

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 639**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 333/54	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 215/38	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)	A61K 31/47	(2006.01)
C07D 217/02	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)	A61K 31/472	(2006.01)
C07D 235/10	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)	A61K 31/502	(2006.01)
C07D 235/12	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
C07D 237/28	(2006.01)	A61K 31/343	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 239/74	(2006.01)	A61K 31/381	(2006.01)		
C07D 263/57	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)		
C07D 277/66	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)		
C07D 307/79	(2006.01)	A61K 31/423	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2005 E 05101498 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2012 EP 1571142**

54 Título: **Amidinas heterocíclicas antiinflamatorias y analgésicas novedosas que inhiben la producción de óxido de nitrógeno (NO)**

30 Prioridad:

01.03.2004 IT TO20040125

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

14.02.2013

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM S.P.A. (100.0%)
GALLERIA UNIONE 5
20122 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**MAKOVEC, FRANCESCO;
GIORDANI, ANTONIO;
ARTUSI, ROBERTO;
MANDELLI, STEFANO;
VERPILIO, ILARIO;
ZANZOLA, SIMONA y
ROVATI, LUCIO CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 395 639 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

Amidinas heterocíclicas antiinflamatorias y analgésicas novedosas que inhiben la producción de óxido de nitrógeno (NO).

5 El objeto de la presente invención son derivados de amidina heteroaromáticos novedosos con actividad antiinflamatoria y analgésica, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, métodos para preparar dichos derivados y formulaciones de los mismos, y también su uso terapéutico.

10 En particular, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y a las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes, que muestran una marcada actividad antiinflamatoria y analgésica, tanto inhibiendo la producción de óxido de nitrógeno (NO) como inhibiendo la producción de prostaglandinas, tales como PGE₂, y de citocinas tales como interleucina-6 (IL-6), y son por tanto agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de patologías asociadas con la producción excesiva de NO debido a la expresión de NOS inducibles y de prostaglandinas inflamatorias producidas por COX-2 y citocinas tales como IL-6.

15 Entre las patologías típicas asociadas con producción anómala de NO, prostaglandinas y citocinas se encuentran: artritis reumatoide, osteoartritis, sinovitis, neuropatías, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, y patologías inflamatorias o ateroscleróticas del sistema cardiovascular.

20 El óxido de nitrógeno (NO) es un mediador químico que está ampliamente implicado en diversos fenómenos fisiológicos. A comienzos de la década de 1980 se descubrió que el factor con actividad vasodilatadora liberado por el endotelio (factor de relajación derivado del endotelio, EDRF), que provoca vasodilatación mediada por acetilcolina, no era sino NO liberado por las células del endotelio vascular. Este descubrimiento fue concomitante con la identificación de la ruta metabólica mediada por la enzima NO sintetasa (NOS), que, empezando con L-arginina, conduce a L-citrulina y NO (Moncada S., Higgs A., N. Engl. J. Med., 1993, 329 (27), 12/2002).

Se han identificado tres isoformas de la enzima NOS. Las isoformas caracterizadas hasta la fecha son dos isoformas constitutivas, conocidas como la isoforma neuronal o tipo I (nNOS) y la isoforma endotelial o tipo III (eNOS), y una isoforma inducible, conocida como la isoforma iNOS o tipo II.

25 iNOS se induce tras la activación, en particular células, en respuesta a un estímulo inflamatorio inducido por endotoxina o citocina; el control de iNOS se regula por tanto al nivel de síntesis de la proteína, que, una vez expresada, produce altas concentraciones de NO durante tiempos relativamente largos.

Los macrófagos, células endoteliales, músculo liso endotelial, condrocitos, osteoblastos y el epitelio pulmonar son particularmente eficaces con respecto a la expresión de iNOS tras un estímulo inflamatorio.

30 Una diferencia notable entre las enzimas constitutivas y la enzima inducible es por tanto una producción retardada pero más sostenida y duradera de NO mediada por la enzima inducible, conjuntamente en el sitio en el que se libera este mediador. Esto determina las diferencias que dan lugar a los efectos fisiológicos o fisiopatológicos mediados por NO.

35 Por tanto, mientras que el NO liberado a partir de las enzimas constitutivas actúa como mediador dentro de un sistema de traducción de señales, por ejemplo la activación de guanilato ciclasa mediante el NO liberado a partir de las células endoteliales, que, aumentando los niveles de cGMP, controla el tono vascular y la relajación muscular.

Por otro lado, el NO liberado a partir de la isoforma inducible actúa como molécula citotóxica, implicada en mecanismos de defensa corporal (Dugas B. *et al.*; Res. Immunol. 1995, 146 (9) 664-70).

40 Por tanto, mientras que, por otro lado, cuando se regula apropiadamente, iNOS es una enzima de importancia fundamental para el sistema inmunitario, desequilibrios en la síntesis de NO mediado por iNOS pueden conducir a una amplia gama de patologías implicadas en procesos inflamatorios o que implican el sistema inmunitario tal como se indicó anteriormente.

45 Se ha demostrado que iNOS se induce en cada especie mediante procesos inflamatorios y que la supresión de su actividad es eficaz en la reducción de sintomatologías inflamatorias (A.J. Hobbs *et al.*, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 1999, 39, 191-220).

Se cree, por otro lado, que el NO está implicado, junto con otros mediadores, en procesos fisiológicos de plasticidad y reconstitución de tejido óseo, mientras que, por otro lado, se ha mostrado la implicación de NO derivado de iNOS en el proceso inflamatorio y en la degeneración de los tejidos caracterizados en artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA) (van't Hof RJ, Ralston SH.; Nitric oxide and bone, Immunology, julio de 2001; 103(3): 255-261).

50 De hecho, se ha encontrado iNOS en el líquido sinovial y cartílago de pacientes que padecen artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA), y se ha demostrado que tanto las células sinoviales como los condrocitos, *in vitro*, pueden expresar iNOS mediante la estimulación con citocinas. Además, se ha mostrado que el NO es un estimulador potente de la apoptosis de condrocitos y células sinoviales, lo que explicaría la degeneración tisular observada en AR (Armour KJ, *et al.*, Arthritis Rheum. Diciembre de 2001; 44(12): 2790-6).

La alta concentración de NO en pacientes con colitis ulcerosa también sugiere en este caso una implicación de iNOS en esta patología.

Con la identificación de NO como el mediador crítico de un número congruente de procesos fisiopatológicos, el control farmacológico de su producción tiene claramente potencial terapéutico. Los primeros agentes que aparecen en la bibliografía que pueden interferir con la producción de NO mediado por NOS eran inhibidores enzimáticos que eran análogos del sustrato (L-arginina), entre los siguientes: L-NMMA (N^G-metil-L-arginina), L-NNA (N^G-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^G-nitro-L-arginina), L-NAA (N^G-amino-L-arginina) y L-NIO (N^δ-iminoetil-L-ornitina).

Teniendo en cuenta su débil selectividad entre las diversas isoformas, el uso clínico de estos inhibidores requiere un gran cuidado, puesto que la inhibición de las formas constitutivas puede tener serias consecuencias, tales como hipertensión y posibles efectos más graves tales como trombosis y daño tisular. Por tanto, aunque es posible el uso terapéutico de inhibidores moderadamente selectivos, el uso de agentes que pueden controlar selectivamente la producción de NO a partir de iNOS es de un gran potencial terapéutico.

En la última década, han aparecido un gran número de estudios en la bibliografía, que documentan una investigación intensa en esta dirección (Exp. Opin. Ther. Patents, 1999, 9, 549-556; Exp. Opin. Ther. Patents, 2000, 10, 1143-1146); entre éstos, se han notificado inhibidores de NOS de estructura no de aminoácido, que se basan en la mayoría en bioisoésteres del grupo guanidina presente en la estructura de arginina, por ejemplo S-alquilisotiourea, guanidina y amidina.

Todas estas publicaciones y estudios revelan la necesidad terapéutica de agentes farmacológicos basados en la modulación de la actividad de iNOS caracterizada por un mejor perfil farmacológico.

El documento JP 10265450 describe derivados de amidina que tienen actividad inhibidora de monóxido de hidrógeno sintetasa; la tabla 8 describe derivados de tienilamidina de bencimidazoles.

El documento WO2004014885 A1 describe compuestos de aminobenzotiazol con una actividad inhibidora de NOS; tales compuestos se caracterizan por la presencia simultánea en el grupo benzotiazol de un sustituyente amino y de un sustituyente amidina.

El documento WO9624588 describe derivados de isotiourea bicíclica para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

El documento WO961944 A1 describe derivados de acetamidina y su uso como inhibidores para la óxido nítrico sintasa.

Las prostaglandinas (PGE) son mediadores de inflamación generados por la enzima ciclooxigenasa (COX). La isoforma inducible (COX-2) se sobreproduce ("regula por incremento") en los tejidos inflamados y esto conduce a una síntesis aumentada de PGE.

Existen interacciones entre los sistemas NOS y COX, y el papel del NO en la inflamación puede depender por tanto no sólo de su efecto directo sino también de su efecto modulador sobre la biosíntesis de PGE.

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina cuya sobreexpresión está asociada con la fisiopatología de diversas enfermedades humanas, por ejemplo enfermedad de Crohn [véase Ho *et al.*, J. Gastroenterol. supl. 14, 56-61 (2002)] o artritis reumatoide [véase Nakahara H. *et al.*; Arthritis Rheum. 48 (6), 1471-4 (2003)].

Puesto que las enzimas iNOS y COX-2, tal como la citocina IL-6, cuyo efecto se ha comentado anteriormente, se expresan junto con procesos inflamatorios, demostrando grandes efectos en el establecimiento y desarrollo de las patologías comentadas, sería claramente ventajoso poder usar una especialidad farmacéutica que pueda mostrar acción inhibidora sobre la producción de NO mediada por iNOS y la formación de prostaglandinas inflamatorias mediadas por COX-2, sin mencionar la expresión de una citocina, por ejemplo IL-6.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) son por tanto eficaces en el tratamiento de patologías en las que existe un efecto apreciable de producción excesiva de NO a partir de iNOS y AINE convencionales de manera similar en patologías en las que la reducción de las prostaglandinas inflamatorias (por ejemplo: PGE₂) es farmacológicamente útil, por ejemplo en el tratamiento de la artritis, incluyendo pero sin limitarse a osteoartritis, artritis reumatoide, artritis neuropática y lupus eritematoso sistémico. Además, pueden tratarse fenómenos autoinmunitarios.

Los compuestos de la invención también pueden ser particularmente útiles, por medio de su actividad inhibidora sobre la producción de IL-6, para el tratamiento de patologías gastrointestinales, por ejemplo inflamaciones intestinales, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Finalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de dolor agudo o crónico de origen articular o neuropático, en estados en los que está indicado el tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o analgésicos opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) que son el objeto de la invención se definen mediante las reivindicaciones adjuntas,

que también deben interpretarse como parte de la presente descripción.

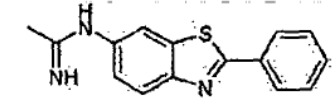
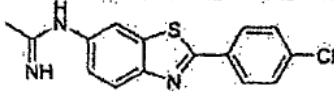
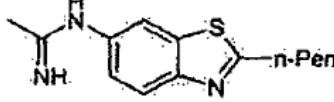
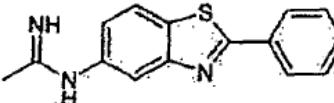
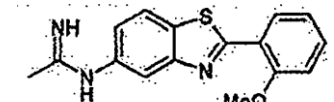
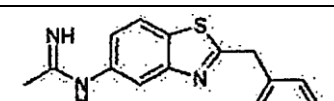
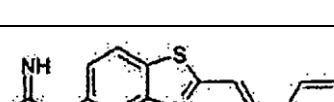
Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse o bien en forma de base libre o bien como sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, la presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a: clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, maleato, citrato, fumarato y succinato.

