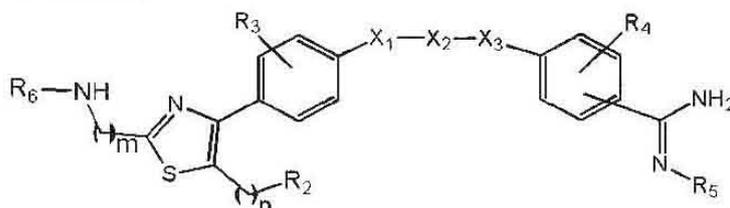
2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 16 obtenido en la etapa 1) con yoduro de sodio para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 17;

15 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 17 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de amina primaria o secundaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 18;

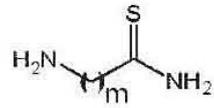
4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 obtenido en la etapa 3) con un compuesto de haluro de fórmula 19 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 20 con un anillo de tiazol, que está sustituido con una amina primaria; y

20 5) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 20 obtenido en la etapa 4) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoniaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1b o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<Fórmula 1b>



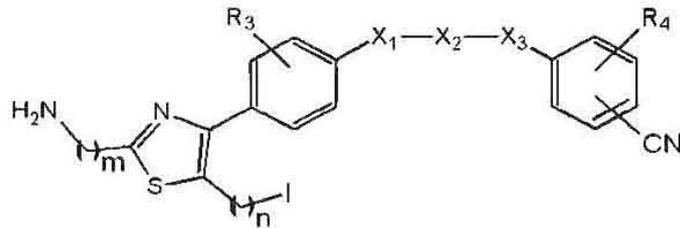
<Fórmula 15>



<Fórmula 16>

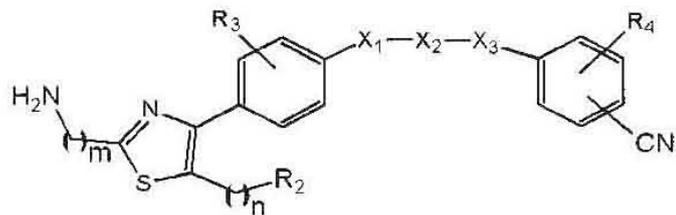


<Fórmula 17>



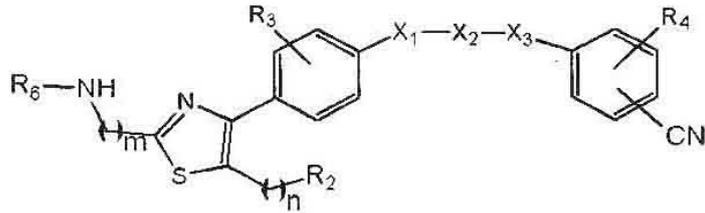
<Fórmula 13> R_2 (= amina 1^a o 2^a)

<Fórmula 18>



<Fórmula 19> R_6X (X: Cl, Br o I)

<Fórmula 20>



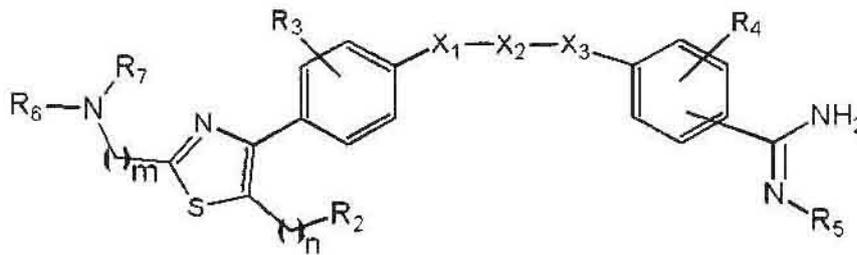
en las que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁, X₂, X₃ y n son los mismos que se definen en la reivindicación 1 (excepto que R₆ sea hidrógeno) y m es un número entero de 0 a 6.

7. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1c, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

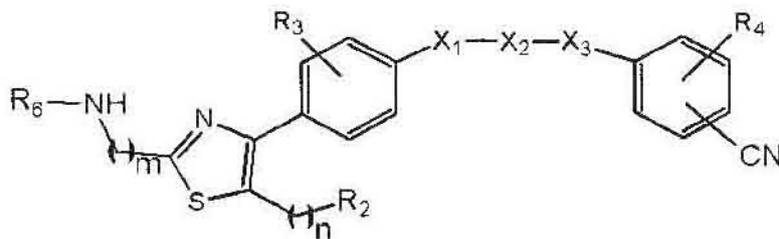
1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 20 obtenido en la etapa 4) de la reivindicación 6 con un compuesto de haluro de fórmula 21 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 22 con un anillo de tiazol, que está sustituido con una amina secundaria; y

2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 22 obtenido en la etapa 1) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoniaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1c o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<Fórmula 1c>

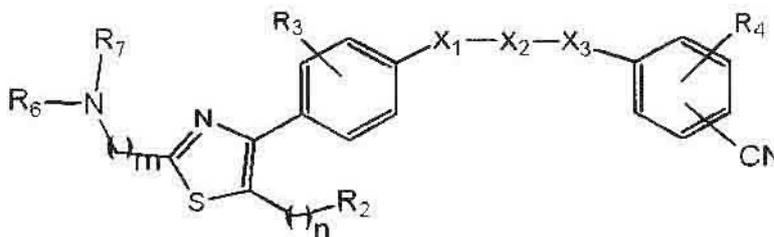


<Fórmula 20>



<Fórmula 21> R₇X (X: Cl, Br, I)

<Fórmula 22>



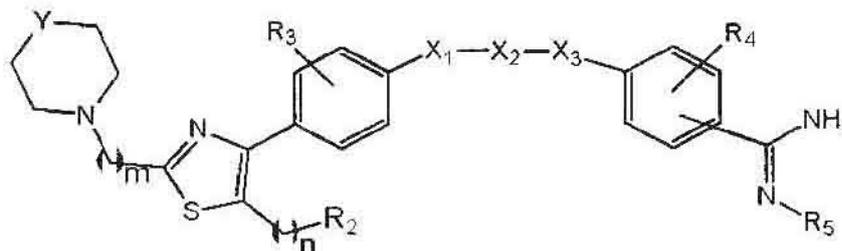
en las que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X₁, X₂, X₃ y n son los mismos que se definen en la reivindicación 1 (excepto que R₆ y/o R₇ sea/sean hidrógeno) y m es un número entero de 0 a 6.

8. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1d, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

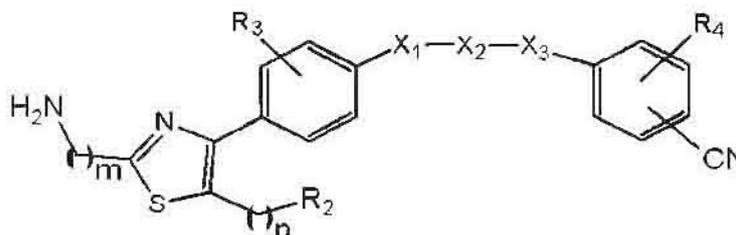
1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 obtenido en la etapa 3) de la reivindicación 6 con un compuesto, del que ambos extremos están sustituidos con un halógeno de fórmula 23 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 24 con un anillo de tiazol, que está sustituido con un heteroanillo; y

2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 24 obtenido en la etapa 1) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoniaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1d o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<Fórmula 1d>



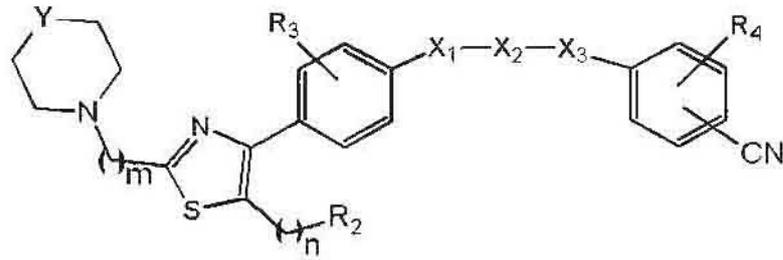
<Fórmula 18>



<Fórmula 23>



<Fórmula 24>

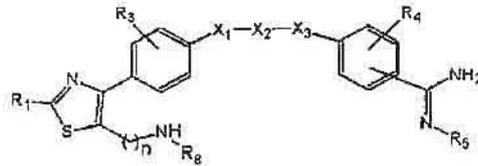


en las que R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂, X₃, Y y n son los mismos que se definen en la reivindicación 1 y m es un número entero de 0 a 6.