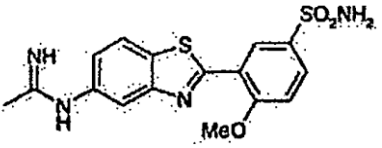
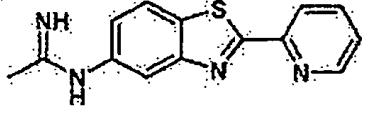
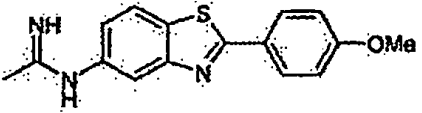
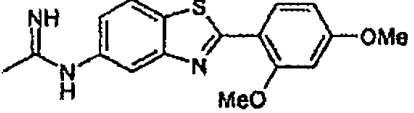
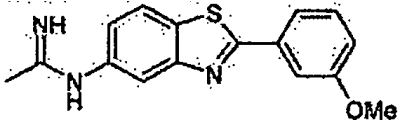
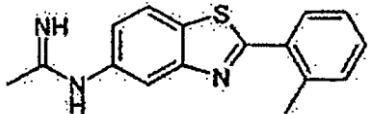
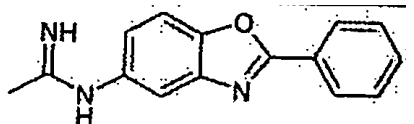
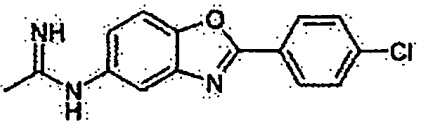
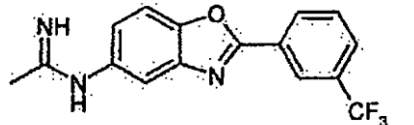
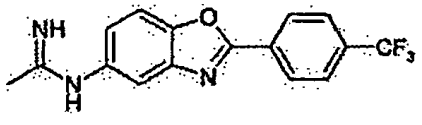
Pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la invención usando técnicas convencionales. Las formulaciones incluyen las adecuadas para uso oral, parenteral (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular y transdérmico), tópico o rectal u otras formas adecuadas para obtener el efecto terapéutico deseado, por ejemplo formulaciones sólidas de acción retardada para uso oral permitiendo una liberación lenta del principio activo en el tiempo.

Las sustancias usadas comúnmente en el campo farmacéutico, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes y sustancias que pueden estimular la absorción transdérmica o mucosa, pueden usarse junto con el principio activo en las formulaciones farmacéuticas.

La tabla 1 a continuación, que no es limitativa, ilustra varios compuestos de fórmula (I) que son el objeto de la presente invención.

Tabla 1

Ejemplos de compuestos de fórmula (I)							
Compuesto	Estructura	G ₁	G ₂	W	Y	X	Z
1		Acetamidina	H	Enlace	S	N	Ph
3		Acetamidina	H	Enlace	S	N	4-Cl-Ph
4		Acetamidina	H	Enlace	S	N	n-Pentilo
9		H	Acetamidina	Enlace	S	N	Ph
10		H	Acetamidina	Enlace	S	N	Ph
11		H	Acetamidina	Enlace	S	N	Bencilo
12		H	Acetamidina	Enlace	S	N	Estirilo

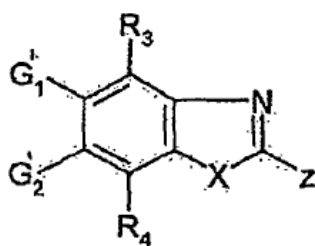
13		H	Acetamidina	Enlace	S	N	2-MeO-5-SO ₂ NH ₂ -Ph
14		H	Acetamidina	Enlace	S	N	2-Piridilo
15		H	Acetamidina	Enlace	S	N	4-MeO-Ph
16		H	Acetamidina	Enlace	S	N	2,4-(MeO) ₂ -Ph
17		H	Acetamidina	Enlace	S	N	3-MeO-Ph
18		H	Acetamidina	Enlace	S	N	2-Me-Ph
29		H	Acetamidina	Enlace	O	NH	Ph
30		H	Acetamidina	Enlace	O	NH	4-ClPh
31		H	Acetamidina	Enlace	O	NH	3-CF ₃ Ph
32		H	Acetamidina	Enlace	O	NH	4-CF ₃ Ph

33		H	Acetamidina	Enlace	O	NH	2-FPh
34		H	Acetamidina	Enlace	O	NH	3,4-Cl Ph
40		Acetamidina	H	Enlace	S	N	2-pirrol
41			H	Enlace	S	N	2-Ph
42		Acetamidina	H	Enlace	O	NH	Ph

Según un aspecto adicional de la presente invención, se describe el proceso requerido para preparar los compuestos de fórmula (I).

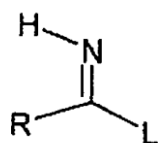
5 Los compuestos de la invención se preparan a partir de un compuesto de fórmula (II) mediante la reacción con un compuesto de fórmula (III).

Compuesto de fórmula (II)



10 en la que X, Z, R₃ y R₄ se definen como para los compuestos de fórmula (I), mientras que G'₁ y G'₂ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y el grupo amina (-NH₂), siempre que, por cada compuesto de fórmula (II), uno de los sustituyentes G'₁ o G'₂ sea un grupo amina (-NH₂).

Compuesto de fórmula (III)



15 en la que R es tal como se definió para el sustituyente amidino de fórmula Q y L es un grupo saliente. El grupo saliente L es un grupo alcoxilo (etoxilo o metoxilo), o un grupo alquiltio (RS-; tiometilo o tiometilnaftilo) o un grupo ariltio (Ar-S; tiofenilo).

Opcionalmente, las siguientes etapas pueden completar la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I):

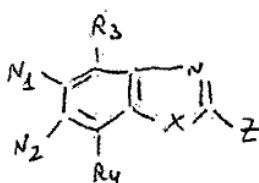
- eliminación de cualquier grupo protector presente
- conversión del producto en la sal o solvato correspondiente.

- 5 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) puede realizarse en un disolvente adecuado tal como: alcohol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF), a temperaturas de entre 0°C y 50°C, tal como se describe en el caso de alcoxi-imidatos (Cereda *et al.*, J. Med. Chem., 1990, 33, 2108-2113) o en el caso de tioimidatos (Collins *et al.*, J. Med. Chem., 1998, 41, 2858-2871; Miosokowski *et al.*, Synthesis, 1999, 6, 927-929; J. Eustache *et al.* Tetrahedron Letters, 1995, 36, 2045-2046, o Shearer *et al.*, Tetrahedron Letters, 10 1997, 38, 179-182).

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o pueden prepararse tal como se describe en las referencias facilitadas.

Los compuestos de fórmula (II) se obtienen a partir de compuestos de fórmula (IV):

(IV)



- 15 en la que X, Z, R₃ y R₄ son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), N₁ y N₂ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, grupo nitro (NO₂) o grupo amina protegida (por ejemplo carbamato o amida), o un precursor adecuado de un grupo amina, por ejemplo un carboxilo (COOH) o un derivado del mismo (cloruro de acilo, éster o amida primaria), siempre que, para cada compuesto de fórmula (IV), sólo uno de los sustituyentes N₁ o N₂ sea un grupo nitro o un grupo amina protegida, o un precursor adecuado de los mismos tal como se definió anteriormente. Los grupos protectores adecuados para el grupo amina incluyen: t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Z), trifluoroacetilo, acetilo y benzoílo.
- 20

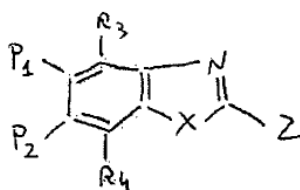
Cuando N₁ o N₂ es un grupo nitro, los compuestos de fórmula (II) se obtienen reduciendo un compuesto de fórmula (IV). La reducción puede realizarse o bien usando hidrógeno y un catalizador (Pd/C o PtO₂), según los métodos habituales de química orgánica (P. Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979), o bien usando agentes reductores químicos, por ejemplo cloruro estannoso (F.D. Bellamy *et al.*, Tetrahedron Letters, 25 1984, 25 (8), 839-842.), hierro (C.A. Merlic, JOC, 1995, 33-65), boruro de níquel (Atsuko Nose, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 816-818), níquel Raney/propanol (Kuo E., Synthetic Communication, 1985, 15, 599-6023) o borohidruro de sodio y Pd/C (Petrini M., Synthesis, 1987, 713-714).

- 30 Cuando N₁ o N₂ es un grupo amina protegida, los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (IV) mediante la eliminación del grupo protector, según métodos conocidos en química orgánica (T.W. Green y P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1991, J. Wiley & Sons).

Cuando N₁ o N₂ es un grupo carboxilo (COOH), la conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (II) puede realizarse mediante degradación de Schmidt o Curtius (H. Wolff, Organic Reactions, 1946.3, 307; J. Saunders, Chem. Rev. 1948, 43, 203).

- 35 Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V):

(V)



en la que:

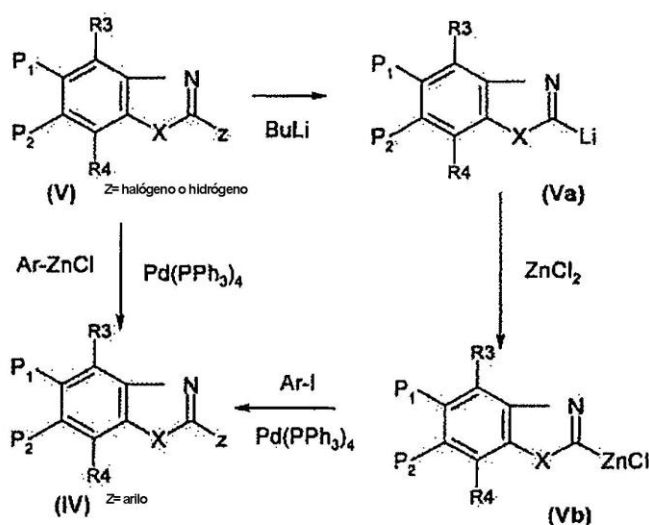
a) X, Z, R₃ y R₄ son tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I) y P₁ y P₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄, siempre que, por cada compuesto de fórmula (V), al menos uno de los sustituyentes P₁ o P₂ sea un átomo de hidrógeno. En este caso, los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse mediante la nitración aromática de un compuesto de fórmula (V) y, cuando sea aplicable, mediante la separación del producto deseado a partir de los regioisómeros correspondientes.

b) X, R₃ y R₄ se definen como para los compuestos de fórmula (I), Z es un halógeno o hidrógeno, y P₁ y P₂ se seleccionan independientemente de grupos tal como se definió en a) y también nitro, amina y amina protegida, siempre que, por cada compuesto de fórmula (V), sólo uno de los sustituyentes P₁ o P₂ sea un grupo nitro, un grupo amina o un grupo amina protegida. En este caso, un compuesto de fórmula (V) puede convertirse en un compuesto de fórmula (IV) en la que Z es arilo o heteroarilo mediante la formación de un enlace aromático-aromático según métodos convencionales de química orgánica (de J. Hassan, Chem. Rev., 2002, 102, 1359-469); cuando, en los compuestos de fórmula (IV), Z es un grupo arilo o heteroarilo, los compuestos de fórmula (V) se convierten en compuestos de fórmula (IV), usando el acoplamiento de un arilzinc con un haluro adecuado o la reacción de Stille del estannano apropiado con el haluro correspondiente.

Cuando, en los compuestos de fórmula (V), Z es halógeno, y, en los compuestos de fórmula (IV), Z es un grupo arilo o heteroarilo, la conversión correspondiente puede realizarse usando el acoplamiento de derivados de zinc con haluros aromáticos o heteroaromáticos (esquema 1).

Según este método, los compuestos de fórmula (V), en la que Z es H o halógeno, se hacen reaccionar con n-butil-litio o t-butil-litio, el derivado de organolitio resultante (Va) se hace reaccionar con cloruro de zinc para proporcionar los reactivos de organozinc correspondientes (Vb), que se hacen reaccionar con el haluro de arilo o heteroarilo, mediante catálisis homogénea (paladio), para formar los compuestos de fórmula (IV).

Esquema 1



Las condiciones de reacción son equivalentes a las notificadas (M. Amat *et al.*, J. Org. Chem., 1997, 62, 3158 y S. Hargreaves *et al.*, Tetrahedron Letters, 2000, 41, 1653). Alternativamente, los productos intermedios (Vb, esquema 1) pueden obtenerse directamente a partir de los compuestos de fórmula (V) mediante la adición oxidativa de metal de zinc (Knochel *et al.*, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 4413; Yamanaka *et al.*, Tetrahedron, 1993, 49, 9713).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se obtienen a partir de compuestos de fórmula (V) en la que Z es halógeno (esquema 1) mediante la reacción con un derivado de zinc de arilo o heteroarilo, usando métodos idénticos a los mencionados anteriormente.

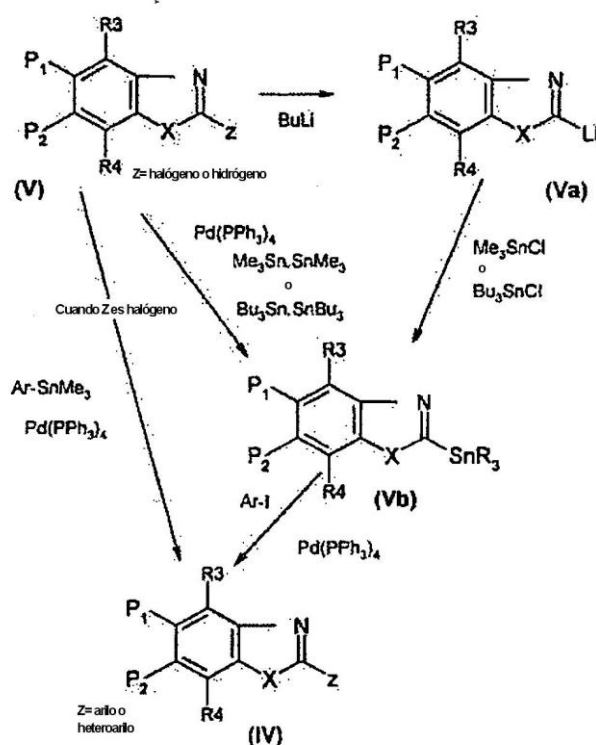
Alternativamente (esquema 2), cuando, en los compuestos de fórmula (V), Z es hidrógeno o halógeno, y, en los compuestos de fórmula (IV), Z es un grupo arilo o heteroarilo, la conversión de (V) en (IV) puede realizarse mediante el acoplamiento cruzado catalizado por estannanos de Pd con haluros de arilo o heteroarilo, según el método de Stille. Los compuestos de fórmula (V) en la que Z es halógeno se convierten en los arilestannanos correspondientes (Vb) según métodos conocidos (Pereyere M., Tin in Organic Synthesis, Butterworths, 1987), es decir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) en la que Z es halógeno con hexametildiestaño, usando tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) como catalizador, en THF a reflujo (J. La Voie, J. Org. Chem., 2000, 65, 2802-2805) o mediante la reacción con hexabutildiestaño usando el mismo catalizador, en tolueno como disolvente (K. Masanori *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn, 1983, 56, 3855-3856). Este método es particularmente eficaz cuando, en los compuestos de fórmula (V), P₁ o P₂ es un grupo nitro o en el que otros sustituyentes no soportan la presencia de

bases y/o nucleófilos tales como alquil-litios.

Alternativamente (esquema 2), los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (V) en la que Z es halógeno o hidrógeno mediante la reacción con un organolitio (*n*-butil-litio o *t*-butil-litio). En este caso, los compuestos de fórmula (V) proporcionan los derivados correspondientes (Va), que se hacen reaccionar con cloruro de trimetilestano o cloruro de tri-*n*-butilestano para proporcionar los estannanos correspondientes (Vb). Estos productos intermedios se hacen reaccionar con haluros aromáticos o heteroaromáticos adecuados, con catálisis de paladio, para proporcionar los compuestos de fórmula (IV). La conversión de compuestos de fórmula (V) en compuestos de fórmula (Vb) puede realizarse usando procedimientos conocidos (P. Jutzi, J. Organometallic Chem., 1983, 246, 163-168). El acoplamiento de los estannanos (Vb) con haluros aromáticos o heteroaromáticos se realiza según procedimientos convencionales (P. Gros, Synthesis, 1999, 5, 754-756).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se obtienen a partir de compuestos de fórmula (V) en la que Z es halógeno (esquema 2), mediante el acoplamiento catalizado por paladio con un estanano de arilo o heteroarilo, usando los métodos descritos anteriormente, dependiendo la ruta preferida de la compatibilidad de los sustituyentes presentes.

Esquema 2



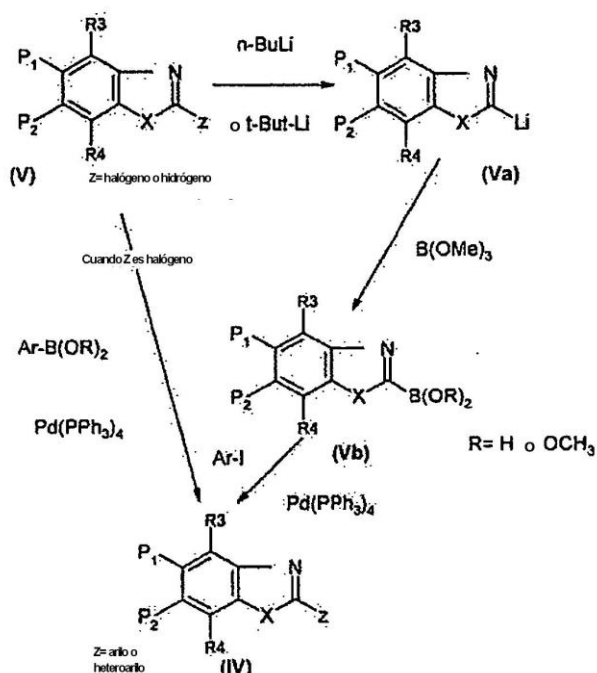
Alternativamente (esquema 3), los compuestos de fórmula (IV) en la que Z es arilo y heteroarilo pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (V), en la que Z es hidrógeno o halógeno, mediante el acoplamiento de Suzuki de derivados borónicos con el acoplamiento de halógeno correspondiente de derivados borónicos con los haluros correspondientes. Esta reacción catalizada por paladio para la formación del enlace arilo-arilo usando derivados arilborónicos o heteroarilborónicos es un proceso conocido (J. Hassan, 2002, Chem Rev., 102, 1359-1469).

En este caso, los compuestos de fórmula (V), en la que Z es hidrógeno o halógeno, se convierten en los boronatos (Vb) mediante la reacción con una diisopropilamida de alquil-litio o litio para formar los productos intermedios (Va), que se convierten en los boronatos (Vb) mediante la reacción con borato de trimetilo o triisopropilo según procedimientos convencionales (A. Alvarez, J. Org. Chem., 1992, 57, 1653-1656, o J.G. Grieb, Synthetic Commun., 1995, 25, 214-2153).

El acoplamiento catalizado por paladio de los productos intermedios (Vb), ácidos borónicos o ésteres, con haluros de arilo adecuados proporciona los compuestos de fórmula (IV), según procedimientos conocidos (B. Maes *et al.*, Tetrahedron, 2000, 56, 1777-1781).

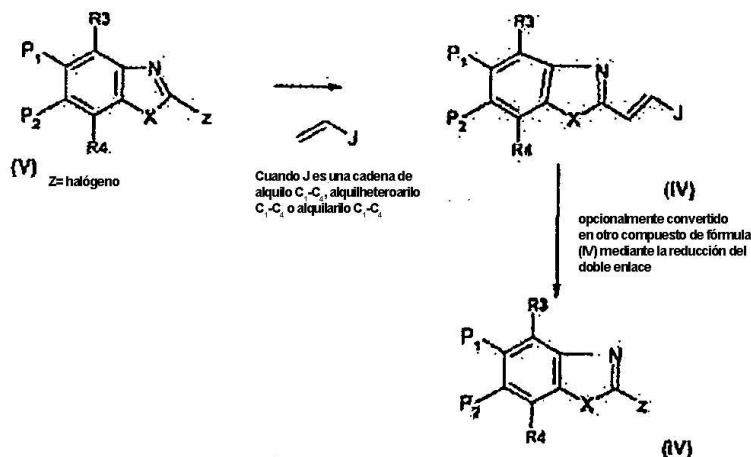
Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se obtienen a partir de los compuestos de fórmula (V) en la que Z es halógeno (esquema 3) mediante el acoplamiento de Suzuki con un derivado borónico de arilo o heteroarilo, usando los mismos métodos que se mencionaron anteriormente.

Esquema 3



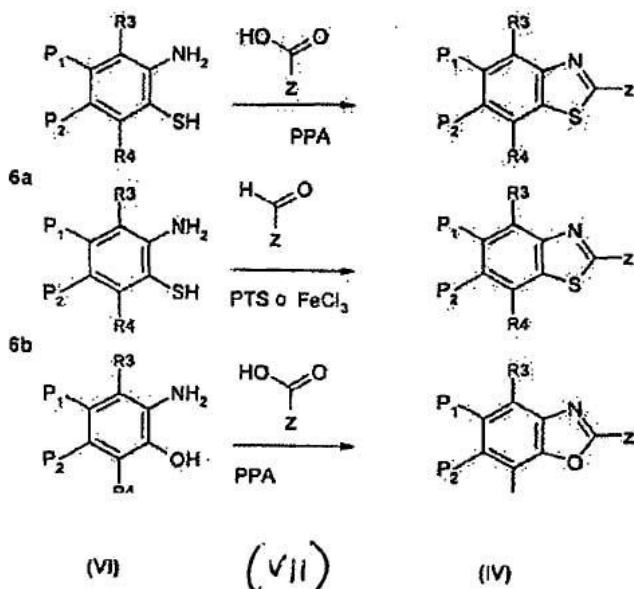
Alternativamente (esquema 4), los compuestos de fórmula (IV) en la que X , R_3 y R_4 se definen como para los compuestos de fórmula (I), Z es una cadena $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificada, un grupo alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un grupo alquilheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, P_1 y P_2 son tal como se definieron en el punto (b), y se obtienen a partir de los ésteres de fórmula (V) mediante la síntesis de Heck. En este caso, los compuestos de fórmula (V) en la que Z es un halógeno adecuado se convierten en compuestos de fórmula (IV) en la que Z es una cadena de alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificada, un grupo alquenoarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un grupo alquenoheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ mediante la arilación catalizada por paladio de una olefina terminal (reacción de Heck). Las olefinas resultantes pueden constituir *per se* compuestos de fórmula (IV) o pueden convertirse (reacción de reducción de la olefina para dar un hidrocarburo saturado) en compuestos de fórmula (IV) en la que Z es una cadena de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificada, un grupo alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o un grupo alquilheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. La reacción de Heck se realiza según procedimientos conocidos (R.F. Heck, Org. React., 1982, 27, 345-390). En el caso en el que el compuesto así obtenido de fórmula (IV), en la que Z es una cadena $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificada, insaturada, necesite convertirse en un compuesto de fórmula (IV) en la que Z es una cadena $\text{C}_1\text{-C}_6$ saturada, mediante hidrogenación catalítica, se usan técnicas comunes (P. Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979).

Esquema 4



c) Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV), en la que: X , Z , R_3 y R_4 son tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I), P_1 y P_2 son tal como se definieron en el punto (b), se preparan mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII).

Se proporcionan ejemplos no limitativos de la ruta sintética (C) en el esquema 6 a continuación:



Los compuestos de fórmula (VI), como los compuestos de fórmula (VII), están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente según procedimientos conocidos. En el caso del esquema 6a, los benzotiazoles 2-sustituídos se obtienen a partir de los ácidos de fórmula (VII) y a partir de los aminotiofenoles apropiados de fórmula (VI) mediante la reacción con poli(ácido fosfórico) (PPA) (D. Boger, J. Org. Chem., 1978, 43, 2296-2297; o D.W. Hein *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1957, 427-429). Los ésteres, imidatos o amidas de fórmula (VII) pueden usarse como alternativas a los ácidos notificados en los esquemas 6a y 6c. Alternativamente, los benzotiazoles 2-sustituídos se obtienen a partir de los aldehídos de fórmula (VII) (esquema 6b) mediante la reacción con aminotiofenoles adecuados, catalizada por *p*-toluenosulfonato de piridinio (PTS) o cloruro de hierro (III) (Chem. Pharm. Bull., 1998, 46, 623-630).