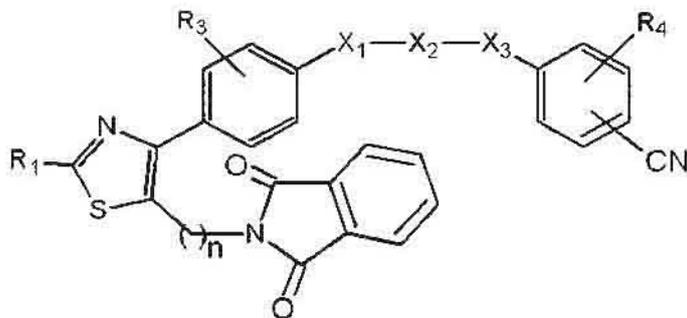
9. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1e, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

- 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 obtenido en la etapa 6) de la reivindicación 5 con ftalimida de potasio para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 25;
- 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 25 obtenido en la etapa 1) con hidrato de hidracina para preparar un derivado de benzonitrilo que contiene un grupo amino de fórmula 26;
- 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 26 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de haluro de fórmula 27 para preparar un derivado de benzonitrilo que está sustituido con un compuesto de amina primaria de fórmula 14a; y
- 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14a obtenido en la etapa 3) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1e o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

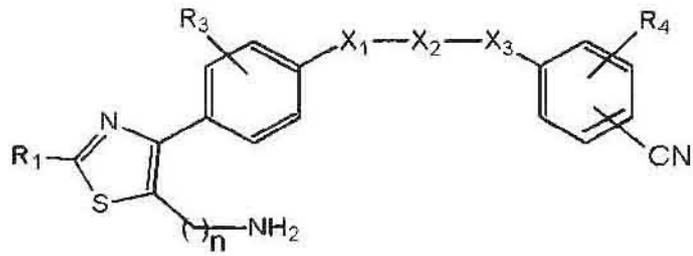
<Fórmula 1e>



<Fórmula 25>

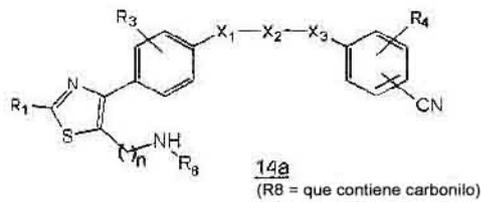


<Fórmula 26>



<Fórmula 27> R_8X (X: Cl, Br, I)

<Fórmula 14a>



en las que R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , X_1 , X_2 , X_3 y n son los mismos que se definen en la reivindicación 1 (en el caso de R_8 que contiene carbonilo, y excepto que R_8 sea hidrógeno).

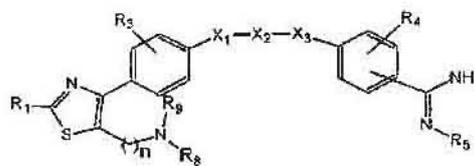
5 10. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1f, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 obtenido en la etapa 6) de la reivindicación 5 con un compuesto de amina primaria de fórmula 13 para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 14b;

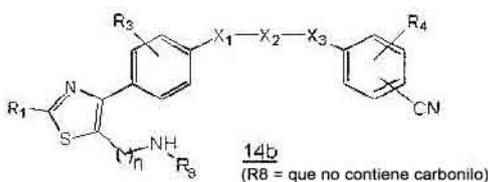
10 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14b obtenido en la etapa 1) con un compuesto de haluro de fórmula 28 para preparar un derivado de benzonitrilo que está sustituido con un compuesto de amina secundaria de fórmula 29; y

3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 29 obtenido en la etapa 2) con clorhidrato de hidroxilamina o una disolución de amoniaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1f o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