En el caso del esquema 6c, los benzoxazoles 2-sustituídos se obtienen a partir de los respectivos ácidos de fórmula (VII) o derivados (cloruros de acilo, ésteres, ortoésteres, imidatos o amidas) y a partir de los aminofenoles apropiados de fórmula (VI) mediante la reacción con PPA (J.P. Heeschen en Journal Org. Chem., 1997, 62, 3552-3561).

Los benzoxazoles, esquema 6c, también se obtienen mediante la reacción de aminofenoles con los cloruros de acilo de fórmula (VII) en tolueno, y las amidas correspondientes así formadas se someten a ciclación en benzoxazoles, térmicamente o mediante catálisis ácida (ácido *p*-toluenosulfónico) (R.P. Perry *et al.*, Journal Org. Chem., 1992, 57, 2883-2887), o mediante ciclación mediada por POCl₃.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen los detalles de la síntesis de los derivados de amidina de fórmula (I):

- Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I) según la ruta sintética (a):

Ejemplo 1 (compuesto 1):

N-(2-Fenilbenzotiazol-6-il)acetamidina

Se añade trietilamina (36,7 ml, 0,263 mol) a clorhidrato de acetamidato de metilo (28,85 g, 0,263 mol) en acetonitrilo (600 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añade 2-fenil-6-aminobenzotiazol (29,8 g, 0,131 mol). Se agita la mezcla resultante durante 72 horas a temperatura ambiente, se separa por filtración el sólido, se suspende en acetato de etilo y se basifica con NaOH 1 M (pH = 10), y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora. Se recrystaliza el sólido en isopropil éter. Rendimiento: 14,5 g (42%); Anál. elem. C₁₅H₁₃N₃S; teoría: C: 67,39 H: 4,90 N: 15,72; hallado C: 66,78 H: 5,03 N: 15,60; IR (KBr): 3260, 3020, 1645, 1590 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,05 (m, 2H); 7,9 (d, 1H); 7,35-7,55 (m, 3H); 6,95 (m, 1H); 5,9-6,2 (s ancho, 2H); 1,8 (m, 3H).

1a) 2-Fenil-6-aminobenzotiazol

Se añade 2-fenil-6-nitrobenzotiazol (73,5 g, 0,286 mol) a dicloruro de estaño (200,74 g, 0,89 mol) en HCl al 37% (300 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 40 minutos. Se enfría la mezcla resultante y se añade gota a gota amoníaco acuoso (pH = 10). Se extrae el producto con cloroformo y se concentran los extractos. Se recrystaliza el

sólido en isopropil éter/hexano (2/1). Rendimiento: 29,9 g (46%); Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,68; p.f.: 199,8-201,1°C; IR (KBr): 3450, 3305, 3190, 1619 cm⁻¹.

1b) 2-Fenil-6-nitrobenzotiazol

- 5 Se somete a nitración 2-fenilbenzotiazol (Aldrich, 63,89 g, 0,302 mol) con ácido nítrico al 100% (190 ml, 4,53 mol) a 5°C. Se agita la mezcla a 5°C durante 70 minutos, se extingue en agua helada y se basifica con NaOH al 32% (pH = 10). Se separa por filtración el producto y se suspende el sólido obtenido en agua y se separa por filtración. Se recrystaliza el producto en isopropil éter. Rendimiento: 73,6 g (95%); Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,76; p.f.: 178,9-181,3°C; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,16 (d, 1H); 8,35 (dd, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,15 (dd, 1H) 7,58; (m, 4H).

Ejemplo 2 (maleato de compuesto 1 - compuesto 2):

- 10 Maleato de N-(2-fenilbenzotiazol-6-il)acetamidina

Se añade gota a gota una disolución 1 M de ácido maleico en acetona (10 ml) a N-(2-fenilbenzotiazol-6-il)acetamidina (1 g, 0,00374 mol) (ejemplo 1), en acetona (30 ml). Se precipita el producto y se separa por filtración. Rendimiento: 1,09 g (77%); Anál. elem. C₁₅H₁₃N₃S₂C₄H₄O₄; teoría C: 59,51 H: 4,47 N: 10,96; hallado C: 59,30 H: 4,36 N: 10,62; IR (KBr): 3060, 1700, 1480, 1360 cm⁻¹.

- 15 Ejemplo 3 (compuesto 3):

N-[2-(4-Clorofenil)benzotiazol-6-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 1. Rendimiento: 40%; Anál. elem. C₁₉H₁₇N₃O₄S; P.M.: 383,419; teoría C: 59,70 H: 4,00 N: 13,92; hallado C: 59,29 H: 3,70 N: 13,63; IR (KBr): 3450, 3290, 3115, 1640 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,2 (d, 2H); 7,9 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 7,4 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 6,3 (s ancho, 2H); 1,9 (m, 3H).

- 20 3a) 2-(4-Clorofenil)-6-aminobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 1a. Rendimiento: 77%; Rf (hexano/acetato de etilo 8/2): 0,16; p.f.: 165,9-168°C; Anál. elem. C₁₃H₉ClN₂S; teoría C: 59,88 H: 3,48 N: 10,74; hallado C: 59,22 H: 3,34 N: 10,84; IR (KBr): 3460, 3355, 3195, 1620 cm⁻¹.

3b) 2-(4-Clorofenil)-6-nitrobenzotiazol

- 25 Preparado de manera similar al del ejemplo 1b a partir de 2-(4-clorofenil)benzotiazol, que se prepara de manera similar al del ejemplo 4c. Rendimiento: 84%; Rf (cloroformo/tolueno 3/7): 0,50; p.f.: 227,2-232°C; IR (KBr): 1515, 1340 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO): 9,16 (d, 1H); 8,35 (dd, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,15 (dd, 1H); 7,58 (m, 4H).

Ejemplo 4 (compuesto 4):

N-(2-Pentilbenzotiazol-6-il)acetamidina

- 30 Se añade trietilamina (16,6 ml, 0,119 mol) a clorhidrato de acetamidato de metilo (5,58 g, 0,051 mol) en acetonitrilo (100 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se añade 2-pentil-6-aminobenzotiazol (clorhidrato) (8,9 g, 0,034 mol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 horas, se filtra y se evapora. Se lleva el residuo a acetato de etilo y se extrae el producto con HCl 0,1 M. Se combinan las fases acuosas, se basifica con NaOH (pH = 10) y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos con agua. Se seca la fase orgánica resultante, se filtra y se evapora. Se recrystaliza el sólido en isopropil éter. Rendimiento: 5,0 g (56%); Anál. elem. C₁₄H₁₉N₃S; P.M.: 261,39; teoría C: 64,33 H: 7,32 N: 16,07; hallado C: 64,42 H: 7,48 N: 16,13; IR (KBr): 3318, 3085, 1655, 1615, 1586 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 7,7 (d, 1H); 7,3 (m, 1H); 6,8 (m, 1H); 6,1 (m 2H); 3 (t, 2H); 2-0,7 (m, 12H).

4a) Clorhidrato de 2-pentil-6-aminobenzotiazol

- 40 Se añade Pd al 10%/C (0,88 g) a 2-pentil-6-nitrobenzotiazol (10,3 g, 0,041 mol) en metanol (250 ml). Se hidrogena la mezcla, se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado. Se lleva el residuo a metanol, se añade isopropil éter/HCl y se precipita el clorhidrato. Rendimiento: 9,29 g (89%); Rf (cloruro de metileno/metanol 95/5): 0,75; IR (KBr): 3465, 3395, 2955, 1505, 1455, 1155, 810 cm⁻¹.

4b) 2-Pentil-6-nitrobenzotiazol

- 45 Se añade clorhidrato de 2-pentilbenzotiazol (20,5 g, 0,084 mol), a 0°C, a ácido trifluorometanosulfónico (44,6 ml, 0,504 mol) y ácido nítrico al 100% (10,6 ml, 0,215 mol) en cloruro de metileno (270 ml), y se agita la mezcla a 0°C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante una hora. Se añade gota a gota agua (150 ml) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ 0,5 M y con agua. Se seca la disolución resultante, se filtra y se concentra. Se recrystaliza el sólido obtenido en éter de petróleo. Rendimiento: 10,6 g (50%); Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,71; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 9,05 (d, 1H); 8,25 (dd, 1H); 8,15 (d, 1H); 3,13 (t, 2H); 1,28-
- 50

1,36 (m, 4H); 0,85 (t, 3H).

4c) Clorhidrato de 2-pentilbenzotiazol

- Se añade PPA (140 g) a ácido hexanoico (25,06 ml, 0,2 mol) y 2-mercaptoanilina (21,84 ml, 0,2 mol). Se calienta la mezcla a 120°C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla resultante y se añade gota a gota agua (200 ml), seguido por la adición de NaOH al 32% (pH = 10). Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la disolución resultante y se evapora, se lleva el residuo a metanol, se añade isopropil éter/HCl y se precipita el clorhidrato. Rendimiento: 43,8 g (90%); Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,78; p.f.: 106,6-109,0°C; IR (KBr): 3075, 2925, 2210, 1884, 1440, 775 cm⁻¹.

- Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I) según la ruta sintética (c):

10 Ejemplo 9 (compuesto 9):

N-(2-Fenilbenzotiazol-5-il)acetamidina

- Se añade trietilamina (6,9 ml, 0,050 mol) a clorhidrato de acetamidato de metilo (5,44 g, 0,050 mol) en acetonitrilo (120 ml). Se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente y se añade 2-fenil-5-aminobenzotiazol (1,8 g, 8,56 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 72 horas. Se evapora la mezcla, se lleva el residuo a acetato de etilo y se lava con hidróxido de sodio, y se extrae el producto con HCl 0,1 M. Se combinan las fases acuosas ácidas, se basifican con NaOH (pH = 10) y se extraen con acetato de etilo. Se lavan los extractos con agua, se secan y se concentran. Se recristaliza el producto en isopropil éter. Rendimiento: 2,0 g (23%); Anál. elem. C₁₅H₁₃N₃S; teoría C: 67,39 H: 4,90 N: 15,72; hallado C: 67,38 H: 5,17 N: 15,61; IR (KBr): 3378, 3053, 1650, 1593 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,01 (m, 2H); 7,88 (d, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,39 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 1,91 (s, 3H).

9a) 2-Fenil-5-aminobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 1a. Rendimiento: 85%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,30; IR (KBr): 3439, 3316, 3199, 1621 cm⁻¹.

9b) 2-Fenil-5-nitrobenzotiazol

- Se añade PPA (210 g) a ácido benzoico (12,96 g, 0,104 mol) y 2-amino-4-nitrotiofenóxido de sodio (19,98 g, 0,104 mol) (V.L. Guarda, Heterocyclic Comm., 2000, 1,6, 49-54). Se calienta la mezcla a 115-120°C durante 10 minutos, se enfría, y se añade gota a gota agua (200 ml), seguido por la adición de NaOH al 32 por ciento (pH = 5). Se separa por filtración el producto y se suspende en NaHCO₃ ss, se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en isopropil éter. Rendimiento: 17,0 g (64%); IR (KBr): 1515, 1341 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,77 (d, 1H); 8,39 (d, 1H); 8,25 (dd, 2H); 8,11 (dd, 1H); 7,61 (m, 4H).

Ejemplo 10 (compuesto 10):

N-[2-(2-Metoxifenil)benzotiazol-5-il]acetamidina

- Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 67%; Anál. elem. C₁₆H₁₅N₃OS; teoría C: 64,62 H: 5,08 N: 14,13; hallado C: 64,71 H: 5,04 N: 14,29; IR (KBr): 3439, 3067, 1641, 1586, cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,31 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,29 (m, 4H); 6,71 (m, 1H); 6,05 (m, 2H); 3,95 (s, 3H).

10a) 2-(2-Metoxifenil)-5-aminobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 1a. Rendimiento: 51%; Rf (cloroformo/metanol/amoniaco acuoso/agua 85/25/1/2): 0,84; Anál. elem. C₁₄H₁₂N₂OS; teoría C: 65,60 H: 4,72 N: 10,93; hallado C: 65,44 H: 4,61 N: 10,97; IR (KBr): 3418, 3302, 3197, 1606, 1428 cm⁻¹.

40 10b) 2-(2-Metoxifenil)-5-nitrobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 59%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,54; C₁₄H₁₀N₂O₃S; P.M.: 286,30.