<Fórmula 1f>

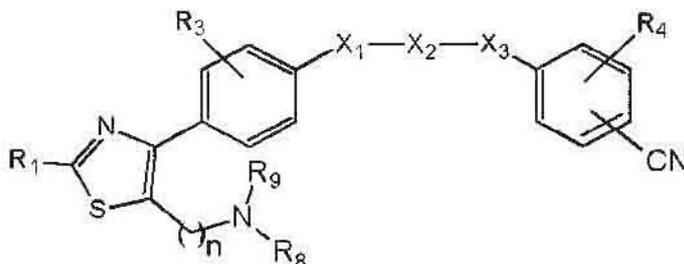


<Fórmula 14b>



<Fórmula 28> R₉X (X: Cl, Br, I)

<Fórmula 29>

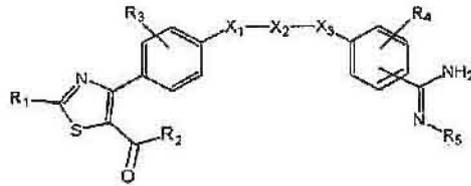


en las que R₁, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, X₁, X₂, X₃ y n son los mismos que se definen en la reivindicación 1 (en el caso de que R₈ no contenga carbonilo, y excepto que tanto R₈ como R₉ sean hidrógeno).

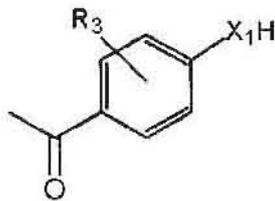
- 5 11. Un procedimiento para preparar un derivado de benzamidina representado por la siguiente fórmula 1g, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:
- 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 30 con el compuesto de fórmula 4 obtenido en la etapa 1) de la reivindicación 5 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 31;
- 10 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 31 obtenido en la etapa 1) con hidruro de sodio y carbonato de dietilo para preparar un compuesto de fórmula 32;
- 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 32 obtenido en la etapa 2) con un compuesto de bromo para preparar un compuesto alfa-bromado de fórmula 33;
- 4) hacer reaccionar el compuesto alfa-bromado de fórmula 33 obtenido en la etapa 3) con un compuesto de tioamida de fórmula 10 para preparar un compuesto de fórmula 34 con un anillo de tiazol;
- 15 5) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 34 obtenido en la etapa 4) con hidróxido de litio para preparar un compuesto de fórmula 35;
- 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 35 obtenido en la etapa 5) con cloroformiato de isobutilo y una amina para preparar un derivado de benzonitrilo de fórmula 36; y
- 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 36 obtenido en la etapa 6) con clorhidrato de hidroxilamina o

una disolución de amoníaco-etanol para preparar un derivado de benzamidina de fórmula 1g:

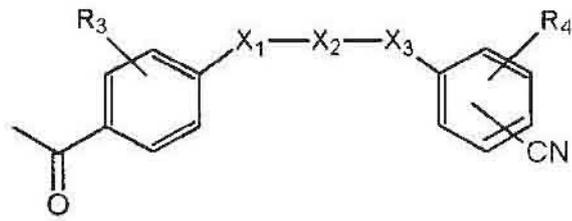
<Fórmula 1g>



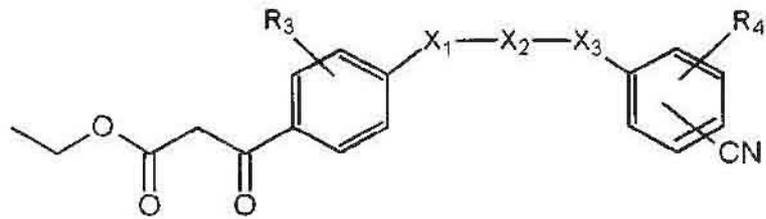
<Fórmula 30>



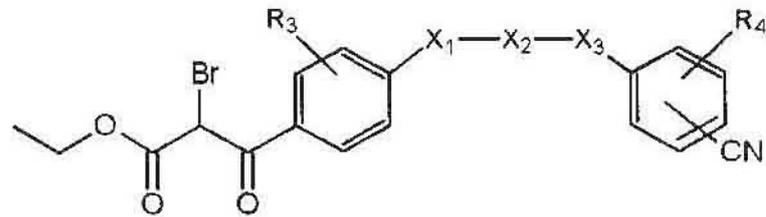
<Fórmula 31>



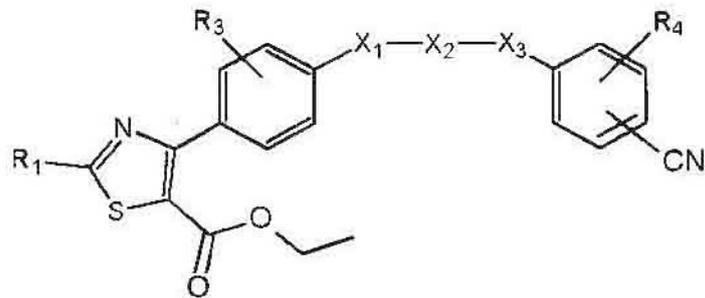
<Fórmula 32>



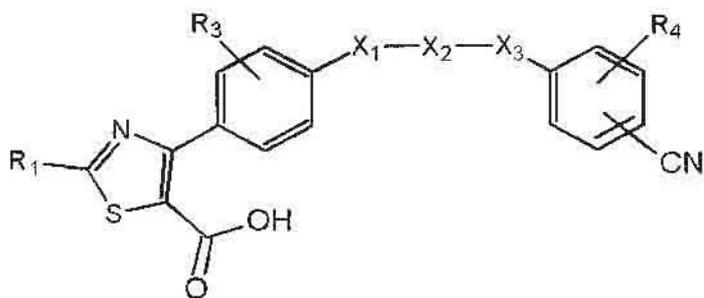
<Fórmula 33>



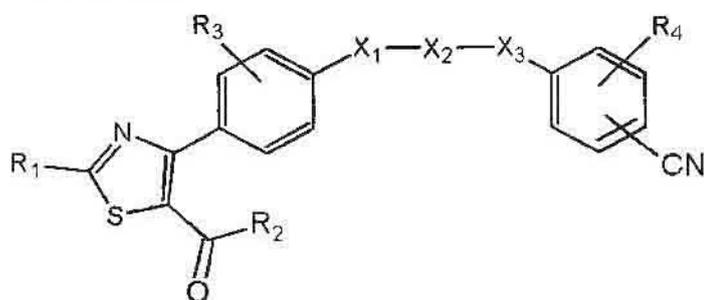
<Fórmula 34>



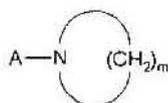
<Fórmula 35>



<Fórmula 36>



en las que R₁ es alquilo C₁ a C₆; alquilo C₁ a C₆ que está sustituido con piridina; cicloalquilo C₃ a C₆; bencilo; fenilo; amino; guanidino; piridinilo; piridinilo que está sustituido con alquilo C₁ a C₆; o



- 5 (en la que A es alquilo C₁ a C₆ y m es un número entero de 2 a 6) y R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂ y X₃ son los mismos que se definen en la reivindicación 1.
12. El procedimiento para preparar el derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5 u 11, en el que el compuesto de tioamida de fórmula 10 se selecciona del grupo constituido por tioacetamida, tiopropionamida, tioisobutiramida, trimetiltioacetamida, tiohexanoamida, amida de ácido ciclohexanocarbotioico y amida de ácido piperidin-4-carbotioico.
- 10
13. El procedimiento para preparar el derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 9 ó 10, en el que los compuestos de haluro de fórmulas 19, 21, 27 y 28 se seleccionan del grupo constituido por yodometano, yodoetano, bromuro de propilo, éter metílico de 2-cloroetilo, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoílo, cloruro de etanosulfonilo y cloruro de isonicotinoílo.
- 15
14. El procedimiento para preparar el derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto del que ambos extremos están sustituidos con un halógeno de fórmula 23 se selecciona del grupo constituido por mecloretilamina, éter dibromoetilico y dibromopentano.
15. El procedimiento para preparar el derivado de benzamidina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que en la etapa de convertir benzonitrilo en benzamidina, en el caso de que R₅ =OH, la amina que va a usarse es clorhidrato de hidroxilamina; y el clorhidrato de hidroxilamina se hace reaccionar en presencia de una base, seleccionándose la base del grupo constituido por bases orgánicas tales como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), dietilmetilamina (Et₂NMe), N-
- 20

metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina y 2,6-dimetilpiridina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amida de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y etóxido de sodio a 60 a 80°C durante 1 a 9 h en un único disolvente seleccionado del grupo constituido por metanol, etanol y acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos con agua.

- 5 16. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y el tratamiento de osteoporosis que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.