Ejemplo 11 (compuesto 11):

N-[2-Bencilbenzotiazol-5-il]acetamidina

- Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 43%; Anál. elem. C₁₆H₁₅N₃S; teoría C: 68,30 H: 5,37 N: 14,93; hallado C: 67,90 H: 5,75 N: 14,59; IR (KBr): 3320, 3085, 1625, 1105 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 7,8 (m, 1H); 7,3 (m, 6H); 6,8 (m, 1H); 6,0 (m, 2H); 1,9 (m, 3H).

11a) 2-Bencil-5-aminobenzotiazol

Preparado en el ejemplo 1a. Rendimiento: 68%; Rf (cloroformo/metanol/amoniaco acuoso 95:5:0,5): 0,46; IR (KBr): 3410, 3305, 3205, 1595, 1463, 1425 cm⁻¹.

11b) 2-Benzil-5-nitrobenzotiazol

5 Preparado de manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 69%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8:2): 0,58; IR (KBr): 1525, 1335, 695 cm⁻¹.

Ejemplo 12 (compuesto 12):

N-[2-Estirilbenzotiazol-5-il]acetamidina

10 Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 32%; Anál. elem. C₁₇H₁₅N₃S; teoría C: 69,60 H: 5,15 N: 14,32; hallado C: 69,89 H: 5,28 N: 14,11; IR (KBr): 3320, 3080, 1625 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,0-7,1 (m, 9H); 6,9 (m, 1H); 6,1 (m, 2H); 1,9 (m, 3H).

12a) 2-Estiril-5-nitrobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 1a. Rendimiento: 69%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,54; IR (KBr): 1515, 1335, 740 cm⁻¹.

12b) 2-Estiril-5-aminobenzotiazol

15 Preparado de manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 68%; Rf (cloroformo/metanol/amoniaco acuoso 95/5/0,5): 0,50; IR (KBr): 3440, 3330, 1605, 1320 cm⁻¹.

Ejemplo 13 (compuesto 13):

Clorhidrato de N-[2-(5-aminosulfonil-2-metoxifenil)benzotiazol-5-il]acetamidina

20 Se añade TEA (1,5 ml, 0,008 mol) a clorhidrato de acetamidato de metilo (0,83 g, 0,008 mol) en acetonitrilo (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añade 2-(5-aminosulfonil-2-metoxifenil)-5-aminobenzotiazol (1,0 g, 0,003 mol). Se agita la mezcla a 35°C durante 96 horas y se filtra. Se recristaliza el sólido en THF/metanol 9/1. Rendimiento: 0,22 g (18%); Anál. elem. C₁₆H₁₇N₄O₃S₂Cl; IR (KBr): 3034, 1678, 1143 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,81 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,45 (m, 6H); 4,11 (s, 3H); 2,40 (m, 3H).

13a) 2-(5-Aminosulfonil-2-metoxifenil)-5-aminobenzotiazol

25 Se agitan conjuntamente ácido clorosulfónico (16 ml, 0,24 mol) y 2-(2-metoxifenil)-5-nitrobenzotiazol (13,5 g, 0,047 mol) a 0°C durante 15 minutos, se deja que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y se continúa con la agitación durante una hora. Se vierte la mezcla en agua helada y se separa por filtración el producto y se lava con agua. Se añade en porciones el producto a una mezcla de amoniaco acuoso al 32% (80 ml) y agua (150 ml) a 0°C. Se agita esta mezcla durante 2 horas a 0°C, y se deja que se caliente hasta temperatura ambiente, se acidifica con HCl y se filtra. Se añade el producto a una disolución de dicloruro de estaño (31,8 g, 0,151 mol) en HCl conc. (43 ml) a 0°C. Se calienta esta mezcla a 95°C durante 60 minutos. Se enfría y se lleva a pH = 7,5 con NaOH. Se extrae la mezcla resultante con cloroformo. Se concentran los extractos y se recristaliza el producto obtenido en isopropil éter/metanol. Rendimiento: 1,3 g; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,81 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,35 (m, 4H); 6,65 (dd, 2H); 4,09 (s, 3H).

35 Ejemplo 14 (compuesto 14):

N-[2-(2-Piridil)benzotiazol-5-il]acetamidina

Preparado a partir de 2-(2-piridil)-5-aminobenzotiazol de una manera similar al del ejemplo 1. Rendimiento: 2,2 g (59%); Anál. elem. C₁₄H₁₂N₄S; teoría C: 62,66 H: 4,51 N: 20,88; hallado C: 61,92 H: 4,55 N: 20,65; IR (KBr): 3390, 3050, 1650, 1590 cm⁻¹; ¹H-RMN (d₆-DMSO) 8,7 (d, 1H); 8,3-7,2 (m, 5H); 6,90 (m, 1H); 6,1 (m, 2H); 1,91 (m, 3H).

40 14a) 2-(2-Piridil)-5-aminobenzotiazol

45 Se añade PPA (500 g) a ácido picolínico (24,6 g, 0,2 mol) y 2-amino-4-nitrotiofenóxido de sodio (47 g, 0,2 mol). Se calienta la mezcla a 120-130°C durante 6 horas. Se enfría la mezcla resultante y se añade gota a gota NaOH (pH = 10). Se separa por filtración el producto y se lava con agua. Se recristaliza el 2-(2-piridil)-5-nitrobenzotiazol en isopropil éter/metanol 9/1 y se añade a una disolución de dicloruro de estaño (61,6 g, 0,273 mol) en HCl conc. (50 ml) a 0°C. Se calienta esta mezcla a 95°C durante 120 minutos. Se enfría y se añade gota a gota NaOH (pH = 10). Se extrae la mezcla resultante con cloroformo y se extraen las fases orgánicas combinadas con HCl 0,5 M. Se combinan las fases acuosas ácidas, se basifican con NaOH (pH = 10) y se extraen con acetato de etilo. Se lavan los extractos con agua y se evaporan. Se recristaliza el sólido obtenido en isopropil éter. Rendimiento: 3,6 g; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,45; IR (KBr): 3400, 3325, 3215, 1590, 1430, 1320, 780 cm⁻¹.

Ejemplo 15 (compuesto 15):

N-[2-(4-Metoxifenil)benzotiazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 59%; Anál. elem. $C_{16}H_{15}N_3OS$; teoría C: 64,62 H: 5,08 N: 14,13; hallado C: 64,46 H: 5,10 N: 13,99; IR (KBr): 3435, 3330, 3200, 1640, 1245 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 8,0 (m, 3H); 7,1 (m, 4H); 6,1 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 1,9 (m, 3H).

15a) 2-(4-Metoxifenil)-5-aminobenzotiazol

Se añaden polvo de hierro (45,9 g, 0,822 mol), agua (70 ml) y ácido clorhídrico al 37% (1,6 ml, 0,019 mol) a 2-(4-metoxifenil)-5-nitrobenzotiazol (10,95 g, 0,038 mol) en etanol (300 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante una hora. Se filtra la mezcla resultante y se evapora, y se lleva el residuo a acetato de etilo y se basifica con NaOH (pH = 11). Se filtra la fase orgánica y se lava con agua. Se evapora la disolución resultante y se recristaliza el producto obtenido en isopropil éter. Rendimiento: (61%); Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,60; Anál. elem. $C_{14}H_{12}N_2OS$; teoría C: 65,60 H: 4,72 N: 10,93; hallado C: 65,44 H: 4,87 N: 10,37; IR (KBr): 3440, 3320, 1600, 1465, 1245, 1170 cm^{-1} .

15b) 2-(4-Metoxifenil)-5-nitrobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 45%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,45; IR (KBr): 1600, 1515, 1485, 1255 cm^{-1} .

Ejemplo 16 (compuesto 16):

N-[2-(2,4-Dimetoxifenil)benzotiazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 40%; Anál. elem. $C_{17}H_{17}N_3O_2S$; teoría C: 62,36 H: 5,23 N: 12,83; hallado C: 62,19 H: 5,13 N: 12,71; IR (KBr): 3420, 3310, 1645, 1440, 1280 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 8,2 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 6,9 (m, 4H); 6,1 (m, 2H); 4,0 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 1,9 (m, 3H).

16a) 2-(2,4-Dimetoxifenil)-5-aminobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 15a. Rendimiento: 44%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,67; Anál. elem. $C_{15}H_{15}N_2O_2S$; teoría C: 62,70 H: 5,26 N: 9,75; hallado C: 62,87 H: 4,79 N: 9,16; IR (KBr): 3440, 3285, 3190, 1605, 1500, 1285, 1025 cm^{-1} .

16b) 2-(2,4-Dimetoxifenil)-5-nitrobenzotiazol:

Preparado de manera similar al descrito en el ejemplo 9b. Rendimiento: 54%; Rf (tolueno/acetato de etilo 6/4): 0,77; IR (KBr): 3435, 2935, 1605, 1510, 1285, 816 cm^{-1} .

Ejemplo 17 (compuesto 17):

N-[2-(3-Metoxifenil)benzotiazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 19%; Anál. elem. $C_{16}H_{15}N_3OS$; teoría C: 64,62 H: 5,08 N: 14,13; hallado C: 64,49 H: 5,62 N: 12,80; IR (KBr): 3310, 3065, 1594, 1435, 1270 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 7,9 (m, 1H); 7,3 (m, 6H); 6,1 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 1,9 (m, 3H).

17a) 2-(3-Metoxifenil)-5-aminobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 15a. Rendimiento: 70%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,70; IR (KBr): 3430, 3315, 3205, 1600, 1270, 820 cm^{-1} .

17b) 2-(3-Metoxi-fenil)-5-nitrobenzotiazol

Preparado de manera similar al descrito en el ejemplo 9b. Rendimiento: 22%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,57; IR (KBr): 1673, 1515, 1340, 740 cm^{-1} .

Ejemplo 18 (compuesto 18):

N-[2-(2-Metilfenil)benzotiazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 33%; Anál. elem. $C_{16}H_{15}N_3S$; teoría C: 68,30 H: 5,37 N: 14,93; hallado C: 68,20 H: 5,32 N: 1,74; IR (KBr): 3310, 3065, 1594, 1435, 1270 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 7,9 (m, 2H); 7,5 (m, 4H); 6,9 (m, 1H); 2,6 (s, 3H); 1,9 (m, 3H).

18a) Clorhidrato de 2-(2-metilfenil)-5-aminobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 15a. Rendimiento: 65%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,72; IR (KBr):

2860, 2610, 1530, 1450, 755 cm^{-1} .

18b) 2-(2-Metilfenil)-5-nitrobenzotiazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 48%; Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,67; IR (KBr): 1678, 1515, 1340 cm^{-1} .

5 Ejemplo 29 (compuesto 29):

N-(2-Fenilbenzoxazol-5-il)acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 29%; Anál. elem. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$; teoría C: 71,70 H: 5,21 N: 16,72; hallado C: 71,48 H: 4,64 N: 16,71; IR (KBr): 3360, 3140, 1655, 1180, 700 cm^{-1} ; ^1H -RMN (d_6 -DMSO) 8-8,2 (m, 2H); 7,4-7,8 (m, 5H); 6,9 (dd, 1H); 5,9-6,3 (s ancho, 2H); 1,8 (m, 3H).

10 29a) 2-Fenil-5-aminobenzoxazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 4b. Rendimiento: 83%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,52; p.f.: 155,3-156,7°C. Anál. elem. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$; teoría C: 74,27 H: 4,79 N: 13,32; hallado C: 73,48 H: 4,85 N: 13,12; IR (KBr): 3435, 3320, 1545, 1480, 1180, 695 cm^{-1} .

29b) 2-Fenil-5-nitrobenzoxazol

15 Preparado a partir de 2-amino-4-nitrofenol y ácido benzoico, de una manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 85%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,92; Anál. elem. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$; teoría C: 65,00 H: 3,35 N: 11,66; hallado C: 64,54 H: 3,35 N: 11,85; IR (KBr): 1615, 1530, 1345 cm^{-1} .

Ejemplo 30 (compuesto 30):

N-[2-(4-Clorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina

20 Preparado de manera similar al del ejemplo 28. Rendimiento: 29%; Rf (butanol/ácido acético/agua 5/2/2): 0,58; Anál. elem. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$; teoría C: 62,77 H: 4,25 N: 14,77; hallado C: 63,05 H: 4,23 N: 14,70; p.f.: 183,6-185,1°C. IR (KBr): 3455, 3295, 3145, 1645, 1400, 835 cm^{-1} ; ^1H -RMN (d_6 -DMSO) 8,1 (m, 2H); 7,6 (m, 3H); 7,1 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 1,9 (s ancho, 3H).

30a) 2-(4-Clorofenil)-5-aminobenzoxazol

25 Preparado de manera similar al del ejemplo 1a. Rendimiento: 44%; IR (KBr): 3430, 3340, 1625, 1595, 1475, 830 cm^{-1} .

30b) 2-(4-Clorofenil)-5-nitrobenzoxazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 9b. Rendimiento: 28%; Rf (tolueno/cloroformo 7/3): 0,58; IR (KBr): 3095, 1605, 1525, 1335, 820 cm^{-1} .

30 Ejemplo 31 (compuesto 31):

N-[2-(3-Trifluorometilfenil)benzoxazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 28. Rendimiento: 56%; Anál. elem. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$; teoría C: 60,19 H: 3,79 N: 13,16; hallado C: 60,44 H: 4,22 N: 13,05; p.f.: 157,9-159,2°C. IR (KBr): 3330, 3105, 1660, 1615, 1280, 1175 cm^{-1} ; ^1H -RMN (d_6 -DMSO) 8,4 (m, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,1 (m, 2H); 6,1 (m, 2H); 1,9 (m, 3H).

35 31a) 2-(3-Trifluorometilfenil)-5-aminobenzoxazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 4a. Rendimiento: 80%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,59; IR (KBr): 3435, 3335, 1620, 1340, 1120 cm^{-1} .

31b) 2-(3-Trifluorometilfenil)-5-nitrobenzoxazol

40 Se someten a reflujo cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo (9,03 g, 0,043 mol) y 2-hidroxi-5-nitroanilina (6,58 g, 0,041 mol) en tolueno (200 ml) durante 48 horas. Se añade POCl_3 (20 ml), se somete a reflujo la mezcla durante 2 horas más y se concentra, y se recristaliza el sólido en NaOH (pH = 10). Se separa por filtración el producto y se recristaliza en agua y finalmente en isopropil éter. Rendimiento: 10,3 g (78%); Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,58; IR (KBr): 3085, 1620, 1531, 1425, 1340 cm^{-1} .

Ejemplo 32 (compuesto 32):

45 N-[2-(4-Trifluorometilfenil)benzoxazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 28. Rendimiento: 56%; $C_{16}H_{12}F_3N_3O$; IR (KBr): 3455, 3100, 1645, 1610, 1465, 1325, 1115 cm^{-1} .

32a) 2-(4-Trifluorometilfenil)-5-aminobenzoxazol

5 Preparado de manera similar al del ejemplo 4a. Rendimiento: 71%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,50; IR (KBr): 3440, 3355, 1620, 1330, 1105 cm^{-1} .

32b) 2-(4-Trifluorometilfenil)-5-nitrobenzoxazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 31b. Rendimiento: 57%; Rf (hexano/acetato de etilo 8/2): 0,66; IR (KBr): 3105, 1610, 1530, 1345, 1115 cm^{-1} .

Ejemplo 33 (compuesto 33):

10 N-[2-(2-Fluorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 28. Rendimiento: 65%; $C_{15}H_{12}FN_3O$; IR (KBr): 3340, 3110, 1655, 1605, 1460, 1395 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 8,4 (m, 2H); 7,8 (m, 3H); 7,1 (m, 2H); 6,1 (m, 2H); 1,9 (m, 3H).

33a) 2-(2-Fluorofenil)-5-aminobenzoxazol

15 Preparado de manera similar al del ejemplo 4a. Rendimiento: 76%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,61; IR (KBr): 3430, 3325, 1585, 1480, 1445 cm^{-1} .

33b) 2-(2-Fluorofenil)-5-nitrobenzoxazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 31b. Rendimiento: 33%; Rf (hexano/acetato de etilo 8/2): 0,48; IR (KBr): 3095, 1615, 1525, 1485, 1340 cm^{-1} .

Ejemplo 34 (compuesto 34):

20 N-[2-(3,4-Diclorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina

Preparado de manera similar al del ejemplo 28. Rendimiento: 75%; Anál. elem. $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O$; teoría C: 56,27 H: 3,46; N: 13,12; hallado C: 56,01 H: 3,58 N: 13,22; IR (KBr): 3449, 3084, 1644, 1460 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 8,3 (d, 2H); 8,1 (dd, 1H); 7,5-7,9 (m, 9H); 7,1 (m, 1H); 6,9 (m, 1H); 1,9 (m, 3H).

34a) 2-(3,4-Diclorofenil)-5-aminobenzoxazol

25 Preparado de manera similar al del ejemplo 1a. Rendimiento: 55%; Rf (tolueno/acetato de etilo 7/3): 0,37; Anál. elem. $C_{13}H_8Cl_2N_2O$; teoría C: 55,94 H: 2,89 N: 10,04; hallado C: 55,55 H: 3,08 N: 9,82; IR (KBr): 3400, 3324, 3211, 1626, 1457 cm^{-1} .

34b) 2-(3,4-Diclorofenil)-5-nitrobenzoxazol

30 Se añade cloruro de 3,4-diclorobenzoílo (4,6 g, 0,022 mol) a 2-amino-4-nitrofenol (3,4 g, 0,022 mol) en tolueno (250 ml) y se somete a reflujo la mezcla durante 24 horas. Se añade ácido para-toluenosulfónico (1,0 g), se somete a reflujo la mezcla durante 24 horas y se enfría, y se separa por filtración el producto. Se recrystaliza en isopropil éter. Rendimiento: 6,8 g; IR (KBr): 3100, 1531, 1350 cm^{-1} .

Ejemplo 40 (compuesto 40):

N-[2-(Pirrol-2-il)benzotiazol-5-il]acetamidina

35 Preparado de manera similar al del ejemplo 1. Rendimiento: 28%; Anál. elem. $C_{13}H_{12}N_4S$; teoría C: 60,91 H: 4,72 N: 21,85; hallado C: 61,20 H: 5,41 N: 20,07; IR (KBr): 3455, 3165, 1655, 1570, 1485 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 11,5 (s ancho, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,2-6,6 (m, 4H); 6,3-5,8 (m, 3H), 1,8 (m, 3H).

40a) 2-(2-Pirrolil)-5-aminobenzotiazol

40 Preparado de manera similar al del ejemplo 4a. Rendimiento: 30%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,44; IR (KBr): 3455, 3360, 3125, 1570, 1460 cm^{-1} .

40b) 2-(2-Pirrolil)-5-nitrobenzotiazol

Preparado a partir de 2-amino-4-nitrotiofenóxido de sodio (15 g, 0,078 mol) y pirrol-2-ilcarboxaldehído (5,23 g, 0,055 mol) de una manera similar al del ejemplo 24b. Rendimiento: 3,9 g (29%); Rf (éter de petróleo/acetato de etilo 8/2): 0,54; IR (KBr): 1595, 1510, 1480, 1335 cm^{-1} .

45 Ejemplo 41 (compuesto 41):

N-[2-Fenilbenzotiazol-5-il]ciclopropilcarboxamidina

- Preparado a partir de 2-fenil-5-aminobenzotiazol (ejemplo 9a) y ciclopropilcarboximidato de metilo (Patai, The Chemistry of Functional Groups; The Chemistry of Cyano group; págs. 264-266, Zvi Rappoport, Wiley & Sons, 1970) de una manera similar a la descrita en el ejemplo 9. Rendimiento: 57%; Anál. elem. $C_{17}H_{15}N_3O$; teoría C: 73,63 H: 5,45 N: 15,15; hallado C: 72,06 H: 5,29 N: 14,69; IR (KBr): 3401, 1646, 1604, 1469 cm^{-1} .

Ejemplo 42 (compuesto 42):

N-(2-Fenilbenzoxazol-6-il)acetamidina

- Preparado de manera similar al del ejemplo 9. Rendimiento: 41%; Anál. elem. $C_{15}H_{13}N_3O$; teoría C: 71,70 H: 5,21 N: 16,72; hallado C: 71,06 H: 4,91 N: 16,62; IR (KBr): 3360, 3105, 1655, 1606 cm^{-1} ; 1H -RMN (d_6 -DMSO) 8-8,2 (m, 2H); 7,4-7,8 (m, 5H); 6,9 (dd, 1H); 5,9-6,3 (s ancho, 2H); 1,8 (s ancho, 3H).

42a) 2-Fenil-6-aminobenzoxazol

Preparado de manera similar al del ejemplo 4a. Rendimiento: 74%; Rf (cloroformo/metanol 9/1): 0,64; p.f.: 212-214°C. IR (KBr): 3400, 3305, 3205, 1630 cm^{-1}

42b) 2-Fenil-6-nitrobenzoxazol

- 15 Se añade PPA (160 g) a ácido benzoico (14,26 g, 0,117 mol) y 2-amino-5-nitrofenol (20 g, 0,117 mol). Se calienta la mezcla a 115-120°C durante 30 minutos y se enfría, y se añade gota a gota agua (200 ml), seguido por la adición de NaOH al 32% (pH = 10). Se separa por filtración el producto, se lava con agua y se separa por filtración. Se recristaliza en isopropil éter. Rendimiento: 25 g (90%); Anál. elem. $C_{13}H_8N_2O_3$; teoría C: 65,00 H: 3,35 N: 11,66; hallado C: 64,56 H: 3,22 N: 11,43; IR (KBr): 1551, 1515, 1340 cm^{-1} .

20 Tabla 2

Características fisicoquímicas de compuestos representativos de fórmula (1)				
Compuesto	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rf (CCF)
1	$C_{15}H_{13}N_3S$	267,35	161,0-162,1	0,54 ^(a)
2	$C_{15}H_{13}N_3S.C_4H_4O_4$	383,41	202,5-203,2	0,54 ^(a)
3	$C_{15}H_{12}ClN_3S$	301,79	212,2-213,5	0,49 ^(a)
4	$C_{14}H_{19}N_3S$	261,39	112,6-114,7	0,53 ^(a)
9	$C_{15}H_{13}N_3S$	267,35	177,0-178,0	0,48 ^(a)
10	$C_{16}H_{15}N_3OS$	297,37	163,0-165,0	0,45 ^(a)
11	$C_{16}H_{15}N_3S$	281,38	117,9-120,0	0,47 ^(a)
12	$C_{17}H_{15}N_3S$	293,38	90,8-91,8	0,55 ^(a)
13	$C_{16}H_{16}N_4O_3S_2.HCl$	412,91	244,0-248,0	0,40 ^(a)
14	$C_{14}H_{12}N_4S$	268,34	187,2-188,9	0,29 ^(a)
15	$C_{16}H_{15}N_3OS$	297,37	203,0-204,7	0,47 ^(a)
16	$C_{17}H_{17}N_3O_2S$	327,40	156,4-158,3	0,50 ^(a)
17	$C_{16}H_{15}N_3OS$	297,37	141,6-145,6	0,54 ^(a)

18	$C_{16}H_{15}N_3S$	281,38	188,4-189,8	0,50 ^(a)
29	$C_{15}H_{13}N_3O$	251,28	171,2-173,4 ^o	0,35 ^(a)
30	$C_{15}H_{12}ClN_3O$	285,73	183,6-185,1	0,58 ^(b)
31	$C_{16}H_{12}F_3N_3O$	319,29	157,9-159,2	0,64 ^(a)
32	$C_{16}H_{12}F_3N_3O$	319,29	179,2-181,0	0,59 ^(b)
33	$C_{15}H_{12}FN_3O$	269,27	157,9-159,2	0,64 ^(c)
34	$C_{15}H_{12}Cl_2N_3O$	320,17	182,0-184,0	0,73 ^(c)
40	$C_{13}H_{12}N_4S$	256,33	166,7-169,1	0,31 ^(a)
41	$C_{17}H_{15}N_3O$	277,32	137,4-138,9	0,63 ^(b)
42	$C_{15}H_{13}N_3O$	251,28	176,3-177,8	0,44 ^(a)

(a) Eluyente: $CHCl_3/MeOH/NH_3/H_2O$ 85/25/1/2; (b) Eluyente: n-butanol/AcOH/ H_2O 5/2/2; (c) Eluyente: $CHCl_3/MeOH/NH_3$ 73/25/2; d) Eluyente: $CHCl_3/MeOH/NH_3$ 4/4/2.

Otros ejemplos representativos de compuestos de fórmula (I) se enumeran a continuación:

- N-[2-(3-metilfenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- 5 N-[2-(4-metilfenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(2-fluorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(3-fluorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(4-fluorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(2-clorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- 10 N-[2-(3-clorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(4-clorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(3,4-diclorofenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(4-trifluorometilfenil)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)benzotiazol-5-il]acetamidina;
- 15 N-(2-furan-2-ilbenzotiazol-5-il)acetamidina;
- N-(2-furan-3-ilbenzotiazol-5-il)acetamidina;
- N-(2-feniletilbenzotiazol-5-il)acetamidina;
- N-(2-pentilbenzotiazol-5-il)acetamidina;
- N-[2-(4-fluorofenil)benzotiazol-6-il]acetamidina;
- 20 N-[2-(3-fluorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(4-fluorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(2,4-difluorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(3,4-difluorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
- N-[2-(2-clorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;

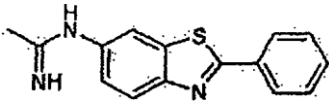
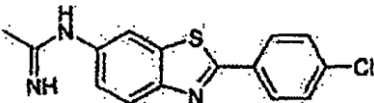
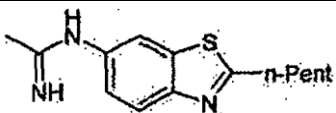
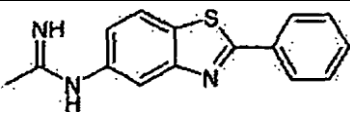
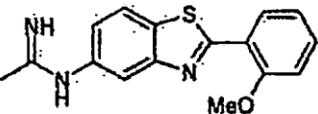
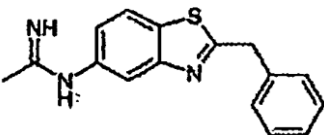
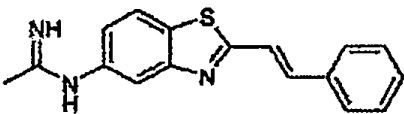
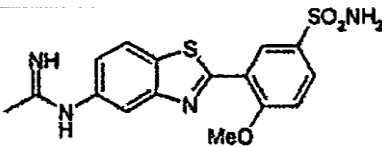
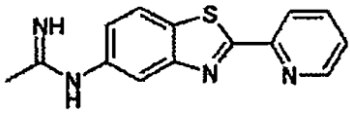
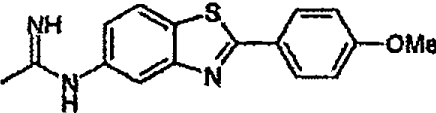
- N-[2-(3-clorofenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-[2-(2-metoxifenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-[2-(3-metoxifenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-[2-(4-metoxifenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 5 N-[2-(2,4-dimetoxifenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-[2-(2-metilfenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-[2-(3-metilfenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-[2-(4-metilfenil)benzoxazol-5-il]acetamidina;
 N-(2-bencilbenzoxazol-5-il)acetamidina;
 10 N-(2-estirilbenzoxazol-5-il)acetamidina;
 N-(2-feniletilbenzoxazol-5-il)acetamidina;
 N-[2-(2-fluorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(3-fluorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(4-fluorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 15 N-[2-(2-clorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(3-clorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(4-clorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(3,4-diclorofenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(3-trifluorometilfenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 20 N-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(2-metoxifenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(3-metoxifenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(4-metoxifenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(2,4-dimetoxifenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 25 N-[2-(2-metilfenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(3-metilfenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;
 N-[2-(4-metilfenil)benzoxazol-6-il]acetamidina;

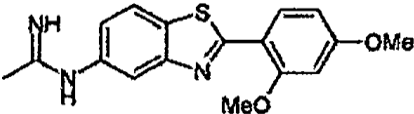
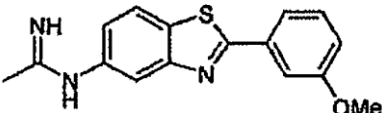
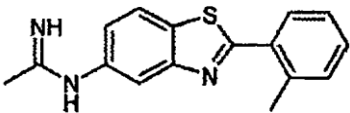
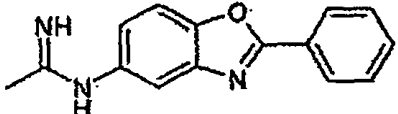
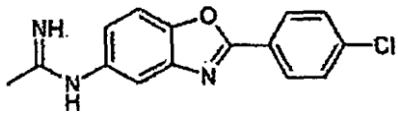
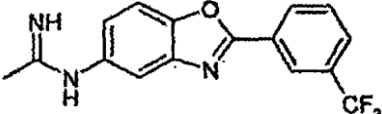
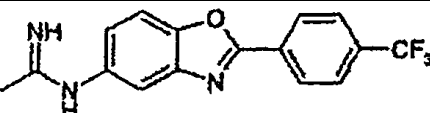
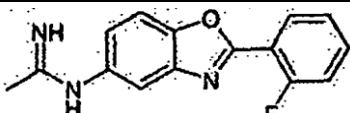
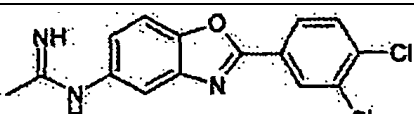
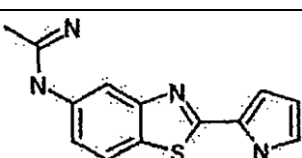
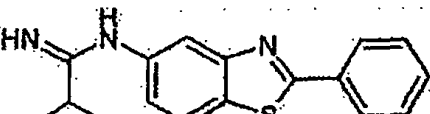
ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

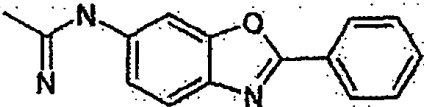
- a) Se estudió *in vitro* la actividad inhibidora sobre la formación de NO medido como NO₂⁻ (nitrito) y PGE₂ en medios
 30 de cultivo de condrocitos articulares de conejo estimulados con la citocina IL-1β (1 ng/ml) durante 48 horas. Para la
 preparación de los condrocitos, se siguió el método descrito por Berenbaum *et al.* [FEBS Letters 340; 51-55 (1994)].
 Resumiendo, se molieron finamente fragmentos de cartilago extraídos de manera aséptica de las cabezas
 35 articulares de hombro, cadera y rodilla de conejo y se digirieron a 37°C en disoluciones de hialuronidasa, tripsina y
 colagenasa, proporcionando, tras la filtración a través de gasa estéril y centrifugación a 600 x g y dilución adecuada
 con 10% de DMEM-FCS al 10%, una concentración por pocillo de aproximadamente 1 x 10⁵ células. Se mantuvieron
 las células en estas condiciones hasta confluencia (aproximadamente 15 días), reemplazándose el medio cada 3
 días. En este momento, se añadieron los productos de prueba disueltos en el medio a cada muestra y, tras 20
 minutos, se añadieron 350 µl de IL-1β, proporcionando una concentración final de 1 ng/ml. La estimulación duró 48
 40 horas a 37°C (incubación en aire/7% de CO₂). Se realizó posteriormente un ensayo de nitrito en el sobrenadante
 celular, tal como se describió por Green *et al.* [Anal. Biochem. 126, 131-138 (1982)], y de PGE₂ mediante el ensayo
 de RIA. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3, en la que se proporciona, para varios de los compuestos
 que son el objeto de la invención y que ya se ilustraron en la tabla 1, la CI₅₀, es decir la concentración (micromolar)
 de antagonista que puede inhibir la formación de nitritos y PGE₂ en un 50% con relación al grupo control, es decir

con relación a las células estimuladas con IL-1 β pero sin la adición de antagonistas.

Tabla 3: Actividad *in vitro* sobre condrocitos articulares de conejo estimulados con IL-1 β

Compuesto	Estructura	% de inhibición CI ₅₀ (x10 ⁻⁶ M)	
		NO	PGE ₂
1		6,5	2,4
3		IN (tox 30)	1,9
4		6,9	6,6
9		18,0	4,2
10		IN (tox 100)	5,9
11		15,0	7,4
12		88,9	1,3
13		IN	16,2
14		IN	42,5
15		IN (tox 30)	7,4

16		IN (tox 30)	IN
17		IN (tox 30)	1,3
18		6,2	1,2
29		28,6	3,2
30		IN (tox 30)	0,3
31		11,2	2,9
32		8,1	0,6
33		47,0	13,8
34		4,3	0,4
40		IN	8,4
41		IN	4,0

42		42,9	5,1
L-NAME	-	71,0	IN
CELECOXIB	-	IN	0,02

Nota: IN = <25% de actividad inhibidora a 30×10^{-6} M

Tox = toxicidad celular

A partir de los datos proporcionados en la tabla 3, puede deducirse que algunos de los compuestos de prueba que son objeto de la invención muestran un efecto inhibidor potente, a nivel micromolar, sobre la producción de NO.

- 5 Los compuestos más activos son los derivados de benzotiazol, compuestos 1, 4 y 18, y el derivado de benzoxazol 34, teniendo todos una actividad de entre 3 y 8 micromolar.

- 10 Generalmente, una sustitución con halógeno en el grupo fenilo aumenta la actividad: véase por ejemplo el compuesto 34 (derivado de 3,4-dicloro con respecto al compuesto análogo no sustituido, compuesto 29), por tanto existe a menudo un aumento correspondiente en la citotoxicidad que impide la evaluación objetiva de la actividad de estos compuestos. También debe observarse que el compuesto de referencia inhibidor de NO-sintasa, L-NAME, muestra una actividad que es aproximadamente 10 veces menos potente que la de los mejores compuestos que son el objeto de la invención en este modelo experimental (Cl_{50} 71 micromolar).

- 15 Algunos de los compuestos que son el objeto de la invención también inhiben la producción inducida por IL-1 β de prostaglandinas (PGE₂) a concentraciones submicromolares. Por tanto, los compuestos de benzoxazol 30 y 34 inhiben la formación de PGE₂ a concentraciones (Cl_{50}) de entre 0,3 y 0,8 micromolar.

La actividad inhibidora sobre la producción de PGE₂ mediante muchos de los compuestos que son el objeto de la invención es probablemente al menos en parte debido a su capacidad para inhibir la producción de NO.

De hecho, se ha descrito que NO potencia la producción inducida por citocina de PGE₂ en una variedad de sistemas celulares [véase por ejemplo Watkins *et al.*; Br. J. Pharmacol. 121 (1997), 1482-1488].

- 20 Este efecto parece deberse a la amplificación de la expresión de COX-2 (Tetsuka *et al.*; J. Clin. Invest. 97 (1996), 2051-2056). Para los compuestos que son el objeto de la invención que muestran poca actividad como inhibidores de la producción de NO aunque inhiben la producción de PGE₂ a nivel micromolar, por ejemplo los derivados de benzotiazol 12, la actividad inhibidora sobre la producción de PGE₂ está asociada probablemente con una acción directa sobre la enzima ciclooxigenasa inducible.

- 25 Se encontró que el antagonista selectivo de la ciclooxigenasa inducible (COX-2), celecoxib, elegido como compuesto comparativo, era aproximadamente diez veces más potente en la inhibición de la producción de PGE₂ que los compuestos más activos que son el objeto de la invención, mientras que fue completamente inactivo con respecto a la inhibición de la producción de NO.

- 30 Algunos de los compuestos que son el objeto de la invención también demostraron la inhibición de la expresión (ARNm) de IL-6 en células de condrosarcoma humano aisladas (SW 1353) estimuladas con IL-1 β . En la práctica, el ARN extraído a partir de las células se retrotranscribió a ADNc por medio de un ciclador térmico (BioRad – “iCycler”) y se amplificó posteriormente mediante la técnica de PCR en tiempo real usando una sonda y un cebador específicos para IL-6, de la empresa Applied Biosystem, y el ciclador térmico 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystem).

- 35 Usando esta técnica, por ejemplo, se encontró que los compuestos 9, 18 y 29 inhibían la expresión de IL-6 en células SW 1353 estimuladas durante 6 horas con IL-1 β con una Cl_{50} de entre 1,5 y 6 micromolar. La capacidad de IL-6 para inhibir la expresión del ARN mensajero puede considerarse como grande, puesto que el aumento en la expresión de esta citocina está asociado con la fisiopatología de diversas enfermedades humanas, por ejemplo enfermedad de Crohn, tal como se describió anteriormente.

- 40 Algunos de los compuestos que son el objeto de la invención, que mostraron la actividad más fuerte en las pruebas *in vitro* descritas anteriormente en el presente documento, se evaluaron “*in vivo*” en ratas en modelos experimentales de inflamación e hiperalgesia inducida por Zymosan. Este es un agente flogogénico, que consiste en un complejo de proteína-glicósido, extraído de las paredes celulares de levadura cruda, que puede inducir una rápida desgranulación de neutrófilos, un aumento en la producción de TNF- α , interleucina-1 (IL-1), IL-6 y estimulación de la generación de NO mediante monocitos y macrófagos (Zymosan:Merck Index XIII ed. n.º 10250, pág. 1818).

Los experimentos consistían en una inyección intradérmica subplantar en el animal de 4 mg de Zymosan suspendido en 100 μ l de solución fisiológica estéril, mientras que los compuestos de prueba se administraron por vía oral 30 minutos antes de la inyección del agente flogogénico.

- 5 Se realizó la medición de la inflamación de la pata en la que se aplicó la inyección y de los efectos hiperalgésicos posteriores 2, 4 y 6 horas tras la administración de Zymosan. Se evaluó el edema como el aumento en volumen de la pata en la que se aplicó la inyección dentro del periodo de 0-6 horas, con relación al valor inicial del volumen de la pata, es decir antes de la inyección de Zymosan (valor basal).

- 10 Se registraron las mediciones de la variación del volumen de la pata usando un hidropletismómetro (mod. 7150, Basile, Italia), que consiste en dos cubetas de plástico que contienen un líquido tensioactivo, usándose la más grande para la inmersión de la pata, conectada con la más pequeña que contiene un transductor que puede registrar desplazamientos pequeños de volumen del líquido usado para la medición. La pata se sumerge en las cubetas hasta la articulación tibiotarsiana. El volumen de líquido desplazado por la pata indica la magnitud de la inflamación.

- 15 Para cada compuesto de prueba, se usaron al menos tres dosis (generalmente 10, 20 y 40 mg/kg) con al menos cinco animales por grupo x dosis, para poder calcular una DE_{30} , es decir la dosis en mg/kg que puede reducir en un 30% el aumento de volumen inducido por Zymosan, con relación al grupo de animales control, es decir animales a los que se les inyectó sólo el agente flogogénico y tratados por vía oral con agua destilada.

Se evaluó la hiperalgesia inducida mediante la administración intradérmica de Zymosan en estos animales y al mismo tiempo descrita anteriormente para la evaluación del edema, usando el método de Randall-Selitto [Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)].

- 20 En la práctica, se usó un analgesímetro (Basile, Italia), que consiste en aplicar a la pata inflamada un peso en forma de un cono con punta redondeada, sobre el cual se aumenta gradualmente la fuerza aplicada. Cuando el animal hace ruido tras el estímulo de dolor, el operador bloquea el punzón y registra la fuerza, expresada en gramos, que se aplicó a la pata (el valor de punto de corte es de 500 gramos). La diferencia en el umbral de dolor mecánico entre el valor basal (de manera general aproximadamente de 230-250 gramos) y el registrado en los tiempos indicados tras la inyección del agente flogogénico, generalmente 130-140 g para los animales control 6 horas tras la inyección del agente flogogénico, se define como hiperalgesia mecánica. En este caso además, se calculó una DE_{30} , es decir la dosis en mg/kg que puede aumentar el umbral de dolor en un 30% (hiperalgesia mecánica) en los animales tratados con los compuestos de prueba con relación al grupo de animales control.

- 30 Los resultados así obtenidos se proporcionan en la tabla 4, que presenta los valores de DE_{30} para la actividad antiinflamatoria y antihiperalgésica para varios compuestos que son el objeto de la invención, en comparación con los obtenidos con celecoxib y L-NAME.

Tabla 4: Actividad antiinflamatoria y analgésica (medida en el intervalo de 0-6 horas) en pata de rata en la que se inyectó Zymosan. (DE_{30} mg/kg v.o.)

Compuestos	Actividad antiinflamatoria (edema)	Actividad analgésica (antihiperalgesia mecánica)	Media (edema + analgesia)
1	12,6	6,7	9,7
9	33,9	31,3	32,6
Celecoxib	79,4	69,2	74,3
L-NAME	IN	IN	IN

Nota: el compuesto L-NAME estuvo completamente inactivo hasta la dosis máxima administrada (50 mg/kg).

- 35 Como puede deducirse a partir de los datos proporcionados en la tabla 4, muchos de los compuestos que son el objeto de la invención, por ejemplo los derivados de benzotiazol, compuestos 1 y 9, muestran una acción antiinflamatoria y antihiperalgésica potente incluso cuando se administran por vía oral, indicando que tienen por tanto buena biodisponibilidad. En promedio, usando los compuestos ilustrados, y considerando en global tanto la actividad tanto antiedematosa como la actividad analgésica, se obtiene una actividad aproximadamente de 2 a 7 veces más alta que la del antagonista de COX-2 selectivo celecoxib.

El antagonista de NO-sintasa L-NAME estuvo inactivo hasta la dosis máxima sometida a prueba (50 mg/kg) puesto que, además de tener una actividad intrínseca que es generalmente inferior a la de los compuestos que son el objeto de la invención, probablemente también puede absorberse difícilmente por la vía oral.

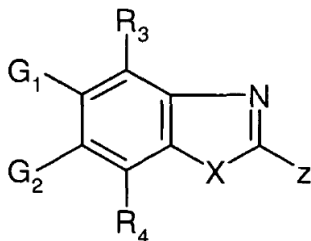
En conclusión, por medio de la acción combinada de inhibición de la producción de NO e, indirectamente, la de la prostaglandina PGE₂, junto con la acción de inhibir la expresión de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, muchos de los compuestos que son el objeto de la invención muestran un efecto antiinflamatorio y analgésico que es superior tanto al de celecoxib, es decir un antagonista potente y selectivo de ciclooxigenasa inducible (COX-2), como al de L-NAME, un antagonista de NO-sintasa.

5

REIVINDICACIONES

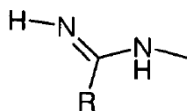
1. Compuestos representados por la fórmula general (I) indicada a continuación y en la que:

Fórmula (I):



- 5 - uno de G₁ y G₂ es el sustituyente amidina de fórmula Q y el otro de G₁ o G₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄; el sustituyente amidina de fórmula Q está representado por la estructura facilitada a continuación, en la que R es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo:

sustituyente amidina de fórmula Q:



- 10 - X es un átomo de azufre (-S-) o un átomo de oxígeno (-O-);
- R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alquenilo C₁-C₄;
- Z es un grupo arilo o heteroarilo, o una cadena de alquilo o alquenilo C₁-C₆ lineal o ramificada, o un grupo alquilarilo C₁-C₄ o un grupo alquilheteroarilo C₁-C₄ en el que el grupo arilo es un fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxamido, carbonilo, tio, metiltio, metanosulfonilo, metanosulfinilo, sulfonamido, trifluorometoxilo, alcoxilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆, y el grupo heteroarilo es un anillo aromático heterocíclico de 5 ó 6 átomos que contiene uno o más heteroátomos, que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, carbonilo, tio, metiltio, metanosulfonilo, metanosulfinilo, trifluorometoxilo, alcoxilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆;
- el grupo alquilarilo C₁-C₄ es una cadena hidrocarbonada C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada sustituida con un grupo arilo; cuando la cadena C₁-C₄ es insaturada, está destinada a contener sólo un doble enlace sustituido o no sustituido; los sustituyentes para el grupo arilo se seleccionan independientemente de los grupos definidos anteriormente como sustituyentes para el grupo arilo;
- 25 el grupo alquilheteroarilo C₁-C₄ es una cadena hidrocarbonada C₁-C₄ lineal o ramificada, saturada o insaturada sustituida con un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; cuando la cadena C₁-C₄ es insaturada, está destinada a contener sólo un doble enlace sustituido o no sustituido;
- el término "heteroarilo" significa cualquiera de los núcleos heterocíclicos definidos anteriormente;
- estando posiblemente los compuestos de fórmula (I) o bien en forma de base libre o bien como sales farmacéuticamente aceptables.
- 30

2. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula general (I), en la que X es un átomo de azufre, G₁ y G₂ se seleccionan independientemente de H (hidrógeno) y el sustituyente amidina de fórmula Q en la que R es un metilo, R₃ y R₄ son ambos hidrógeno, Z es un grupo arilo o heteroarilo, una cadena de alquilo o alquenilo C₃-C₆ lineal o ramificada, un grupo alquilarilo o alquilarilo C₁-C₄, o un grupo alquilheteroarilo C₁-C₄ tal como se definió en la reivindicación 1.
- 35

3. Compuestos según la reivindicación 2, en los que X, en lugar de ser un átomo de azufre, es un átomo de oxígeno.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de sales farmacéuticamente aceptables, elegidas de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, maleato, citrato, fumarato y succinato.

- 40 5. Uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos, para la preparación de una especialidad farmacéutica para tratar estados patológicos asociados con fenómenos inflamatorios o autoinmunitarios.

6. Uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de una especialidad farmacéutica para inhibir la producción de óxido nítrico (NO) y de interleucina-6 (IL-6).

7. Preparación farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos uno de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento terapéutico de estados patológicos asociados con fenómenos inflamatorios y autoinmunitarios.

9. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento terapéutico para controlar y prevenir enfermedades articulares degenerativas.

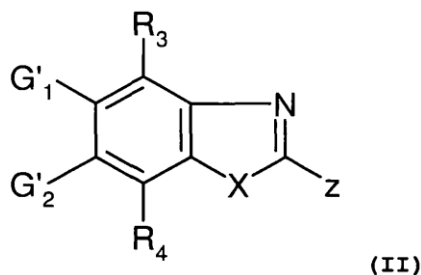
10. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento terapéutico de artritis reumatoide u osteoartritis.

11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso como analgésico en el tratamiento terapéutico de dolor de origen articular o neuropático.

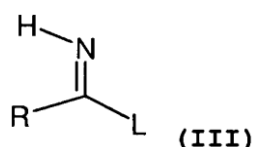
12. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal.

13. Preparación farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende componentes no activos farmacéuticamente aceptables elegidos del grupo que consiste en vehículos, aglutinantes, aromatizantes, edulcorantes, disgregantes, agentes conservantes, humectantes y mezclas de los mismos, o componentes para facilitar la absorción rectal, transdérmica o transmucosa o que permiten la liberación controlada del principio activo en el tiempo, y también componentes adecuados para uso parenteral, por ejemplo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica e intraarticular, en cuyos casos se usan preferiblemente los compuestos salificados tal como se definieron en las reivindicaciones 1 y 4.

14. Proceso para preparar un derivado de fórmula general (I) en la que X, G₁, G₂, R₃ y R₄ tienen el significado facilitado en la reivindicación 1, que comprende las operaciones de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que X, Z, R₃ y R₄ se definen como para los compuestos de fórmula (I), mientras que G₁ y G₂ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y el grupo amina (-NH₂), siempre que, por cada compuesto de fórmula (II), sólo uno de los dos sustituyentes G₁ o G₂ sea un grupo amina (-NH₂), con un compuesto de fórmula (III)



en la que R es tal como se definió anteriormente en la reivindicación 1 para el sustituyente amidino de fórmula Q y L es un grupo saliente, en un disolvente adecuado a temperaturas de entre 0°C y 50°C;

opcionalmente, completándose posiblemente la conversión de un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) mediante la eliminación de cualquier grupo protector presente;

recuperándose finalmente los compuestos de fórmula (I) de la masa de reacción, purificándose mediante métodos convencionales y aislándose en forma no modificada o en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

15. Proceso según la reivindicación 14, en el que el grupo saliente L se selecciona del grupo que consiste en

alcoxilo, alquiltio o ariltio y el disolvente adecuado se selecciona del grupo que consiste en alcohol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano.