

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 918**

51 Int. Cl.:

C07D 277/48 (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 285/12 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01)
C07D 237/22 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 263/28 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2005 E 05707406 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 1716127**

54 Título: **Compuestos de guanidina y su uso como componentes de unión para receptores 5-HT5**

30 Prioridad:

19.02.2004 DE 102004008141

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

16.09.2014

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG
(100.0%)
Mainzer Strasse 81
65189 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

NETZ, ASTRID;
AMBERG, WILHELM;
LANGE, UDO;
OCHSE, MICHAEL;
HUTCHINS, CHARLES W.;
GARCIA-LADONA, FRANCISCO-XAVIER;
WERNET, WOLFGANG y
KLING, ANDREAS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 494 918 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

Compuestos de guanidina y su uso como componentes de unión para receptores 5-HT5

5 La presente invención se refiere a compuestos de guanidina y al uso de compuestos de guanidina como componentes de unión para receptores 5-HT5 para el tratamiento de enfermedades que se modulan mediante una actividad de receptor 5-HT5, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos así como los signos, síntomas y disfunciones relacionados con esto.

10 Al menos siete clases de receptores distintas intervienen en las actividades fisiológicas que se atribuyen a una participación del neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, abreviada 5-HT). Se designan de manera correspondiente a una clasificación internacionalmente reconocida con 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7. La mayoría de estas clases comprenden además otros subtipos de receptor distinguibles. Así pertenecen a la clase 5-HT1 receptores que se clasifican a su vez en al menos cinco subclases y se designan como 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 C, 5-HT1 D y 5-HT1 E (Boess, Martin; *Neuropharmacology* 33:275-317(1994)).

La clase 5-HT5 se describió por primera vez por Plassat *et al.*, *The EMBO Journal* volumen 11 n.º 13, pág. 4779-4786 (1992). Se diferencian receptores 5-HT5A y 5-HT5B (Erlander *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3452-3456 (1993). Existen homologías de secuencia sólo bajas entre 5-HT5 y otros receptores 5-HT y el perfil farmacológico de estos receptores es claramente distinta. Los receptores 5-HT5 pudieron localizarse con ayuda de técnicas de biología molecular en el bulbo olfatorio, en el hipocampo, en el córtex, en los ventrículos cerebrales, en el cuerpo calloso y en el cerebelo. Por medio de procedimientos inmunohistoquímicos se mostró que se expresan receptores 5-HT5 por neuronas en distintas regiones del cerebro (Oliver *et al.* *Brain Res* 2000, 867, 131-142; Pasqualetti *et al.* *Mol Brain Res* 1998, 56, 1-8)). Estos receptores 5-HT5 por un lado pueden modular directa o indirectamente funciones importantes del cerebro, sin embargo por otro lado pueden participar también en mecanismos que están implicados en enfermedades neuropatológicas, neurodegenerativas y neuropsiquiátricas. Los receptores 5HT5 se localizaron también en astrocitos (Carson *et al.*, *GLIA* 17:317-326 (1996). Los astrocitos están en contacto directamente con la membrana basal de capilares del cerebro de la barrera hematoencefálica y una estructura anómala de astrocitos-endotelio va acompañada de una pérdida de la barrera hematoencefálica. La importancia exacta de los astrocitos no está clara, parece que éstos ejercen tareas de transporte y funciones conectivas. Los astrocitos reactivos se observaron en relación con gliosis reactiva en una serie de modificaciones del cerebro patológicas y enfermedades neuropsiquiátricas. Como consecuencia de lesiones del cerebro se modifica la morfología de estos astrocitos. El patrón de expresión de proteínas se modifica y se producen factores de crecimiento. Ciertas investigaciones *in vitro* de astrocitos cultivados mostraron respuestas mediadas por receptores 5-HT5. Por este motivo se supone por un lado que el receptor 5-HT5 participa en procesos de recuperación del cerebro tras alteraciones, sin embargo por otro lado no puede descartarse tampoco que contribuya al origen del daño o incluso a un incremento del daño.

Las enfermedades del SNC afectan actualmente a una gran parte de la población. En particular, debido al aumento de personas mayores aumentan constantemente los números de pacientes. Los estados neuropatológicos tales como isquemia cerebral, apoplejía, epilepsia y crisis en general, esquizofrenia crónica, otras enfermedades psicóticas, depresión, estados de ansiedad, trastornos bipolares, demencia, en particular demencia por Alzheimer, enfermedades desmielinizantes, en particular esclerosis múltiple, y tumores cerebrales conducen a daños del cerebro y a los déficits neuronales asociados con ello. Los tratamientos terapéuticos de los trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos descritos se han dirigido hasta ahora a distintos receptores de membrana con el objetivo de compensar déficits en procesos de neurotransmisión. Si bien pudieron conseguirse acciones neuroprotectoras con distintos compuestos serotoninérgicos en modelos de animal para estados neuropatológicos, tales como isquemia, apoplejía y excitotoxicidad, parcialmente pudieron observarse también acciones favorables sobre trastornos del estado de ánimo, tales como depresión o estados de ansiedad. Pueden nombrarse en este caso por ejemplo agonistas de 5-HT1A tales como buspirona, o el compuesto caracterizado como ligando de receptor 5-HT1A selectivo 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina (8-OH-DPAT). Estos principios activos reducen los déficits neurológicos descritos sin embargo sólo de manera condicionada, actualmente aún no hay una terapia eficaz para estas enfermedades.

Otra enfermedad neuropatológica que afecta a grandes partes de la población es la migraña. La migraña se manifiesta en la mayor parte de casos mediante dolores de cabeza siempre recurrentes, que afectan a aproximadamente 8 millones de personas, es decir un 3-5 % de todos los niños, un 7 % de todos los hombres y un 14 % de todas las mujeres. Aunque se propaga una predisposición genética, parece que el origen es sin embargo complejo (Diener H.C. *et al.*, *Arzneimitteltherapie* 15:387-394 (1997). Dominan dos hipótesis. La teoría vascular conocida desde hace tiempo propone como origen un proceso de dilatación del sistema vascular cerebral interno y externo. La teoría neurogénica se apoya en una distribución de neurotransmisores vasoactivos, particularmente neuropéptidos, tales como sustancia P y neuroquinina, a partir de axones de la vasculatura como consecuencia de una estimulación de determinados tejidos cerebrales de ganglios inervados, lo que debe conducir a reacciones inflamatorias y por consiguiente a dolor.

65

Una terapia causal para el tratamiento de migraña aún no existe actualmente. Momentáneamente se usan dos procedimientos de tratamiento distintos: una primera terapia profiláctica para la prevención contra ataques de migraña recurrentes y una segunda terapia sintomática para la supresión de síntomas agudos en caso de ataques. De manera profiláctica se administran principios activos específicos para la migraña, tales como Sanmigran^R, Nocerton^R, Desernil^R y Vidora^R, sin embargo también principios activos usados habitualmente para otras indicaciones, tales como beta-bloqueadores, principios activos antieméticos tales como Sibelium^R, antidepresivos tales como Laroxyl^R, o principios activos antiepilépticos tales como Depakin^R. En el contexto de la terapia aguda se administran analgésicos, tales como Aspirina^R, paracetamol u Optalidon^R, antiinflamatorios no esteroideo, tales como Cebutid^R, Voltaren^R, Brufen^R, Ponstyl^R, Profenid^R, Apranx^R y Naprosin^R contra el dolor y la inflamación, alcaloides ergóticos, tales como ergotamina, dihidroergotamina, que pueden desencadenar una vasoconstricción, o sustancias de la familia del triptano, tales como sumatriptano, Naramig^R y AscoTop^R con alta afinidad para receptores 5-HT1 D. Estas últimas sustancias actúan como agonistas y bloquean la vasodilatación.

Los principios activos mencionados no son adecuados, sin embargo, de manera óptima para el tratamiento de migraña. Los analgésicos no opioideos tienen con frecuencia efectos secundarios. El mecanismo de acción complejo de los alcaloides ergóticos conduce como consecuencia de la vasoconstricción periférica fuerte a efectos secundarios tales como hipertonia y gangrena. Los compuestos pertenecientes a la familia de triptano igualmente no actúan completamente de manera satisfactoria (Pfaffenrath V. Münch. Med. Wschr. 625-626 (1998).

El uso de ligandos de receptor 5-HT5 generalmente para el tratamiento de migraña y otras enfermedades cerebrovasculares se describe en el documento WO 00/041472, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas en el documento WO 00/041696.

Los compuestos de guanidina no se usaron hasta ahora como ligandos de 5-HT5.

Las guanidinas sustituidas se conocen generalmente como antagonistas de H2, como inhibidores de la H+K+-ATPasa, inhibidores de la secreción de ácido gástrico, y en estas propiedades como agente para el tratamiento del síndrome de PUD (*Peptic Ulcer Disease*, enfermedad de úlceras pépticas). Las tiazol-guanidinas sustituidas más diversas se han descrito generalmente en la bibliografía como compuestos con acción antiviral, bactericida, antimicrobiana y/o antiinflamatoria, como inhibidores de proteasa o antagonistas de vitronectina.

El documento WO-9911637 describe en general N-{4-[anilinoalquil]fenil}-1,3-tiazol-2-il}-N'-bencilguanidinas sustituidas y su uso como inhibidores de proteasa. El documento WO-9850373 describe N-[4-(fenoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidinas N-sustituidas y su uso como bactericidas. En los documentos WO-9605187 y EP-545376 se describe la preparación de 4-(3-aminometilfenil)-2-tiazolilguanidinas sustituidas y su uso como antagonistas del receptor H2. El documento JP-59225172 describe en general 4-feniltiazolguanidinas N-alquilsustituidas como antagonistas del receptor H1 y H2 y su uso como inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Los documentos NL-7700083, US-4089965, DE-2700951, BE-850148 describen 4-fenilo-tiazolguanidinas N-arilo-sustituidas con propiedades antivirales, especialmente como agentes antirrinovirus. El documento EP-3640 describe en general N-[4-(3-aminofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidinas sustituidas y sus propiedades antisecretoras. El documento JP-0817614 describe la preparación de 2-[(diaminometil)amino]-4-pirimidiniltiazolguanidinas con propiedades antagonistas de H2, antiulcerosas y antibacterianas.

En los documentos WO-9518126, JP-09040671, WO-9403450, WO-9303028, EP-355612, US-4814341 se describen 4-furiltiazolguanidinas N-sustituidas con propiedades antibacterianas (especialmente *Helicobacter pylori*) y su uso para el tratamiento de gastritis y síndrome de PUD general (úlceras, síndrome de Zollinger-Ellison, oesofagitis, hemorragias gastrointestinales). Los documentos WO-9429304 y JP-08245621 describen correspondientes 4-tieniltiazolguanidinas con fin de uso similar. Los documentos WO-9216526, EP-417751 describen en general la preparación de tiazolguanidinas N-sustituidas 4-hetaril-sustituidas, especialmente correspondientes derivados de piridilo y tiazolilo, propiedades antagonistas de H2 y su uso como agentes antiulcerosos y antimicrobianos. El documento EP-259085 describe igualmente la preparación de tiazolguanidinas 4-hetaril-sustituidas, especialmente correspondientes derivados de pirrolilo e indolilo, para el tratamiento del síndrome de PUD. Los documentos JP-59225186 y JP-59036674 describen tiazolguanidinas 4-hetaril-sustituidas, especialmente derivados de 2-furilo y 2-piridilo, y sus propiedades antisecretoras.

Los documentos WO-9324485, JP-07188197 describen 4-feniloxazolguanidinas como antagonistas de receptor H2 con propiedades adicionalmente antibacterianas para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

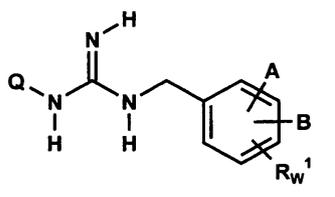
En Journal of Chemical and Engineering Data 1978, 23 (2), 177-8 se describen N-arilo-N'-2-(tiazolil-, naftotiazolil-, benzotiazolil)guanidinas como sustancias con acción antimalaria y/o propiedades analgésicas. En Bioorg.Med.Chem.Lett. 2000 (10), 265-268, se describe N-[2-(2-metoxifenil)etil]-N'-1,3-tiazol-2-il-guanidina en el contexto de modificaciones bioisostéricas de inhibidores de RT de PTT-HIV-1, sin embargo el compuesto no mostró ninguna actividad biológica detectable. Se describen tiazolguanidinas sustituidas de manera distinta en las siguientes citas bibliográficas como sustancias antimicrobianas con actividad contra *Helicobacter pylori*: 2-(guanidino sustituido)-4-ariltiazoles y ariloxazoles en J. Med. Chem. 2002, 45(1), 143-150; 2-(guanidino sustituido)-4-feniltiazoles y derivados rigidizados en J.Med.Chem. 2000 ,17,3315-3321; 2-[(arilalquil)guanidino]-4-furiltiazoles en

J.Med.Chem. 1999,42(15), 2920-2926; alquilguanidino-4-furiltiazoles en Bioorg.Med.Chem. Lett. 1998, 8(11), 1307-1312; 2-(alquilguanidino)-4-furiltiazoles y análogos en J.Med.Chem. 1997, 40(16), 2462-2465. Como inhibidores de la H⁺, K⁺-ATPasa se describen 2-guanidinotiazoles 4-sustituídos en J.Med.Chem. 1990, 33, 543-552; y 4-indolil-2-guanidinotiazoles en THEOCHEM 2001, 539, 245-251; THEOCHEM 2002, 580, 263-270.

5 Es objetivo de la presente invención facilitar compuestos que permitan el tratamiento de trastornos neuropatológicos, neuropsiquiátricos y neurodegenerativos con actividad suficiente y bajos efectos secundarios.

10 Sorprendentemente se encontró ahora que sustancias de fórmula general I actúan como ligandos del receptor 5-HT₅ y por tanto se posibilita un tratamiento de los estados patológicos asociados a éste, descritos anteriormente así como de los síntomas y disfunciones relacionados con esto.

La presente invención se refiere, por tanto, a un compuesto de guanidina de fórmula general I



15 formas enantioméricas, diastereoméricas y/o tautoméricas correspondientes del mismo así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones: donde

A:

es halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆, -O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²R_A³, -NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂NH₂, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ o -CO-NR_A⁴-R_A¹ en cada caso eventualmente sustituido;

R_A¹:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₂-C₆)-arilo o alquilen(C₁-C₆)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_A²:

hidrógeno, OH, CN, o

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_A³:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

o los restos **R_A²** y **R_A³** junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido, de 3 a 7 miembros, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos adicionales distintos o iguales del grupo O, N, S; donde eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y donde el ciclo formado debido a ello puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

R_A⁴:

hidrógeno, o

alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₁₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-arilalquilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-arilo, SO₂-arilo, hetarilo, CO-hetarilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

B:

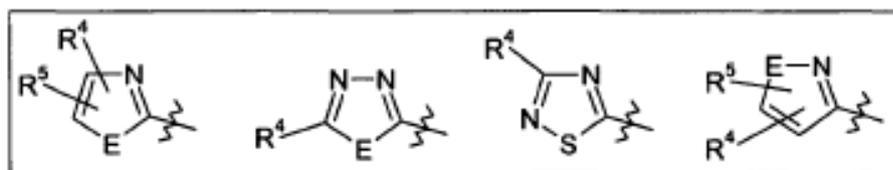
hidrógeno o se define como el resto **A**,

R_w¹:

5 hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, Oalquilo C₁-C₄, arilo, alquil(C₁-C₆)-amino o dialquil(C₁-C₆)-amino eventualmente sustituido;

Q:

es un resto hetarilo de 5 miembros sustituido seleccionado de



Q1

Q3

Q3

y

Q5;

E: O, N-R_Q¹ o S;

R_a¹:

R_a¹:

hidrógeno, o

15 alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, CO-O-alquilo C₁-C₄, arilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-arilo, CO-hetarilo, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, CO-O-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

R⁴, R⁶ en cada caso independientemente entre sí un resto seleccionado de los grupos **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)**, **5.)** o **6.)**:

25 **1.)** hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CHF₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-arilo, COO-alquilo C₁-C₄ o alquilen(C₁-C₄)-COO-alquilo C₁-C₄;

2.) fenilo o naftilo que están sustituidos respectivamente con **R_a²**, **R_a³** y **R_a⁴**, donde

R_a², **R_a³** y **R_a⁴** representan en cada caso independientemente entre sí un sustituyente del siguiente grupo:

30 hidrógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, SH, halógeno, alquilo C₁-C₆, o arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo o alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, o O-R_Q⁵, S-R_Q⁵, NR_Q⁷R_Q⁸, CO-OR_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, O-CH₂-COO-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-R_Q⁸, SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-SO₂-R_Q⁶, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸ o CO-NR_Q⁷R_Q⁸, o

35 respectivamente dos de los restos de **R_a²**, **R_a³** o **R_a⁴** forman juntos un carbociclo saturado, insaturado o aromático, eventualmente sustituido, de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado, insaturado, aromático eventualmente sustituido, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

40 **R_a⁵** alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo o hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, o alquilo C₁-C₆ que está eventualmente sustituido con un sustituyente del grupo constituido por halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, NH-(alquilo C₁-C₆) y N(alquilo C₁-C₆)₂;

45 **R_a⁶** alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo o alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆ en cada caso eventualmente sustituido;

50 **R_a⁷** hidrógeno, OH, CN, o

55 alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_a⁸ hidrógeno o

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-

arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

o los restos R_Q^7 y R_Q^8 junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido de 3 a 7 miembros, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S; y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

3.) un resto hetarilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, de 5 ó 6 miembros del grupo constituido por:

2-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 6-pirimidilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazinilo o sus derivados condensados indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo; o

2-tienilo o 3-tienilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo, constituido por halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, O-CHF₂, alquilo C₁-C₈, O-alquilo C₁-C₆, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCO-alquilo C₁-C₄, NHSO₂-alquilo C₁-C₄ y SO₂-alquilo C₁-C₄;

4.) los dos restos R^4 y R^5 forman juntos un carbociclo saturado o insaturado o aromático eventualmente sustituido de 4 a 7 miembros o un heterociclo saturado o insaturado o aromático eventualmente sustituido de 5 ó 6 miembros, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y puede estar sustituido con hasta dos restos adicionales, donde eventualmente dos restos sustituidos en este carbociclo o heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S y donde el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

5.) un resto hidrocarburo C₅-C₁₈-bi- o tricíclico, saturado;

6.) alquil(C₁-C₈)-NH₂, alquil(C₁-C₈)-CO-NR_Q⁷R_Q⁸, alquil(C₁-C₈)-SO₂NR_Q⁷R_Q⁸, alquil(C₁-C₈)-CO-NH₂, alquil(C₁-C₈)-SO₂NH₂, CO-NH₂, CO-NR_Q⁷R_Q⁸, SO₂NH₂, SO₂NR_Q⁷R_Q⁸, NR_Q⁷R_Q⁸.

Las formas de realización preferentes de la invención están contenidas en las reivindicaciones dependientes.

La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos de guanidina como fármaco así como composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de estos compuestos de guanidina, así como un vehículo o agente de dilución farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos de guanidina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se modulan mediante una actividad de receptor 5-HT₅, tal como se expone a continuación de manera detallada.

Además, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula general IVA para la preparación de ligandos de receptor 5HT₅:

W-Z-NH₂

IVA

A este respecto se prefiere que estos compuestos se usen para la preparación de compuestos de guanidina de acuerdo con la invención.

A este respecto se prefiere el tratamiento de trastornos, síntomas y disfunciones neuropatológicos, neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, en particular el tratamiento de migraña y daños cerebrales. Como ejemplos de los daños cerebrales y/o trastornos pueden nombrarse isquemia cerebral, apoplejía, epilepsia y crisis en general, psicosis, esquizofrenia, autismo, síndrome de OCD, enfermedades cognitivas, trastornos de la atención, depresiones, depresiones bipolares y/o unipolares, estados de ansiedad, demencia, demencia senil, demencia por Alzheimer, enfermedades desmielinizantes, esclerosis múltiple y tumores cerebrales. Igualmente se prefiere el tratamiento de trastornos cerebrovasculares, dolor, trastornos condicionados por dolor, dependencia, trastornos condicionados por drogas, amnesia, abuso de alcohol, abuso de drogas, trastornos del ritmo circadiano y el síndrome de Cushing.

En formas de realización preferentes, los restos de fórmulas I tienen los siguientes significados:

En una forma de realización es A preferentemente halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆, -O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²RA_A³, -NR_A⁴-CD-R_A¹ o -CO-NR_A⁴-R_A¹ en cada caso eventualmente sustituido.

5 De manera especialmente preferente es A halógeno, OH, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido, O-R_A¹ o S-R_A¹. De manera aún más preferente es A halógeno, OH, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, O-bencilo, O-fenilo o S-alquilo C₁-C₄ en cada caso eventualmente sustituido. De esto de manera aún más preferente es A OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o S-alquilo C₁-C₄. De la manera más preferente es A OH, OCF₃, OCH₃, O-etilo, O-n-propilo o O-i-propilo.

10 A se encuentra preferentemente en la posición 2 ó 4 en el anillo, aún más preferentemente en la posición 2.

15 R_A¹ es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o bencilo en cada caso eventualmente sustituido. De manera aún más preferente es R_A¹ metilo, etilo, n-propilo o i-propilo. De la manera más preferente es R_A¹ metilo o etilo.

20 R_A² es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, fenetilo, CO-alquilo C₁-C₄, CO-Arilo, CO-O-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido. De manera aún más preferente es R_A² hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo.

En una forma de realización es R_A² preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o fenilo.

25 R_A³ es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, fenetilo, CO-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-O-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido.

30 De manera aún más preferente es R_A³ alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo, de la manera más preferente metilo, etilo, n-propilo o i-propilo o fenilo.

35 Los dos restos R_A² y R_A³ pueden formar también, tal como se ha descrito anteriormente, junto con el nitrógeno un heterociclo de 3-7 miembros. A este respecto, los dos restos R_A² y R_A³ forman preferentemente juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido, que puede contener uno o dos heteroátomos adicionales iguales o distintos del grupo O, N y S.

R_A⁴ es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno o un resto alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido. De la manera más preferente es R_A⁴ hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o i-propilo.

40 B es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno, halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆ en cada caso eventualmente sustituido, -O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²RA_A³, -NR_A⁴-CO-R_A¹ o -CO-NR_A⁴-R_A¹.

45 De manera especialmente preferente es B hidrógeno, halógeno, OH, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido, O-R_A¹ o S-R_A¹.

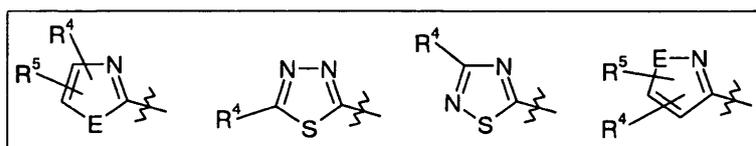
50 De manera aún más preferente es B hidrógeno, halógeno, OH, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, O-bencilo, O-fenilo o S-alquilo C₁-C₄ en cada caso eventualmente sustituido. De esto de manera aún más preferente es B hidrógeno, OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o S-alquilo C₁-C₄. De la manera más preferente es B hidrógeno, OH, OCF₃, OCH₃, O-etilo, O-n-propilo o O-i-propilo.

B se encuentra preferentemente en la posición 5 ó 6 en el anillo, de manera más preferente en la posición 6.

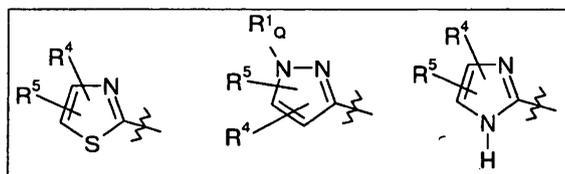
55 R_W¹ es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, Oalquilo C₁-C₄, arilo, alquil(C₁-C₆)-amino o dialquil(C₁-C₆)-amino eventualmente sustituido. De manera aún más preferente es R_W¹ hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃ o O-CF₃, OMe, de la manera más preferente hidrógeno.

60 En total W representa preferentemente un resto que se compone de las combinaciones preferentes de A, B, R_A¹, R_A², R_A³, R_A⁴ y R_W¹.

En una forma de realización Q significa un resto de fórmulas Q1, Q2 o Q3. Se prefieren especialmente los restos de fórmulas

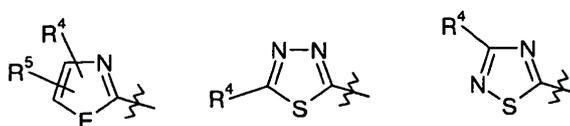


De la manera más preferente es Q



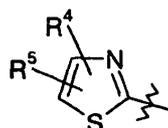
5

En una forma de realización se prefieren los restos de fórmulas



10

En esta forma de realización es Q de la manera más preferente



15 E es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente S u O, aún más preferentemente S.

R_Q¹ es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido, bencilo eventualmente sustituido en el resto arilo, CO-alquilo C₁-C₄, benzoilo eventualmente sustituido, SO₂-alquilo C₁-C₄ o SO₂-arilo eventualmente sustituido en el resto arilo. De manera aún más preferente es R_Q¹ hidrógeno, CH₃, fenilo, bencilo, metanosulfonilo, fenilsulfonilo o tosilo, de la manera más preferente hidrógeno.

En otra forma de realización es R_Q¹ tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido, bencilo eventualmente sustituido en el resto arilo, CO-alquilo C₁-C₄, benzoilo eventualmente sustituido, SO₂-alquilo C₁-C₄ o SO₂-arilo eventualmente sustituido en el resto arilo. De manera aún más preferente es R_Q¹ hidrógeno, CH₃, metanosulfonilo, fenilsulfonilo o tosilo, de la manera más preferente hidrógeno.

R⁴ y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente y tienen preferentemente las definiciones siguientes:

30 Para el caso 1.) son R⁴ y/o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Se prefieren especialmente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o terc-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo o CF₃.

Para el caso 2.) son R⁴ y/o R⁵ tal como se ha definido anteriormente, preferentemente fenilo que está sustituido con R_Q², R_Q³ y R_Q⁴.

35 R_Q², R_Q³ y R_Q⁴ son tal como se ha definido anteriormente y significan preferentemente en cada caso independientemente entre sí un sustituyente del siguiente grupo:

40 Se prefieren especialmente hidrógeno, NH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, O-R_Q⁵, alquilo C₁-C₄, -NR_Q⁷R_Q⁸ y halógeno.

En una forma de realización se prefieren hidrógeno, CF₃, -OCF₃, O-CH₃, -OCHF₂, OH, N(CH₃)₂, Cl y F. En otra forma de realización se prefieren hidrógeno, CF₃, -OCF₃, O-CH₃, Cl y F.

45 Es también posible que respectivamente dos de los restos de R_Q², R_Q³ o R_Q⁴ formen juntos un carbociclo saturado, insaturado o aromático eventualmente sustituidos de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado, insaturado, aromático eventualmente sustituido, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático que puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N,

S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido. En esta forma de realización forman R_Q^2 , R_Q^3 o R_Q^4 preferentemente juntos un heterociclo de 5 ó 6 miembros, de manera aún más preferente de 5 miembros, que contiene otro heteroátomo O, N, S, preferentemente O. El heterociclo es preferentemente saturado.

5 En una forma de realización son R_Q^2 , R_Q^3 y R_Q^4 preferentemente en cada caso hidrógeno o dos de los sustituyentes son hidrógeno y el tercer sustituyente es un resto menos hidrógeno.

10 R_Q^5 es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente alquilo C_1-C_6 o alqueno C_2-C_6 en cada caso eventualmente sustituido, de manera aún más preferente alquilo C_1-C_4 que está eventualmente sustituido con un sustituyente del grupo constituido por F, Cl, -OH, -CN, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, NH-(alquilo C_{1-4}) y N(alquilo C_{1-4})₂, de la manera más preferente metilo o etilo.

15 En una forma de realización es R_Q^5 alquil(C_1-C_4)-heterocicloalquilo, de manera aún más preferente alquil(C_1-C_2)-heterocicloalquilo, donde el heterocicloalquilo es preferentemente un anillo de 5 ó 6 miembros con 1 a 3, de manera aún más preferente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, de manera aún más preferente N u O. En una forma de realización es R_Q^5 morfolino.

20 R_Q^6 es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, hetarilo o alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6 en cada caso eventualmente sustituido, de manera aún más preferente alquilo C_1-C_6 , arilo, hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, de manera aún más preferente alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, o alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6 , de la manera más preferente metilo, etilo, ciclohexilo o fenilo.

25 R_Q^7 es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno, OH, o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, hetarilo, alquilen(C_1-C_4)-arilo, alquilen(C_1-C_4)-hetarilo o alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6 en cada caso eventualmente sustituido, de manera aún más preferente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alilo, arilo, hetarilo, bencilo, fenetilo o CH₂-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido.

30 De esto de manera aún más preferente es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo, o bencilo, de la manera más preferente hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo.

35 R_Q^8 es tal como se ha definido anteriormente y significa preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, hetarilo, alquilen(C_1-C_4)-arilo, alquilen(C_1-C_4)-hetarilo o alquilen(C_1-C_6)-O-alquilo C_1-C_6 , CO-alquilo C_1-C_4 , SO₂-alquilo C_1-C_4 en cada caso eventualmente sustituido.

40 Se prefieren aún más hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, hetarilo, bencilo, fenetilo o CH₂-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido. De esto se prefieren aún más hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo, o bencilo, lo más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o fenilo.

45 Se prefiere igualmente que los dos restos R_Q^7 y R_Q^8 junto con el nitrógeno formen un anillo saturado o insaturado de 3 ó 7 miembros eventualmente sustituido que puede contener un N o dos N o respectivamente un O y un N. De manera aún más preferente, los dos restos R_Q^7 y R_Q^8 junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado, eventualmente sustituido de 5 ó 6 miembros que puede contener otro heteroátomo O, N o S, preferentemente O o N. Se prefieren un heterociclo saturado de 5 miembros con un N y un heterociclo saturado de 6 miembros con 2 N o 1 N y 1 O.

50 Para el caso 3.) son R^4 y/o R^5 preferentemente en cada caso independientemente entre sí respectivamente un resto seleccionado del grupo constituido por 2-pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo en cada caso sustituido eventualmente con 1 ó 2 sustituyentes; o 2-tienilo o 3-tienilo en cada caso sustituido eventualmente con 1 ó 2 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, en particular Cl, -NO₂, -NH₂, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, O-CHF₂, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo o etilo, O-alquilo C_1-C_6 , NH-(alquilo C_1-C_6) y N(alquilo C_1-C_6)₂, NHCO-alquilo C_1-C_4 , NHSO₂-alquilo C_1-C_4 y SO₂-alquilo C_1-C_4 .

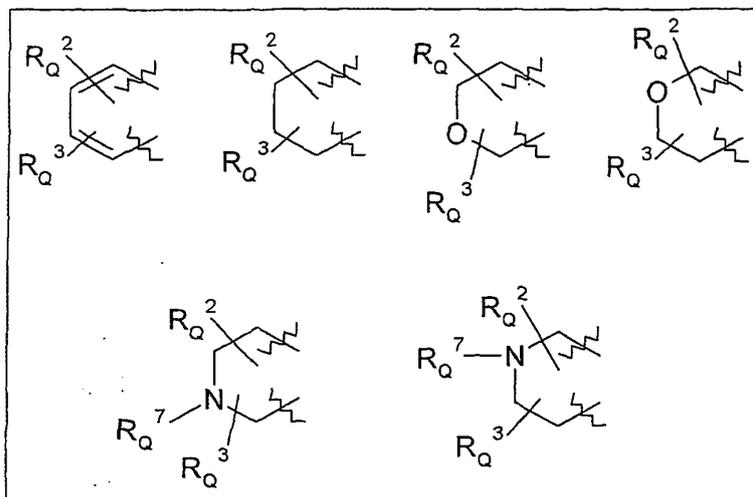
60 Se prefieren especialmente benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2-tienilo o 3-tienilo, donde los dos últimos están preferentemente sustituidos con halógeno, en particular Cl, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo o etilo.

65 En una forma de realización son R^4 y/o R^5 preferentemente en cada caso independientemente entre sí respectivamente 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 6-pirimidilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, de manera aún más preferente 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo o isoquinolinilo, que pueden estar sustituidos eventualmente con 1 ó 2 restos. Los restos se seleccionan preferentemente del grupo constituido por halógeno, en particular Cl o F, -NO₂, -NH₂, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, O-CHF₂, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo

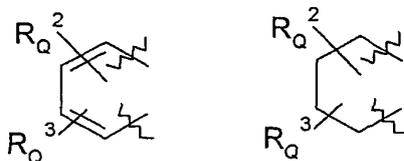
o etilo, O-alquilo C₁-C₆, NH-(alquilo C₁-C₆) y N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCO-alquilo C₁-C₄, NHSO₂-alquilo C₁-C₄ y SO₂-alquilo C₁-C₄, de la manera más preferente halógeno, en particular Cl o F, alquilo C₁-C₆, en particular metilo o etilo.

A este respecto se prefieren especialmente 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 2-pirimidilo, en particular 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

Para el caso 4.) forman los dos restos R⁴ y R⁵ preferentemente juntos uno de los siguientes anillos:



En una forma de realización, los dos restos R⁴ y R⁵ forman preferentemente juntos uno de los siguientes anillos:



donde R_Q², R_Q³ y R_Q⁷ son tal como se han definido en 2), incluyendo las formas de realización preferentes.

De la manera más preferente son los dos sustituyentes R_Q² y R_Q³ hidrógeno, o un sustituyente es hidrógeno y el otro es un sustituyente menos hidrógeno. A este respecto, el otro sustituyente es preferentemente metilo o O-alquilo C₁-C₃. Se prefiere igualmente que los dos sustituyentes sean metilo o que un sustituyente sea metilo y el otro sea halógeno.

En una forma de realización forman R_Q² y R_Q³ juntos un anillo de fenilo.

Cuando los dos restos R⁴ y R⁵ forman juntos uno de los anillos que contienen nitrógeno mencionados anteriormente, entonces es R_Q⁷ tal como se ha definido en 2), preferentemente hidrógeno, C(O)-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo o alquilen(C₁-C₄)-arilo, de manera aún más preferente hidrógeno, C(O)-CH₃, SO₂-fenilo o bencilo. En el anillo que contiene nitrógeno son los dos sustituyentes R_Q² y R_Q³ a este respecto preferentemente hidrógeno. Para el caso 5.) son R⁴ y/o R⁵ preferentemente adamantilo.

Preferentemente, uno de los dos restos R⁴ y R⁵ se selecciona del grupo 1.), incluyendo las formas de realización preferentes del mismo, y el otro resto se selecciona del grupo 1.), 2.) o 3.), incluyendo las respectivas formas de realización preferentes del mismo. A este respecto, el primer resto de R⁴ y R⁵ es preferentemente metilo o hidrógeno.

Para el caso 6.) son R⁴, R⁵ preferentemente alquil(C₁-C₄)-NH₂, alquil(C₁-C₄)-CO-NR_Q⁷R_Q⁸, CO-NR_Q⁷R_Q⁸ o NR_Q⁷R_Q⁸.

Para el caso alquil(C₁-C₄)-CO-NR_Q⁷R_Q⁸ son R_Q⁷ y R_Q⁸ tal como se ha definido en 2), incluyendo las formas de realización preferentes. De manera especialmente preferente es R_Q⁷ hidrógeno y R_Q⁸ es C(O)O-alquilo C₁-C₄, C(O)-arilo o SO₂-alquilo C₁-C₆. Como alternativa pueden ser los dos R_Q⁷ y R_Q⁸ alquilo C₁-C₄. Con estas definiciones significa alquilo C₁-C₄ preferentemente un resto metileno o etileno.

Para el caso CO-NR_Q⁷R_Q⁸ son R_Q⁷ y R_Q⁸ tal como se ha definido en 2), incluyendo las formas de realización preferentes. De manera especialmente preferente es R_Q⁷ hidrógeno y R_Q⁸ es alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆ o alquilen(C₁-C₄)-arilo, de manera aún más preferente isopropilo, propenilo o bencilo.

Se prefieren especialmente los restos CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{-NH-C(O)O-terc-butilo}$, $\text{CH}_2\text{-NH-C(O)O-metilo}$, $\text{CH}_2\text{-NHC(O)-fenilo}$, $\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-n-butilo}$, $\text{CH}_2\text{-N(Me)}_2$, $\text{C(O)-NH-CH(CH}_3)_2$, $\text{C(O)-NH-CH}_2\text{CHCH}_2$, $\text{C(O)-NH-CH}_2\text{-fenilo}$.

5 En una forma de realización preferente se selecciona uno de los dos restos R^4 y R^5 del grupo 1), incluyendo las formas de realización preferentes del grupo 1, y el otro resto de R^4 y R^5 es preferentemente metilo o hidrógeno.

En otra forma de realización preferente se selecciona uno de los dos restos R^4 y R^5 del grupo 2), incluyendo las formas de realización preferentes del grupo 2, y el otro resto de R^4 y R^5 es preferentemente metilo o hidrógeno.

10 En una forma de realización preferente se selecciona uno de los dos restos R^4 y R^5 del grupo 3), incluyendo las formas de realización preferentes del grupo 3, y el otro resto de R^4 y R^5 es preferentemente metilo o hidrógeno.

En otra forma de realización preferente se selecciona uno de los dos restos R^4 y R^5 del grupo 4), incluyendo las formas de realización preferentes del grupo 4, y el otro resto de R^4 y R^5 es preferentemente metilo o hidrógeno.

15 En otra forma de realización preferente se selecciona uno de los dos restos R^4 y R^5 del grupo 6), incluyendo las formas de realización preferentes del grupo 6, y el otro resto de R^4 y R^5 es preferentemente metilo o hidrógeno.

20 En total representa Q preferentemente un resto que se compone de las combinaciones preferentes de E, R_Q^1 , R^4 , R^5 , R_Q^2 , R_Q^3 , R_Q^4 , R_Q^5 , R_Q^6 , R_Q^7 y R_Q^8 .

25 Las formas de realización explicadas anteriormente de cada uno de los restos, incluyendo las formas de realización preferentes, pueden combinarse de manera discrecional con las respectivas formas de realización de los otros restos.

En la presente invención, las expresiones usadas tienen los significados explicados a continuación:

30 Alquilo es una cadena de hidrocarburo saturada de cadena lineal o ramificada con el número de átomos de carbono indicado en cada caso, preferentemente de 1 a 6, de manera aún más preferente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo o 1-etil-2-metilpropilo, preferentemente metilo, etilo, propilo, n-butilo o i-butilo.

35 Alquileno es un grupo alquilo que es tal como se ha definido anteriormente, donde un átomo de hidrógeno está sustituido por un enlace. En particular pueden nombrarse metileno, et-1,2-ileno, prop-1,2-ileno, prop-1,3-ileno, but-1,2-ileno, but-1,3-ileno, but-2,3-ileno, but-1,4-ileno, 2-metilprop-1,3-ileno, pent-1,2-ileno, pent-1,3-ileno, pent-1,4-ileno, pent-1,5-ileno, pent-2,3-ileno, pent-2,4-ileno, 1-metilbut-1,4-ileno, 2-metilbut-1,4-ileno, 2-metilbut-1,3-ileno, 2-etilprop-1,3-ileno, hex-3,4-ileno, 3-metilpent-2,4-ileno, hept-3,5-ileno, 2-etilpent-1,3-ileno, 3-etilhept-3,5-ileno, etc., preferentemente metileno, et-1,2-ileno y prop-1,2-ileno.

40 Cicloalquilo es un anillo de hidrocarburo saturado con 3 a 7, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

45 Alquilen-O-alquilo es una cadena de alquiléter saturada de cadena lineal o ramificada, en la que tanto el resto alquileno como el resto alquilo contienen independientemente entre sí de 1 a 6, de manera aún más preferente de 1 a 4, de la manera más preferente 1 o 2 átomos de carbono, en la que los dos restos son tal como se ha definido anteriormente, que contiene hasta en total de 2 a 12 átomos de carbono y átomo de oxígeno: los ejemplos preferentes de alquilen-O-alquilo incluyen metoximetileno, etoximetileno, t-butoximetileno, metoxietileno o etoxietileno.

50 Tioalquilo es una cadena de alqueniulfanilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de azufre. Preferentemente, el resto alquileno contiene de 1 a 4, de manera aún más preferente 1 ó 2 átomos de carbono, donde alquileno es tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de tioalquilo incluyen tiometilo o tio-terc-butilo.

60 Alquenilo es una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada que contiene al menos un doble enlace, con 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Preferentemente, alquenilo contiene uno o dos dobles enlaces, de la manera más preferente un doble enlace. Los ejemplos de los grupos alquenilo son aquéllos que se han mencionado anteriormente para alquilo, donde estos grupos contienen uno o dos dobles enlaces, tales como por ejemplo vinilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo,

1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo, en particular 2-propenilo, 2-butenilo, 3-metil-2-butenilo o 3-metil-2-pentenilo.

5 Alquinilo es una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada que contiene al menos un enlace triple con 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Preferentemente, alquinilo contiene uno o dos triples enlaces, de la manera más preferente un triple enlace. Los ejemplos de los grupos alquinilo son aquéllos que se han mencionado anteriormente para alquilo, donde estos grupos contienen uno o dos triples enlaces, tales como por ejemplo etinilo, 10 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo, preferentemente etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-propinilo o 1-metil-2-butinilo.

15 Heterocicloalquilo es un anillo de alquilo saturado o un anillo de alquilo donde están condensado otro anillo de alquilo saturado, con preferentemente de 3 a 10 átomos de anillo en total, de manera aún más preferente de 3 a 6 de átomos de anillo, de la manera más preferente 5 ó 6 átomos de anillo, donde este heterocicloalquilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo O, N o S, y contiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono. Preferentemente, heterocicloalquilo contiene 1 ó 2 heteroátomos que se seleccionan preferentemente de N y/u O. Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen por ejemplo N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-hexahidroazepinilo, N-morfolinilo o N-piperazinilo, donde en caso de heterociclos que contienen grupos amino, tales como por ejemplo N-piperazinilo, estos grupos amino pueden estar sustituidos por restos habituales, tales como por ejemplo metilo, bencilo, Boc (terc-butoxicarbonilo), benciloxicarbonilo, tosilo (p-toluensulfonilo), -SO₂-alquilo C₁-C₄, -SO₂-fenilo o -SO₂-bencilo.

20 Arilo es un resto aromático mono-, bi- o policíclico con preferentemente de 6 a 20 átomos de carbono, de manera aún más preferente de 6 a 10 átomos de carbono y se selecciona preferentemente de fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indenilo y fenantrenilo, de manera aún más preferente de fenilo y naftilo, tales como 1-naftilo o 2-naftilo. De la manera más preferente es fenilo.

Alquilenarilo es un arilo eventualmente sustituido en el resto arilo unido a través de alquileo C₁-C₆, de manera aún más preferente alquileo C₁-C₄, donde alquileo y arilo son tal como se ha definido anteriormente. Alquilenarilo es en particular bencilo o fenitilo eventualmente sustituido en el resto arilo.

35 Ariloxilo o -O-arilo es un arilo unido a través de oxígeno, que es tal como se ha definido anteriormente, en particular -O-fenilo.

40 Hetarilo es un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo, preferentemente 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados del grupo O, N o S y preferentemente de 1 a 6, de manera aún más preferente de 1 a 5 átomos de carbono. El anillo aromático es preferentemente de 5 ó 6 miembros. Hetarilo comprende además los derivados del mismo condensados con arilo, concretamente un resto aromático con preferentemente de 6 a 20 átomos de carbono, de manera aún más preferente de 6 a 10 átomos de carbono, de la manera más preferente fenilo, que está condensado con este anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo. Hetarilo puede seleccionarse también de un resto aromático con preferentemente de 6 a 20, de manera aún más preferente de 6 a 10 átomos de carbono, de la manera más preferente fenilo, con un grupo heterocicloalquilo que está condensado con éste. A este respecto es el grupo heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente. Hetarilo se selecciona preferentemente de 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 6-pirimidilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazinilo, indolinilo, benzotienilo, naftotienilo, benzofuranilo, cromenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo.

55 Alquilenhetarilo es un hetarilo eventualmente sustituido en el resto hetarilo, unido a través de alquileo C₁-C₆, de manera aún más preferente alquileo C₁-C₄, donde alquileo y hetarilo son tal como se ha definido en el presente documento. Alquilenhetarilo es preferentemente -CH₂-2-piridilo, -CH₂-3-piridilo, -CH₂-4-piridilo, -CH₂-2-tienilo, -CH₂-3-tienilo, -CH₂-2-tiazolilo, -CH₂-4-tiazolilo, CH₂-5-tiazolilo, -CH₂-CH₂--2-piridilo, -CH₂-CH₂-3-piridilo, -CH₂-CH₂-4-piridilo, -CH₂-CH₂-2-tienilo, -CH₂-CH₂-3-tienilo, -CH₂-CH₂-2-tiazolilo, -CH₂-CH₂-4-tiazolilo o -CH₂-CH₂-5-tiazolilo eventualmente sustituido.

65 Un resto de hidrocarburo bi- o tricíclico saturado es un resto bicicloalquilo o tricicloalquilo y tiene de 5 a 18 átomos de carbono. En un resto bicicloalquilo, el sistema de anillo contiene preferentemente de 5 a 12, de manera aún más preferente de 6 a 10 átomos de carbono. En un resto tricicloalquilo, el sistema de anillo contiene preferentemente de

6 a 16, de manera aún más preferente de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de un resto bicicloalquilo incluyen indanilo, canfilo y norbornilo. Los ejemplos de un resto tricicloalquilo incluyen adamantilo.

5 Halógeno es un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo, de manera aún más preferente flúor o cloro.

Alquilo sustituido con halógeno designa un resto alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido parcial o completamente con flúor, cloro, bromo y/o yodo, por tanto por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CH_2Cl , 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo.

10 En caso mencionado, los restos y grupos pueden estar sustituidos preferentemente una o múltiples veces, de manera aún más preferente una, dos o tres veces, de la manera más preferente una o dos veces. La expresión "en cada caso eventualmente sustituido" debe aclarar que puede estar sustituido no sólo el resto directamente siguiente sino todos los restos mencionados en el respectivo grupo.

15 Los ejemplos de los sustituyentes incluyen: halógeno, CN, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , OCHF_2 , NO_2 , NH_2 , OH, COOH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, alquilen($\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o tioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂, NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, -O-arilo, alquilen($\text{C}_1\text{-C}_4$)-O-arilo, NHCO-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, NH-SO₂-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, CO-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, SO₂-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ en cada caso ramificado o no ramificado, eventualmente sustituido, NHCO-arilo eventualmente sustituido en el resto arilo, NHSO₂-arilo, CONH₂, SO₂NH₂, SO₂-arilo, SO-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, SO-arilo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo y N-morfolinilo. Los sustituyentes preferentes son F, Cl, CF_3 , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , OH, COOH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, metoxilo, acetilo, NH-acetilo y SO₂NH₂.

25 **Isómeros ópticos - diastereómeros – isómeros geométricos - tautómeros**

Los compuestos de guanidina de fórmula I o sus sales pueden tener al menos un centro asimétrico y pueden encontrarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención comprende todas estas formas estereoisoméricas de los compuestos de guanidina de fórmula I.

30 Los compuestos de guanidina de fórmula I pueden disociarse en sus estereoisómeros individuales mediante procedimientos convencionales mediante por ejemplo cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o productos intermedios cristalinos, que en caso necesario se derivatizan con un medio de reacción que contiene un centro asimétrico de una configuración conocida absoluta.

35 Como alternativa puede obtenerse un estereoisómero cualquiera de una guanidina de fórmula I mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o medios de reacción ópticamente puros con configuración absoluta conocida o mediante procedimientos de síntesis asimétricos.

Se prefiere el uso de un compuesto enantiomérico o diastereomérico.

45 En particular, los compuestos de guanidina de fórmula I descritos en el presente documento pueden estar presentes también como distintos tautómeros del grupo guanidino, donde, tal como es evidente para el experto, el tipo de tautomería depende de la naturaleza de los restos R1, R2 y R3. Pueden estar presentes también otros tautómeros, tal como los tautómeros ceto-enólicos. Todos los tautómeros posibles individuales así como mezclas de los mismos están comprendidos por los compuestos de guanidina de fórmula I.

50 **Sales**

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que se preparan a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, fisiológicamente compatibles, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos.

55 Las sales que se derivan de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(II), hierro(III), litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren especialmente las sales de amonio, calcio, litio, magnesio, potasio y sodio. Las sales que se derivan de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se producen naturalmente, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambiadores iónicos, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminometanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

65

Cuando la guanidina de la presente invención es básica, pueden prepararse sales de ácidos farmacéuticamente aceptables fisiológicamente compatibles, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen entre otros ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido malónico, ácido nítrico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Se prefieren especialmente ácido cítrico, ácido fumárico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido tartárico.

10 Cuando se hace referencia a los compuestos de guanidina de fórmula I, esto debe significar que están incluidas también las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Uso, campos de uso y acciones

15 Es objeto de la invención también el uso de los compuestos de guanidina de fórmula I para el tratamiento de:

- depresiones y/o trastornos bipolares tales como por ejemplo trastornos distímicos, trastornos condicionados estacionalmente y/o trastornos psicóticos.
- ansiedad y/o trastornos condicionados por el estrés tales como por ejemplo trastornos de ansiedad generales, trastornos de pánico, trastornos obsesivos, trastornos postraumáticos, trastornos de estrés agudos y/o fobia social
- trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer
- esquizofrenia, psicosis, trastornos psicóticos y/o trastornos condicionados psicóticamente
- trastornos cerebrovasculares
- dolor y/o trastornos condicionados por el dolor, dependencia y trastornos condicionados por las drogas, incluyendo trastornos condicionados por los medicamentos
- amnesia
- abuso de alcohol y/o de drogas, incluyendo abuso de medicamentos
- trastornos del ritmo circadiano y/o
- síndrome de Cushing.

El término "trastorno" en el sentido de acuerdo con la invención se refiere a anomalías que por regla general se consideran estados patológicos y pueden descubrirse en forma de determinados signos, síntomas y/o disfunciones. El tratamiento puede dirigirse a trastornos individuales, es decir anomalías o estados patológicos, sin embargo pueden agruparse también varias anomalías eventualmente asociadas entre sí de manera causal para dar patrones, es decir síndromes que pueden tratarse de acuerdo con la invención. Este estado puede existir temporal, progresiva o permanentemente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento o la prevención de distintas enfermedades, en cuya aparición y/o desarrollo toman parte los receptores 5-HT₅, es decir enfermedades que se modulan mediante una actividad de receptor 5-HT₅, tal como los trastornos mentales. Los ejemplos de tales trastornos mentales son según la "American Psychiatric Association DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, 1994: trastornos de la atención y conducta de trastorno social; trastornos de aprendizaje, delirio, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos; trastornos en relación con distintas sustancias, tales como por ejemplo trastornos en relación con el consumo de alcohol y trastornos inducidos por el alcohol, síndromes de abstinencia; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos tales como por ejemplo trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno delirante; psicosis inducida por sustancias; trastornos paranoides; trastornos inducidos por neurolepticos; trastornos afectivos, tales como por ejemplo trastornos depresivos (depresión grave, trastorno distímico, trastorno condicionado estacionalmente, trastorno depresivo no especificado), trastornos bipolares (trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado, trastorno afectivo inducido por sustancias (anfetamina o sustancias similares a anfetamina), trastorno afectivo no especificado); trastornos en relación con estrés, tal como por ejemplo trastorno por estrés agudo; trastornos de ansiedad, tales como por ejemplo trastornos de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin trastorno de pánico en la anamnesis, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad inducido por sustancias; trastornos somatoformes tales como por ejemplo trastorno de somatización, trastorno somatoforme no especificado, trastorno de conversión, trastorno por dolor; trastornos alimentarios; trastornos del sueño tales como por ejemplo trastornos del sueño primarios (disomnia, parasomnia), trastornos del sueño en relación con otro trastorno mental.

Es objeto de la invención en particular también el uso de los compuestos de guanidina I para el tratamiento de trastornos neuropatológicos, neuropsiquiátricos y neurodegenerativos.

Por trastornos neuropatológicos se entiende trastornos que están acompañados de déficits neurológicos, es decir un estado caracterizado por déficits neurológicos.

De acuerdo con la invención se prefiere el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neuropsiquiátricos. Estos trastornos se producen en particular en caso de cuadros clínicos neuropatológicos, por regla general que originan daños cerebrales, por ejemplo isquemia cerebral, apoplejía, epilepsia y crisis en general, esquizofrenia crónica, otras enfermedades psicóticas, depresión, estados de ansiedad, trastornos bipolares, demencia, en particular demencia por Alzheimer, enfermedades desmielinizantes, en particular esclerosis múltiple, tumores cerebrales y procesos inflamatorios generales. Otro trastorno neuropatológico es la migraña, así como los signos, síntomas y disfunciones unidos con esto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se tratan trastornos neuropatológicos que van acompañados de una reacción glial. El uso de acuerdo con la invención se refiere en particular a la modulación de una reacción glial. Una acción ventajosa de los componentes de unión se muestra en el tratamiento preventivo o agudo de déficits neurológicos que se observan en pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas, tales como epilepsia, psicosis, por ejemplo psicosis de tipo de reacción exógeno agudo o psicosis secundaria de origen orgánico o exógeno, por ejemplo tras traumatismo, sobre todo lesiones del cerebro y daños cerebrales difusos, en trastornos metabólicos, infecciones y endocrinopatías; psicosis endógenas, tales como esquizofrenia así como trastornos esquizotípico y delusionales; trastornos afectivos, tales como depresión, manía o estados maníaco-depresivos; así como formas mixtas de las psicosis expuestas anteriormente; demencia senil y demencia senil de tipo Alzheimer, así como en el tratamiento o la prevención de procesos desmielinización.

Los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención son eficaces en particular con respecto al tratamiento de daños isquémicos, por ejemplo como consecuencia de traumatismo cerebral y medular así como obliteración vascular o fallo cardíaco. Puede mencionarse en este caso sobre todo la apoplejía (sinónimo: *Apoplexia cerebri*, ataque cerebral o apopléjico, derrame cerebral). De acuerdo con la invención pueden tratarse ataques isquémicos transitorios, déficits neurológicos isquémicos reversibles, déficits neurológicos isquémicos reversibles prolongados, sintomatologías neurológicas isquémicas parcialmente reversibles y también infartos cerebrales completos persistentes. Es especialmente ventajoso de acuerdo con la invención el tratamiento de formas agudas.

Las formas de trastornos neuropatológicos tratadas preferentemente de acuerdo con la invención se basan en una o varias de las modificaciones enumeradas a continuación de tejidos nerviosos: degeneración o muerte de neuronas, en particular de las células ganglionares, por ejemplo tigrolisis, borrosidad de la membrana nuclear, encogimiento celular, vacuolización e incrustación del citoplasma, necrosis parenquimatosa del cerebro, edema cerebral, modificaciones de neuronas originadas por carencia de oxígeno, atrofia, modificaciones morfológicas, tales como desmielinizaciones, en particular una descomposición de la vaina de mielina, infiltrados perivasculares, proliferación glial y/o cicatrices gliales; degeneración de la sustancia negra.

La indicación que va a tratarse de acuerdo con la invención está caracterizada con frecuencia por un desarrollo progresivo, es decir los estados descritos anteriormente se modifican con el tiempo, por regla general aumenta el grado de gravedad y eventualmente pueden transformarse los estados uno en otro o pueden presentarse otros estados a los estados ya existentes. Mediante el tratamiento de acuerdo con la invención de trastornos neuropatológicos, neuropsiquiátricos o neurodegenerativos o los estados que se basan en éstos pueden tratarse una serie de otros signos, síntomas y/o disfunciones que están relacionados con estos trastornos, es decir en particular que acompañan a los estados patológicos descritos anteriormente. A esto pertenecen por ejemplo síndrome de distrés respiratorio agudo; fallos de nervios cerebrales, por ejemplo neuritis retrobulbar, parálisis del músculo ocular, habla escandida, parálisis espásticas, síntomas del cerebelo, trastornos de sensibilidad, de la vejiga y del recto, euforia, demencia; hipocinesia y acinesia, falta de co-movimiento, marcha en pequeños pasos, mantenimiento de flexión del tronco y extremidades, pro-, retro- y lateropulsión, tremor, falta de lenguaje mímico, habla monotónica, depresiones, apatía, afectividad inestable o fija, espontaneidad y capacidad de decisión impedida, razonamiento lento, falta de capacidad de asociación; atrofia muscular.

Un tratamiento en el sentido de acuerdo con la invención comprende no sólo el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos sino también un tratamiento preventivo (profilaxis) en particular como profilaxis de recidiva o de fases. El tratamiento puede estar orientado de manera sintomática, por ejemplo como supresión de síntomas. Éste puede realizarse durante poco tiempo, puede estar orientado a medio plazo o puede tratarse también de un tratamiento a largo plazo, por ejemplo en el contexto de una terapia de mantenimiento.

El término "componentes de unión para receptores 5-HT5" describe sustancias que se unen a receptores 5-HT5 y por tanto pueden designarse también como ligandos del receptor 5-HT5.

Por unión se entiende cualquier interacción molecular entre los componentes de unión y el receptor, en particular en condiciones fisiológicas. Ésta son por regla general interacciones clásicas a las que pertenecen atracción electrostática, enlaces por puente de hidrógeno, enlaces hidrófobos, fuerzas de van der Waals o enlaces de coordinación de tipo complejo metálico. Además de las interacciones moleculares reversibles mencionadas anteriormente pueden tenerse en consideración también interacciones irreversibles entre componentes de unión y receptor, tales como por ejemplo enlaces covalentes.

Los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención pueden inhibir de manera competitiva la unión de componentes de unión comparativos, tales como 5-HT (5-hidroxitriptamina) o 5-CT (5-carboxamidotriptamina), a receptores 5-HT5. Por inhibición competitiva se entiende que los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención compiten con un componente de unión comparativo, en el presente caso por ejemplo 5-HT o 5-CT, contra la unión al receptor.

De acuerdo con otra forma de realización, los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención inhiben la unión de componentes de unión comparativos, tales como 5-HT (5-hidroxitriptamina) o 5-CT (5-carboxamidotriptamina), a receptores 5-HT5 de manera no competitiva. Por inhibición no competitiva se entiende que los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención por medio de su unión al receptor modulan la unión de un componente de unión comparativo, en el presente caso por ejemplo 5-HT o 5-CT, en particular reducen su afinidad de unión.

Al menos para el caso de la inhibición competitiva, o sea la unión reversible, se aplica el principio de que el desplazamiento de un componente de unión por otro con afinidad de unión decreciente de uno o afinidad de unión creciente del otro aumenta con respecto al receptor. De manera apropiada, los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención tienen por tanto una alta afinidad de unión para receptores 5-HT5. Una afinidad de unión de este tipo permite por un lado un desplazamiento eficaz de componentes de unión que se producen naturalmente para receptores 5-HT5, tales como por ejemplo la propia serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), disminuyendo la concentración necesaria de compuesto de guanidina de acuerdo con la invención para la unión de una determinada cantidad de este componente de unión a receptores 5-HT5 con afinidad de unión creciente. Con respecto a la aplicación médica se prefiere, por tanto, compuestos de guanidina cuya afinidad de unión es tan grande que éstos pueden administrarse como principio activo en el contexto de un tratamiento médico eficaz en cantidades razonables.

Una posibilidad de expresar la afinidad de unión la ofrecen los experimentos de competición mencionados anteriormente, con los que se determina *in vitro* aquella concentración de compuesto de guanidina de acuerdo con la invención que desplaza otro componente de unión comparativo en un 50 % del sitio de unión al receptor (valores CI50). Así puede evaluarse también la inhibición competitiva de la unión de 5-CT a receptores 5-HT5 en el sentido de que los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención preferentes presentan constantes de inhibición media máximas CI50 inferiores a 10⁻⁵ M, preferentemente inferiores a 10⁻⁶ M y en particular inferiores a 10⁻⁷ M. La afinidad de unión de los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención puede expresarse también por medio de la constante de inhibición *K_i* que se determina *in vitro* en general igualmente con experimentos de competición. Para la unión a receptores 5-HT5, los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención presentan preferentemente valores *K_i* inferiores a 10⁻⁶ M, ventajosamente inferiores a 10⁻⁷ M y en particular preferentemente inferiores a 10⁻⁸ M.

Los componentes de unión que pueden usarse pueden unirse a 5-HT5 con una afinidad más baja, una afinidad esencialmente igual o una afinidad más alta que a un determinado receptor distinto de 5-HT5. Así, a los componentes de unión para receptores 5-HT5 con respecto al uso de acuerdo con la invención pertenecen en particular aquéllos cuya afinidad de unión a receptores 5-HT5 en comparación con la afinidad a receptores 5-HT es tan alta que son adecuados ventajosamente para su uso de acuerdo con la invención. Esto no requiere necesariamente una unión comparativamente más selectiva a receptores 5-HT5, aunque los componentes de unión selectivos para receptores 5-HT5 son una forma de realización especial de la presente invención.

Por ejemplo pueden usarse componentes de unión que sean altamente afines tanto para 5-HT5 como para otros receptores 5-HT. Altamente afín significa en este contexto valores *K_i* por regla general en el intervalo de 1-10⁻¹⁰ M a 1-10⁻⁶ M. De acuerdo con una forma de realización especial, los compuestos de guanidina tienen en el intervalo altamente afín con respecto a receptores 5-HT un perfil de unión que está caracterizado por una afinidad de unión a 5-HT5 que en comparación con otras afinidades de unión de este intervalo es esencialmente igual o solo un poco más baja. Pueden ser ventajosos factores de 10 o menos.

Los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención tienen afinidades de unión para receptores 5-HT5 que son mayores que para uno o varios receptores 5-HT distintos de 5-HT5, o sea en particular los receptores que han de asignarse a las clases de receptores 5-HT mencionadas anteriormente 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT6 y 5-HT7. Si la afinidad de unión para receptores 5-HT5 de un componente de unión es mayor que aquélla de un receptor 5-HT distinto de 5-HT5, entonces se habla de una unión selectiva con respecto al receptor 5-HT distinto de 5-HT5 de estos componentes de unión a receptores 5-HT5. Los componentes de unión especiales son aquéllos cuya afinidad de unión para receptores 5-HT5 es mayor que para al menos un receptor 5-HT. Los compuestos de guanidina cuya afinidad de unión para receptores 5-HT5 es mayor que para todos los receptores 5-HT distintos de 5-HT5 representan otra clase especial de compuestos de guanidina de acuerdo con la invención.

Por selectividad se entiende la propiedad de un componente de unión de unirse preferentemente a receptores 5-HT5. Para la selectividad mencionada anteriormente es determinante que se diferencien de manera suficiente las afinidades de unión para receptores 5-HT5 por un lado y para uno o varios receptores 5-HT distintos de 5-HT5 por otro lado. Se prefieren diferencias de afinidad, según lo cual existen proporciones de afinidad de unión de cómo mínimo 2, ventajosamente de cómo mínimo 5, de manera especialmente ventajosa de cómo mínimo 10,

preferentemente de cómo mínimo 20, de manera especialmente preferente de cómo mínimo 50 y en particular de cómo mínimo 100.

5 De acuerdo con otra forma de realización, los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención se unen con respecto a uno o varios receptores 5-HT distintos de 5-HT5 selectivamente a receptores 5-HT5 con las afinidades de unión ventajosas descritas anteriormente.

10 De acuerdo con otra forma de realización, los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención se unen con respecto a todos los receptores 5-HT distintos de 5-HT5 selectivamente a receptores 5-HT5 con las afinidades de unión ventajosas descritas anteriormente.

15 Son especialmente ventajosos los compuestos de guanidina que se unen con las afinidades y selectividades descritas anteriormente a receptores 5-HT5 que se expresan por células gliales y en particular por astrocitos. De acuerdo con la invención, la variante de receptor humana es una diana preferente para los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención.

20 La unión de compuestos de guanidina de acuerdo con la invención a receptores 5-HT5 está acoplada a una función efectora. Los componentes de unión pueden actuar de manera agonista o antagonista así como de manera parcialmente agonista y/o parcialmente antagonista. Como agonistas se designan compuestos de acuerdo con la invención que imitan total o parcialmente la actividad de 5-HT en receptores 5-HT5. Como antagonistas se designan compuestos de guanidina de acuerdo con la invención que pueden bloquear la actividad agonista de 5-HT en receptores 5-HT5.

25 De acuerdo con una forma de realización especial de la presente invención se usan compuestos de guanidina cuya unión al menos a receptores 5-HT5 de células CHO o HEK 293 o SHSY-5Y transfectadas con h5-HT5 provoca una modificación de la estimulación inducida por agonistas de la unión de GTP a proteínas G unidas a membrana, una modificación del nivel de calcio intracelular, una modificación de la inducción inducida por agonistas de la actividad fosfolipasa C y/o una modificación de la producción AMPc. En cuanto a la modificación del nivel de calcio intracelular, el uso de compuestos de guanidina que provocan un aumento del nivel de calcio intracelular representa
30 entonces una forma de realización especial de la invención. A esta forma de realización pertenecen también compuestos de guanidina que son eficaces en modelos de animal conocidos para procesos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos.

35 Se prefieren compuestos de guanidina que también con respecto a su función efectora en el sentido descrito anteriormente son selectivos para receptores 5-HT5.

Formas farmacéuticas y formulación

40 Debido a sus propiedades farmacológicas pueden usarse los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención como principios activos para fines terapéuticos. A este respecto se llevan a una forma farmacéutica adecuada los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención preferentemente antes de la administración. Otro objeto de la presente invención son por tanto también composiciones, en particular composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de guanidina de acuerdo con la invención y así como un vehículo o agente de dilución farmacéuticamente aceptable.

45 Farmacéuticamente aceptables son los vehículos o coadyuvantes que pueden usarse de manera conocida en el área de la farmacia y campos afines, en particular los vehículos enumerados en las farmacopeas pertinentes (por ejemplo DAB (Farmacopea Alemana), F. Eur. (Farmacopea Europea), BP (*Baccalaureus Pharmaciae*), NF (Formulario Nacional), USP (Farmacopea de los Estados Unidos) y también otros vehículos cuyas propiedades no se oponen a una aplicación fisiológica.
50

Los vehículos y coadyuvantes adecuados pueden ser: humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes; antioxidantes; agentes anti-irritantes; formadores de quelato; coadyuvantes de recubrimiento con azúcar; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento
55 de olor, correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizadores; agentes de neutralización; aceleradores de permeación; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de engrasado y sobreengrasado; sustancias base para pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; coadyuvantes de extensión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; coadyuvantes para comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o recubrimientos; agentes de expansión; agentes secantes; agentes de enturbiamiento; agentes espesantes; ceras; ablandadores; aceites blancos. Una configuración correspondiente a esto se basa en el conocimiento especialista, tal como está descrito por ejemplo en Fiedler, H.P., Lexikon der
60 Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

65 Los ejemplos de vehículos y agentes de dilución adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatinas, silicato de calcio, celulosa

microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.

5 Los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención pueden formularse para garantizar al paciente una liberación inmediata o una liberación retardada del principio activo.

10 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas adecuadas con formas farmacéuticas sólidas, tales como polvo, polvos de talco, granulados, comprimidos, en particular comprimidos de película, pastillas, bolsitas, cachet, grajeas, cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios o formas farmacéuticas vaginales, formas farmacéuticas semisólidas, tales como pomadas, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, así como formas farmacéuticas líquidas, tales como disoluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas oftálmicas y óticas. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para la administración de los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención. Además pueden usarse también liposomas o microesferas.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse por ejemplo por vías habituales.

20 En la preparación de composiciones de acuerdo con la invención se mezclan o se diluyen los principios activos habitualmente con un coadyuvante adecuado, en este caso designado también como excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículo, soporte o medio para el principio activo. La adición con mezclado de otros coadyuvantes se realiza en caso necesario de manera en sí conocida. Pueden realizarse etapas de conformación, eventualmente en relación con procesos de mezclado, por ejemplo una granulación, compresión y similares.

25 El uso de acuerdo con la invención de los principios activos de acuerdo con la invención incluye en el contexto del tratamiento un procedimiento. A este respecto se administra al individuo que va a tratarse, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano, y también un animal útil o doméstico, una cantidad eficaz al menos de un compuesto de guanidina de fórmula I, por regla general formulado de manera correspondiente a la práctica farmacéutica.

30 La invención se refiere también a la preparación de agentes para el tratamiento de un individuo, preferentemente de un mamífero, en particular de un ser humano, animal útil o doméstico.

35 El compuesto de guanidina de fórmula I o la correspondiente composición farmacéutica pueden administrarse por vía oral, rectal, tópica, parenteral, incluyendo subcutánea, intravenosa e intramuscular, ocular, pulmonar o nasal. Se prefiere una administración oral.

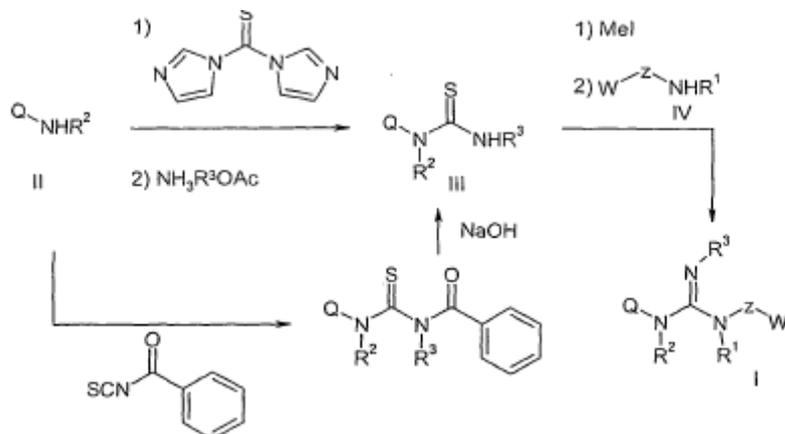
40 Una dosificación eficaz del principio activo puede depender del tipo de compuesto de guanidina, del tipo de administración, de la enfermedad que va a tratarse y de la gravedad de la enfermedad que va a tratarse. Una dosificación eficaz de este tipo del principio activo puede determinarse por el experto en la materia sin dificultades.

45 La dosificación depende de la edad, estado y peso del paciente así como del tipo de aplicación. Por regla general, la dosis de principio activo diaria asciende a entre aproximadamente 0,5 y 100 mg/kg de peso corporal en caso de administración oral y entre aproximadamente 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal en caso de administración parenteral.

Preparación de los compuestos de guanidina

50 Los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención pueden prepararse de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía, tal como se conocen por el experto. Así se ha descrito generalmente la síntesis de guanidina en J. Org. Chem. 1997,9, 1053; Tetrahedron 1999, 55 (10), 713; Tetrahedron Letters 1999, 40, 53; J. Org. Chem. 2000, 65, 8080 y las citas bibliográficas indicadas allí. La síntesis de los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con el esquema 1 ó 2 en condiciones de reacción habituales, tal como se describen por ejemplo en Journal of Medicinal Chemistry 1997, 40, página 2462-2465, Journal of Medicinal Chemistry 1999, 42, página 2920-2926, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001, 11, página 523-528, Journal of Medicinal Chemistry 2000, 43, página 3315-3321, Journal of Organic Chemistry 1991, 56, página 2139-2143 o Bioorganic and Medicinal Chemistry 2003, 11, 1319-1341.

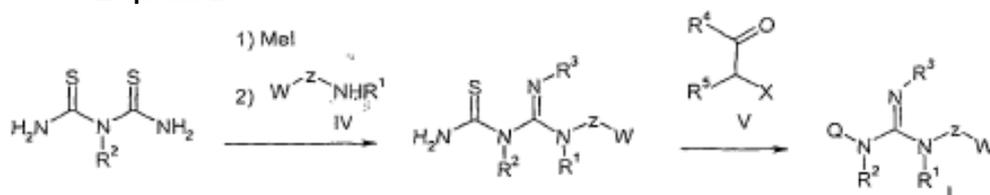
Esquema 1



- 5 Las hetarilaminas II pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie, volumen E8b y E8c, Stuttgart, 1994; M.B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, New York, 2001). Las aminas IV usadas según la vía de síntesis representada en el esquema 1 igualmente pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse por ejemplo según instrucciones conocidas (por ejemplo Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, volumen XI/1, Stuttgart, 1957).

Para el caso de que se trate de un resto tiazol sustituido en caso del resto Q, pueden formarse los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención de fórmula general I en una de las últimas etapas de acuerdo con el esquema 2. Para ello se usan α -halocetonas V que pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse según la bibliografía (por ejemplo Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, volumen VII/2c/, Stuttgart, 1977).

Esquema 2



- 20 El uso del producto intermedio IVA para la preparación de las guanidinas de acuerdo con la invención se realiza según procedimientos familiares para el experto, tal como se describen por ejemplo en las citas bibliográficas indicadas anteriormente.
- 25 Los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención pueden obtenerse así como en caso necesario purificarse al igual que los productos intermedios que se producen eventualmente de manera y modo convencionales, por ejemplo mediante recristalización en disolventes orgánicos habituales, preferentemente un alcohol de cadena corta tal como etanol, o con ayuda de técnicas cromatográficas.
- 30 Dependiendo de las sustancias de uso, los compuestos de guanidina de acuerdo con la invención de fórmula I se producen en forma libre o ya como sales de adición de ácido. Tanto los compuestos en forma libre como las sales de estos compuestos resultantes de acuerdo con el procedimiento pueden transformarse en sales de adición de ácido deseadas o en la forma libre de manera en sí conocida.
- 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla. Ha de observarse que la designación y la representación a modo de fórmula de sales con nitrógeno protonado reproduce únicamente una de varias posibilidades registradas todas sin excepción con respecto a la distribución de carga. Esto se aplica también para formas tautoméricas.

Ejemplos de preparación

40

Ejemplo 1: N-(2-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina

1.1. N-1,3-tiazol-2-il-1H-imidazol-1-carbotioamida

Se agitaron 35 g (349,5 mmol) de 2-aminotiazol y 62,3 g (349,5 mmol) de tiocarbonildiimidazol en 1300 ml de acetonitrilo en total durante 4 días a temperatura ambiente. La filtración del precipitado formado y el secado dio como resultado 65,5 g de cuerpos sólidos ligeramente amarillos.

5 1.2. N-1,3-tiazol-2-il-tiourea

Una mezcla de 65 g (309,1 mmol) de N-1,3-tiazol-2-il-1H-imidazol-1-carbotioamida y 260 g de acetato de amonio en 400 ml de etanol se calentó durante 1,5 horas hasta 80 °C, tras finalizar la reacción se separó por destilación el disolvente y el residuo obtenido se mezcló con agua. Tras la extracción con CH₂Cl₂ y el secado de la fase orgánica con Na₂SO₄ se obtuvieron 59,6 g del producto objetivo.

1.3. N-(2-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina

Se suspendieron 400 mg (2,51 mmol) de N-1,3-tiazol-2-il-tiourea en 20 ml de metanol y se mezclaron con 392 mg (2,76 mmol) de yoduro de metilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas en reflujo. Tras la separación destilativa del disolvente a vacío se suspendió el residuo así obtenido en 20 ml de etanol, se mezcló con 1,72 g (12,6 mmol) de 2-metoxibencilamina y se agitó durante 20 horas en reflujo. El disolvente se separó en el rotavapor. Se separó el residuo por medio de HPLC preparativa (columna RP-18, eluyente agua/acetonitrilo/ácido acético al 0,1%) y se aislaron 380 mg de N-(2-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina. ESI-EM [M+H⁺] = 263,15

Ejemplo 2: N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

2.1 N-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonotioil}benzamida

Se calentaron 3,10 g de 2-amino-4-feniltiazol (176 mmol) de y 3,00 g de isotiocianato de bencóilo en 50 ml de acetona durante 2 horas en reflujo, formándose un sólido amarillo. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 30 minutos a 5 °C, el sólido se separó por filtración con succión y se lavó varias veces con n-pentano. Tras el secado se obtuvieron 4,20 g de la estructura objetivo como sólido amarillo amorfo. ESI-EM [M+H⁺] = 340,05

2.2 N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)tiourea

Se suspendieron 4,20 g de N-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonotioil}benzamida (339 mmol) en 40 ml de metanol, se disolvieron en disolución acuosa de hidróxido de sodio (550 mg de NaOH disueltos en 3 ml de H₂O) y se calentaron durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se mezcló con agua y el sólido precipitado se separó por filtración con succión. Tras secar se obtuvieron 2,90 g de un sólido ligeramente amarillo. ESI-EM [M+H⁺] = 236,05

2.3 Yodohidrato de N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo

Se mezclaron 2,54 g de N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)tiourea (235 mmol) en 50 ml de metanol con 2,24 g de yoduro de metilo y se agitaron durante 3 horas en reflujo. A continuación se concentró la mezcla de reacción, se mezcló el residuo obtenido con n-pentano y se secó. Se obtuvieron 3,90 g de producto como sólido amarillo, que se usaron posteriormente sin purificación adicional. ESI-EM [M+H⁺] = 250,15

2.4 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

Se disolvieron 3,00 g de yodohidrato de N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo (377 mmol) y 3,60 g de 2,6-dimetoxibencilamina (167 mmol) en 30 ml de n-propanol y se calentaron durante 2 horas a 95 °C en el microondas (irradiación: 300 vatios). A continuación se concentró la mezcla, se suspendió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó respectivamente con H₂O, disolución de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Tras la cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 96:4) se recristalizó el sólido así obtenido en metanol, y se obtuvieron 1,25 g de un sólido amorfo blanco.

ESI-EM [M+H⁺] = 369,15

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,90 (s, 6H), 4,45 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,78 (s, 1 H), 7,2-7,3 (m, 5H), 7,78 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

Ejemplo 3: N-(2,6-dimetoxibencil)-N-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

3.1 N-[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil}tiourea

Se dispusieron 2,00 g (14,8 mmol) de ditiobiuret en 25 ml de metanol y se añadieron a TA 2,10 g (14,8 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se calentó durante 3 horas a reflujo, entonces se concentró la disolución, se diluyó con 25 ml de etanol y se añadieron 2,47 g (14,8 mmol) de 2,6-dimetoxibencilamina. A continuación se agitó de nuevo

durante 2 horas en reflujo y a continuación durante 30 minutos a 5 °C. La filtración del precipitado producido dio como resultado 970 mg de N-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]tiourea.
ESI-EM [M+H⁺] = 268,3

5 3.2 N-(2,6-dimetoxi-bencil)-N'-(4-etil-tiazol-2-il)-guanidina

Se suspendieron 200 mg (0,75 mmol) de N-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]tiourea, 130 mg (0,77 mmol) de 1-bromo-2-butanona y 104 mg (0,80 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de dioxano y se agitaron durante 2 horas a 100 °C. Tras concentrar la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución acuosa de cloruro de sodio y se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio. Tras separar el agente secante y el disolvente se obtuvo un residuo oleoso que se purificó en gel de sílice con diclorometano/metanol. Mediante mezclado con n-pentano se obtuvieron 100 mg de N-(2,6-dimetoxi-bencil)-N'-(4-etil-tiazol-2-il)-guanidina como sólido blanco.
ESI-EM [M+H⁺] = 269,05

15 **La preparación de los productos finales de fórmula I**

Los compuestos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 17, 18, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 92 y 93 se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV de manera análoga al ejemplo 1 y 2, los compuestos 19, 21, 25, 31-104 mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas IV y V de manera análoga al ejemplo 3:

Ejemplo 4:

25 Clorhidrato de N-(2,5-dimetilbencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 261,25

Ejemplo 5:

30 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 293,25

Ejemplo 6:

35 Clorhidrato de N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 297,05

Ejemplo 7:

40 Clorhidrato de N-(2-clorobencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 267,05

Ejemplo 8:

45 Clorhidrato de N-(2-etoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 277,05

Ejemplo 9:

50 N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 281,05

Ejemplo 10:

55 Acetato de N-(2-hidroxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 249,1

Ejemplo 11:

60 Clorhidrato de N-(2-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 277,05

Ejemplo 12:

65 N-(2-metilbencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 247,05

Ejemplo 13

Clorhidrato de N-(3-clorobencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 267,0$

5

Ejemplo 14:

Clorhidrato de N-(3-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 263,1$

10

Ejemplo 15:

N-(4-metoxibencil)-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 263,05$

15

Ejemplo 16: (ejemplo comparativo)

Clorhidrato de N-[2-(2-metoxifenil)etil]-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 277,1$

20

Ejemplo 17:

N-[2-(benciloxi)bencil]-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 339,05$

25

Ejemplo 18:

N-1,3-tiazol-2-il-N'-[2-(trifluorometil)bencil]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 301,0$

30

Ejemplo 19:

Bromhidrato de N-{4-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 505,15$

35

Ejemplo 20: (ejemplo comparativo)

N-[imino(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]-2-metoxibenzamida
ESI-EM $[M+H^+] = 277,05$

40

Ejemplo 21:

Bromhidrato de N-[4-(2,5-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 437,15/439,15$

45

Ejemplo 22: (ejemplo comparativo)

N-[3-(3-{[imino(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]amino}propoxi)fenil]acetamida
ESI-EM $[M+H^+] = 334,1$

50

Ejemplo 23: (ejemplo comparativo)

(2E)-But-2-endoato de N-[3-(3-acetilfenoxi)propil]-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 319,1$

55

Ejemplo 24: (ejemplo comparativo)

(2E)-but-2-endoato de N-(2-metoxibencil)-N'-metil-N"-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 277,0$

60

Ejemplo 25:

Bromhidrato de N-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 427,15$

65

Ejemplo 26: (ejemplo comparativo)

(2E)-But-2-endoato de N-etil-N'-(2-metoxibencil)-N"-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 291,0$

5 **Ejemplo 27:**

(2E)-But-2-endoato de N-1,3-benzotiazol-2-il-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 343,1$

10 **Ejemplo 28:**

(2E)-But-2-endoato de N-1,3-benzotiazol-2-il-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 313,0$

15 **Ejemplo 29:** (ejemplo comparativo)

(2E)-But-2-endoato de N-[2-(2-clorofenoxi)etil]-N'-1,3-tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 297,0$

20 **Ejemplo 30:** (ejemplo comparativo)

Acetato de N-(2-metoxi-bencil)-N'-tiofen-3-il-guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 262,25$

25 **Ejemplo 31:**

N-(2-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 339,05$

30 **Ejemplo 32:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 307,25$

35 **Ejemplo 33:**

N-(2-metoxibencil)-N'-[4-(2-naftil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 389,05$

40 **Ejemplo 34:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(2-naftil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 419,15$

45 **Ejemplo 35:**

N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 373,05$

50 **Ejemplo 36:**

N-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 349,15$

55 **Ejemplo 37:**

(2E)-But-2-endoato de N-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 319,15$

60 **Ejemplo 38:**

N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 403,25$

65 **Ejemplo 39:**

(2E)-But-2-endoato de N-(2-metoxibencil)-N'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 277,05$

Ejemplo 40:

5 N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 291,15$

Ejemplo 41: (ejemplo comparativo)

10 N-(2-metoxibencil)-N'-(4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 340,15$

Ejemplo 42: (ejemplo comparativo)

15 (2E)-But-2-endoato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 370,15$

Ejemplo 43:

20 (2E)-But-2-endoato de N-[4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 373,05$

Ejemplo 44:

25 N-[4-(2-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 403,05$

Ejemplo 45: (ejemplo comparativo)

30 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 370,0$

Ejemplo 46: (ejemplo comparativo)

35 N-(2-metoxibencil)-N'-(4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3,85 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 6,95 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,25-7,80 (m, 6H), 8,55 (m, 2H).

Ejemplo 47:

[2-({Imino[(2-metoxibencil)amino]metil}amino)-1,3-tiazol-4-il]acetato de metilo
ESI-EM $[M+H^+] = 440,25$

Ejemplo 48: (ejemplo comparativo)

N-(2-metoxibencil)-N'-(4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 340,15$

Ejemplo 49:

(2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)acetato de metilo
ESI-EM $[M+H^+] = 365,15$

Ejemplo 50: (ejemplo comparativo)

Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 370,25$

Ejemplo 51:

(2E)-But-2-endoato de 2-(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)acetamida
ESI-EM $[M+H^+] = 440,25$

Ejemplo 52:

(2E)-But-2-endoato de N-(2-metoxibencil)-N'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 331,05

5 **Ejemplo 53:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 361,05

10 **Ejemplo 54:**

(2E)-But-2-endoato de N-(2-metoxibencil)-N'-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 277,25

15 **Ejemplo 55:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 307,25

20 **Ejemplo 56:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 387,15

25 **Ejemplo 57:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 383,15

30 **Ejemplo 58:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 399,15

35 **Ejemplo 59:**

N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 357,05

40 **Ejemplo 60:**

N-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 394,05

45 **Ejemplo 61:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(3-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 399,15

50 **Ejemplo 62:**

N-{4-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 440,2

55 **Ejemplo 63:**

Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 438,3

60 **Ejemplo 64:**

Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 453,05

65 **Ejemplo 65:**

Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 454,15

Ejemplo 66:

5 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 369,15

Ejemplo 67:

10 Bromhidrato de N-[4-(1-benzofuran-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 409,05

Ejemplo 68:

15 Bromhidrato de N-[4-(3,5-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 3,83 (s, 6H), 4,53 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,24 (m, 1 H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,99 (s, 1 H), 8,34 (s ancho, 2H), 9,50 (s ancho, 1 H), 11,90 (s ancho, 1 H).

Ejemplo 69:

20 Bromhidrato de N-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 413,05

Ejemplo 70:

25 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 387,15

Ejemplo 71:

30 Bromhidrato de N-[4-(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)fenil]metanosulfonamida
ESI-EM $[M+H]^+$ = 462,15

Ejemplo 72:

35 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(3-tienil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 375,05

Ejemplo 73:

40 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 387,15

Ejemplo 74:

45 Bromhidrato de N-(4-bifenil-4-il-1,3-tiazol-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 445,15

Ejemplo 75:

50 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 399,15

Ejemplo 76: (ejemplo comparativo)

Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(difenilmetil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 459,25

Ejemplo 77:

60 Bromhidrato de N-[4-(5-cloro-2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 409,05

Ejemplo 78:

Bromhidrato de N-[4-(1-benzotien-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 425,05$

Ejemplo 79:

5 Acetato de N-[4-(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)fenil]acetamida
ESI-EM $[M+H^+] = 462,15$

Ejemplo 80:

10 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-8H-indeno[1,2-d][1,3]tiazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 381,15$

Ejemplo 81:

15 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 375,05$

Ejemplo 82:

20 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 447,05$

Ejemplo 83:

25 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(3-fenilisoxazol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 436,15$

Ejemplo 84:

30 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 437,15$

Ejemplo 85:

35 Bromhidrato de N-[4-(1-adamantil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 427,15$

Ejemplo 86:

40 N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-N'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 295,05$

Ejemplo 87:

45 Bromhidrato de N-[4-(3,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 405,15$

Ejemplo 88:

50 Bromhidrato de N-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 426,05$

Ejemplo 89:

55 Bromhidrato de N-[4-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 403,05$

Ejemplo 90:

60 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 375,05$

Ejemplo 91:

65 Bromhidrato de N-[4-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

ESI-EM $[M+H^+] = 405,15$

Ejemplo 92:

- 5 N-(2-metoxibencil)-N'-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 310,15$

Ejemplo 93:

- 10 Acetato de N-1H-bencimidazol-2-il-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 296,15$

Ejemplo 94:

- 15 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 347,15$

Ejemplo 95:

- 20 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-isopropilfenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 411,15$

Ejemplo 96:

- 25 Bromhidrato de N-[4-(1-benzotien-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 425,05$

Ejemplo 97:

- 30 N-(4-ciclohexil-1,3-tiazol-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 375,15/376,15$

Ejemplo 98:

- 35 N-[4-(2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 357,05$

Ejemplo 99:

- 40 N-[4-(3-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 357,05$

Ejemplo 100:

- 45 N-(2-metoxibencil)-N'-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 423,05$

Ejemplo 101:

- 50 N-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 383,05$

Ejemplo 102:

- 55 2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-N,N,4-trimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida
ESI-EM $[M+H^+] = 378,15$

Ejemplo 103:

- 60 N-(2-metoxibencil)-N'-[4-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 407,05$

Ejemplo 104:

- 65 N-[4-[2-[[imino[(2-metoxibencil)amino]metil]amino]-1,3-tiazol-4-il]fenil]metanosulfonamida
ESI-EM $[M+H^+] = 432,05$

Ejemplo 105:

N'-(2,6-dimetoxibencil)-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)guanidina x 0,5 (2E)-but-2-endioato; ESI-EM $[M+H]^+$ = 370,1

5 Se preparó N'-(2,6-dimetoxibencil)-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)guanidina de manera análoga al ejemplo 1 con las siguientes variaciones: la alquilación de N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiourea con yoduro de metilo se realizó en presencia de 1,5 equivalentes de trietilamina y la reacción de N'-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)imidotiocarbamato de metilo con 2,6-dimetoxibencilamina se realizó a 140 °C en el microondas (120 vatios). Tras la purificación

10 cromatográfica se transformó el producto en el (2E)-but-2-endioato.
 RMN-¹H (500 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 3,83 (s, 6H), 4,42 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,24 (s a, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,96 (s a, 2H). RMN-¹³C (100,6 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 33,80 (t), 55,92 (q), 104,15 (2x d), 112,67(s), 127,13, (d), 128,53 (2x d), 129,73 (d), 133,14 (s), 134,00 (2x d), 156,13 (s), 158,07 (s), 166,02 (2x s).

Ejemplo 106:

(2E)-But-2-endioato de N''-(2-metoxibencil)-N-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)guanidina; ESI-EM $[M+H]^+$ = 340,1

La síntesis se realizó de manera análoga al ejemplo 105

20

Ejemplo 107:

N'-(2,6-dimetoxibencil)-N'-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}guanidina

25 La preparación se realizó de manera análoga al ejemplo 3 mediante reacción de 140 mg (0,52 mmol) de N-[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]tiourea con 140 mg (0,52 mmol) de bromuro de 4-(trifluorometil)fenacilo. Los productos de partida se suspendieron en 3 ml de dioxano, se añadieron 0,3 ml de ácido acético y se calentaron durante 40 minutos en el microondas (irradiación 300 W). A continuación se concentró la mezcla y el producto bruto obtenido se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 1-4 %). El mezclado de la

30 espuma amarillenta obtenida con metil-terc-butil éter dio como resultado 120 mg de un sólido amorfo blanco
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 437,05.

De manera análoga al ejemplo 107 se prepararon:

Ejemplo 108:

N'-(2,6-dimetoxibencil)-N'-{4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}guanidina
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 437,05

Ejemplo 109:

Bromhidrato de N-{4-[4-(difluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 435,05

Ejemplo 110:

Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-{4-[4-(dimetilamino)fenil]-1,3-tiazol-2-il}guanidina
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 412,15

Ejemplo 111:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 417,15

Ejemplo 112:

Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 417,15

Ejemplo 113:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(2,6-dimetoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
 ESI-EM $[M+H]^+$ = 429,15

Ejemplo 114:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluoro-1-naftil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 437,25$

Ejemplo 115:

5 N-[4-(2,3-dihidro-l-benzofuran-5-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 411,15$

Ejemplo 116:

10 N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 421,05$

Ejemplo 117: (ejemplo comparativo)

15 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(2-furil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 359,15$

Ejemplo 118:

20 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 401,15$

Ejemplo 119:

25 N-[4-(2,6-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 439,05$

Ejemplo 120: (ejemplo comparativo)

30 2-(2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
ESI-EM $[M+H^+] = 462,25$

Ejemplo 121:

35 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-metil-2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 289,05$

Ejemplo 122:

40 Bromhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 370,85$

Ejemplo 123: (ejemplo comparativo)

45 Acetato de N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 404,25$

Ejemplo 124:

50 N-[4-(4-cloro-2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 409,05$

Ejemplo 125:

55 [(2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]carbamato de terc-butilo
ESI-EM $[M+H^+] = 422,15$

Ejemplo 126: (ejemplo comparativo)

60 N-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 440,05$

Ejemplo 127:

65 N-(4,5-dihidronafto[1,2-d][1,3]tiazol-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

ESI-EM $[M+H^+] = 395,15$

Ejemplo 128:

5 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[5-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 387,15$

De manera análoga al ejemplo 2 se prepararon:

10 **Ejemplo 129:**

N-(5-fluoro-2-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 357,05$

15 **Ejemplo 130:**

Fumarato de N-(5-fluoro-2-metoxibencil)-N'-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 295,05$

20 **Ejemplo 131:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-isopropil-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+] = 335,15$

25 **Ejemplo 132:**

N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

132.1 Bromuro de 2-cloro-6-metoxi-bencilo

30 A 13,0 g (84,92 mmol) de 3-cloro-2-metilanol en 80 ml de CCl_4 se añadieron a reflujo en primer lugar 0,4 g de peróxido de dibenzoilo, a continuación en porciones con una mezcla de 15,2 g de N-bromosuccinimida y 0,4 g de peróxido de dibenzoilo. Tras finalizar la reacción se concentró la mezcla, se suspendió el residuo en diclorometano, se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró de nuevo. 20,8 de aceite amarillo.

132.2 Clorhidrato de 2-cloro-6-metoxi-bencilamina

40 A una suspensión de 24 g de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral; desaceitado con n-pentano) en 20 ml de DMF se añadieron gota a gota a 5 °C 13 g de iminodicarboxilato de di-terc-butilo, disuelto en 40 ml de DMF. Tras 1 h se añadieron 15 g de bromuro de 2-cloro-6-metoxibencilo (producto bruto 131.1), disuelto en 40 ml de DMF, la mezcla se mezcló con otros 100 ml de DMF y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento se eliminó el NaH en exceso mediante adición de 20 ml de DMF-agua 1:1, a continuación se concentró hasta sequedad, el residuo obtenido se suspendió en diclorometano, se lavó sucesivamente con disolución de HCl 0,1 n y disolución saturada de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró de nuevo. El mezclado del residuo aceitoso así obtenido con ciclohexano dio como resultado 11,9 g de cuerpos sólidos beige, que se hicieron reaccionar posteriormente de manera directa sin purificación adicional.

50 Para la separación de Boc se mezclaron 11,6 g de cuerpos sólidos en 60 ml de diclorometano con 60 ml de HCl 4 n en dioxano y se calentó durante 2 h hasta 70 °C. La concentración de la mezcla de reacción y el tratamiento del aceite obtenido con n-pentano dio como resultado 6,0 g de clorhidrato de 2-cloro-6-metoxi-bencilamina como cuerpos sólidos amorfos, ESI-EM $[M+H^+] = 172,05$. Para las reacciones posteriores se transformó el clorhidrato en la base libre.

55 132.3 N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

La reacción de 0,35 g de yodohidrato de N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo (0,93 mmol) y 0,5 g de 2-cloro-6-metoxi-bencilamina (2,91 mmol) de manera análoga al ejemplo 2, 2.4, dio como resultado 220 mg de N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina; ESI-EM $[M+H^+] = 373,05$

60 De manera análoga al ejemplo 132 se prepararon:

Ejemplo 133: (ejemplo comparativo)

65 N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-(4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina ESI-EM $[M+H^+] = 374,05$

Ejemplo 134: (ejemplo comparativo)

N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-[4-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 410,05

5

Ejemplo 135:

N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-(4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 375,05

10

Ejemplo 136:

N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 391,05

15

Ejemplo 137: (ejemplo comparativo)

N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxi-6-metilbencil)guanidina

20

137.1 Clorhidrato de 2-metoxi-6-metilbencilamina

La preparación se realizó de manera análoga al ejemplo 2; 2.4, partiendo de 7,1 g (41,61 mmol) de cloruro de 2-metoxi-6-metilbencilo. La separación de Boc dio como resultado 1,2 g de clorhidrato de 2-metoxi-6-metilbencilamina como sólido blanco; Para las reacciones posteriores se transformó el clorhidrato en la base libre. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), 8 (ppm) = 2,38 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,86 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 7,29 (t, 1H), 7,45 (s a, 3H).

25

137.2 N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxi-6-metilbencil)guanidina

La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 2; 2.4, partiendo de 260 mg (0,63 mmol) de yodohidrato de N'-[(4-(5-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo con 260 mg (1,39 mmol) de clorhidrato de 2-metoxi-6-metilbencilamina; tras la purificación se obtuvieron 64 mg del producto objetivo como sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆), 8 (ppm) = 2,48 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (d, 2H), 6,89 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 9,81 (s a, 1 H), 11,68 (s a, 1 H).

30

35 De manera análoga se prepararon:

Ejemplo 138:

N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-metoxi-6-metilbencil)guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 371,15

40

Ejemplo 139:

N-(2-metoxi-6-metilbencil)-N'-(4-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 355,05

45

Ejemplo 140: (ejemplo comparativo)

N-(2-metoxi-6-metilbencil)-N'-(4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 354,15

50

Ejemplo 141:

N-(2-fluoro-6-metoxibencil)-N'-[4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 375,15

55

Ejemplo 142:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

60

142.1 2-Bromo-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona

Se mezclaron 450 mg (2,92 mmol) de 2-fluorohidroxiacetofenona en 5 ml de dietoxietano con 2,5 g de CuBr₂ y se calentaron durante 1 hora a 120 °C en el microondas. La filtración de la mezcla a través de celite y la concentración dieron como resultado 870 mg de aceite rojo que posteriormente se usó directamente.

65

142.2 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

La reacción de manera análoga al ejemplo 107 dio como resultado el producto objetivo; 188 mg; ESI-EM $[M+H]^+$ = 403,25.

5

Ejemplo 143: (ejemplo comparativo)

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluorobencil)-1,3-tiazol-2-il]guanidina. Preparación de manera análoga al ejemplo 3, 3.2; el producto bruto aislado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase inversa (columna Chromabond, acetonitrilo/agua + ácido acético al 0,1 %; 0-100 %). Tras la liofilización se obtuvo 1 mg del producto objetivo como sólido blanco; ESI-EM $[M+H]^+$ = 401,15.

10

Ejemplo 144: (ejemplo comparativo)

15 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

144.1 1-(5-Fluoropiridin-2-il)etanona

Se suspendieron 1 g (5,68 mmol) de 2-bromo-5-fluoropiridina, 160 mg de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio y 170 mg de Cul en el matraz calentado con gas protector en 30 ml de acetonitrilo, se añadieron 6,09 g (16,87 mmol) de (1-etoxivinil)-tributylestano, se calentó la mezcla durante 8 horas a reflujo, a continuación se añadieron 200 ml de HCl 1,5 n y de nuevo se llevó a reflujo durante 1 hora. Para el procesamiento se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo 3x con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron con MgSO₄. Tras la filtración se mezcló la mezcla con 30 ml de disolución saturada de KF, se filtró a través de celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-3 %) dio como resultado 120 mg de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona como aceite, que posteriormente se hizo reaccionar directamente.

20

25

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) = 2,65 (s, 3H), 7,92 (m, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,74 (d, 1 H).

30 144.2 2-Bromo-1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona

Se agitaron 100 mg de 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanona, 500 mg de tribromuro unido con polímero (1 mmol de Br₃⁻/g, empresa Aldrich) y 0,05 ml de ácido acético glacial en 5 ml de THF durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente. La filtración y la concentración dio como resultado 150 mg del bromuro deseado como aceite amarillo que posteriormente se hizo reaccionar sin purificación adicional.

35

144.3 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 107; se aislaron 83 mg del producto objetivo; ESI-EM $[M+H]^+$ = 388,15.

40

Ejemplo 145: (ejemplo comparativo)

N-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

45

145.1 1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)etanona

A una disolución de 15 g (10,71 mmol) de 2-ciano-3,5-difluoropiridina en 100 ml de THF se añadió gota a gota con agitación a 0 °C bromuro de metilmagnesio (10 ml de una disolución 3 N en dietil éter), a continuación se agitó posteriormente hasta obtener la reacción completa a temperatura ambiente. Para el procesamiento se acidificó con H₂SO₄ al 10 % hasta pH 4, a continuación se ajustó de manera básica con NH₄OH al 25 %, se extrajo 2x con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-5 %) dio como resultado 500 mg de un aceite claro que en reposo cristalizó.

50

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) = 2,62 (sm 3H), 8,11 (m, 1 H), 8,86 (d, 1H).

55

145.2 2-Bromo-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etanona

La bromación se realizó de manera análoga al ejemplo 144.2, el bromuro obtenido posteriormente se hizo reaccionar directamente.

60

145.3 N-[4-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

La reacción se realizó de manera análoga al ejemplo 107; se aislaron 90 mg del producto objetivo como sólido claro; ESI-EM $[M+H]^+$ = 406,05.

65

Ejemplo 146: (ejemplo comparativo)

N-[(2-metoxi-1-naftil)metil]-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

La preparación se realizó de manera análoga al ejemplo 2; ESI-EM $[M+H^+]$ = 389,15.

5

Ejemplo 147: (ejemplo comparativo)

Clorhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-pirrolidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina

10 Se mezclaron 490 mg (1,06 mmol) de 2-(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo del ejemplo 120 en 20 ml de dioxano a temperatura ambiente con 5 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitaron durante 3 horas. La cromatografía del producto bruto obtenido tras la concentración a través del gel de sílice en fase inversa (columna Chromabond, acetonitrilo/agua + ácido acético glacial al 0,1 %; 0-100 %) dio como resultado 240 mg del producto objetivo como sólido claro; ESI-EM $[M+H^+]$ = 362,15.

15 **Ejemplo 148:** (ejemplo comparativo)

N-[4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

20 Una mezcla de 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-pirrolidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina, ejemplo 147, 0,021 ml de cloruro de acetilo y 0,04 ml de piridina en 10 ml de THF se agitó durante 1 hora a 5 °C, después durante 4 horas a temperatura ambiente. La cromatografía del producto bruto a través de gel de sílice en fase inversa (columna Chromabond, acetonitrilo/agua + ácido acético glacial al 0,1 %; 0-100 %) dio como resultado 33 mg del producto deseado; ESI-EM $[M+H^+]$ = 404,15.

25 **Ejemplo 149:** (ejemplo comparativo)

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

30 Se mezclaron 72 mg (0,2 mmol) de clorhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-pirrolidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina, ejemplo 147, y 20 mg de formalina (disolución acuosa al 37 %) a 10 °C con 51 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, se agitaron durante 30 minutos a 10 °C y durante 2 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento se concentró la mezcla, se suspendió el residuo en diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró de nuevo. Tras la cromatografía del producto bruto a través de gel de sílice en fase inversa (columna Chromabond, acetonitrilo/agua + ácido acético glacial al 0,1 %; 0-100 %) se obtuvieron 22 mg de cuerpos sólidos blancos, ESI-EM $[M+H^+]$ = 376,15.

35

Ejemplo 150: (ejemplo comparativo)

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-{4-[1-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il}guanidina

40 La reacción de 170 mg (0,38 mmol) de clorhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-pirrolidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina, ejemplo 147, con 68,85 mg de cloruro de ácido bencenosulfónico y 0,12 ml de trietilamina en 15 ml de acetonitrilo y la purificación del producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-5 %) dio como resultado 70 mg del producto deseado como cuerpos sólidos blancos; ESI-EM $[M+H^+]$ = 502,45

45 **Ejemplo 151:** (ejemplo comparativo)

N-[4-(1-bencilpirrolidin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

50 Se agitaron 177 mg de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-pirrolidin-2-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina, base libre del ejemplo 147, 100 mg de bromuro de bencilo y 870 mg de triazabicyclodeceno unido con polímero (1,3 mmol/g, empresa Argonaut) en 20 ml de acetonitrilo durante la noche a temperatura ambiente. La cromatografía del residuo obtenido tras la concentración en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-5 %) dio como resultado 112 mg de cuerpos sólidos blancos; ESI-EM $[M+H^+]$ = 452,15.

55 **Ejemplo 152:** (ejemplo comparativo)

N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

60 La reacción de 130 mg (0,31 mmol) de yodohidrato de N'[[4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]imidotiocarbamato de metilo, la preparación de manera análoga al ejemplo 2,3, con 120 mg de 2-cloro-6-metoxibencilamina de manera análoga al ejemplo 2.4 y el mezclado del producto bruto obtenido en metil-terc-butil éter dio como resultado 33 mg del producto objetivo.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) = 3,87 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 8,95 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

65 **Ejemplo 153:** (ejemplo comparativo)

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-{4-[4-fluoro-2-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il}guanidina

153.1 1-[4-Fluoro-2-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]jetanona

5 Se calentaron 0,5 g (3,24 mmol) de 4-fluoro-2-hidroxiacetofenona, 720 mg (3,87 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina, 900 mg de K₂CO₃ y una cantidad catalítica de NaI en 20 ml de acetona durante 20 horas a reflujo. La mezcla se concentró, se suspendió en diclorometano, se lavó con agua y disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró de nuevo. La cromatografía del producto bruto en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-4 %) dio como resultado 730 mg de un aceite incoloro, transparente; ESI-EM [M+H⁺] = 268,15.

10 153.2 Se bromaron 150 mg (0,56 mmol) de 1-[4-fluoro-2-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]jetanona de manera análoga al ejemplo 144.2; el aceite obtenido tras la concentración posteriormente se hizo reaccionar directamente.

153.3 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-[4-fluoro-2-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina

15 La reacción de manera análoga al ejemplo 3 dio como resultado del producto deseado como sólido blanco; 66 mg; ESI-EM [M+H⁺] = 516,15.

Ejemplo 154:

20 Clorhidrato de N-[4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
La separación del grupo Boc partiendo de 675 mg (1,6 mmol) de [(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]carbamato de terc-butilo de manera análoga al ejemplo 147 dio como resultado 570 mg de cuerpos sólidos; ESI-EM [M+H⁺] = 422,15.

25 **Ejemplo 155:** (ejemplo comparativo)

N-[(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]benzamida

30 La reacción de 50 mg (0,16 mmol) de clorhidrato de N-[4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina, base libre del ejemplo 154, con 24,2 mg de cloruro de benzoilo en 5 ml de THF con adición de 230 mg de NMM unido con polímero (1,7 mmol/g; empresa Argonaut) y la cromatografía del producto bruto en gel de sílice diclorometano/metanol 0-2 %) dio como resultado 20 mg; ESI-EM [M+H⁺] = 426,15.

Ejemplo 156: (ejemplo comparativo)

35 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina
La aminación reductora de 100 mg (0,28 mmol) de clorhidrato de N-[4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina, base libre del ejemplo 154, con 0,04 ml de acetona y 120 mg de triacetoxiborohidruro de sodio en 10 ml de acetonitrilo de manera análoga al ejemplo 149 dio como resultado el producto objetivo como cuerpos sólidos blancos; 52 mg; ESI-EM [M+H⁺] = 404,15.

Ejemplo 157: (ejemplo comparativo)

N-[(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]butan-1-sulfonamida

45 La reacción de 100 mg (0,33 mmol) de clorhidrato de N-[4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina, base libre del ejemplo 154, con 60,4 mg de cloruro del ácido butanosulfónico en 5 ml de THF con adición de 480 mg de NMM unido con polímero (1,7 mmol/g; empresa Argonaut) y la cromatografía del producto bruto en gel de sílice diclorometano/metanol 0-2 %) dio como resultado 46 mg; ESI-EM [M+H⁺] = 442,05.

50 **Ejemplo 158:** (ejemplo comparativo)

Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-[(dimetilamino)metil]-1,3-tiazol-2-il]guanidina

55 La aminación reductora de clorhidrato de N-[4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina, base libre del ejemplo 154, de manera análoga al ejemplo 149 en 5 ml de DMF usando MP triacetoxiborohidruro unido con polímero (2 mmol/g, empresa Argonaut) dio como resultado 24 mg de producto objetivo; ESI-EM [M+H⁺] = 350,15.

Ejemplo 159: (ejemplo comparativo)

60 [(2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)metil]carbamato de metilo

65 Se mezclaron 360 mg (1,12 mmol) de clorhidrato de N-[4-(aminometil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina, base libre del ejemplo 154, en 13,5 ml de THF con 0,2 ml de NMM, y con agitación se añadieron gota a gota 0,1 ml de éster metílico del ácido clorofórmico en 1,5 ml de THF. Tras finalizar la reacción se concentró la mezcla, se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó y se concentró.

La cromatografía del producto bruto en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-1 %) dio como resultado 140 mg; ESI-EM $[M+H]^+$ = 380,05.

Ejemplo 160:

5 2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de metilo

La bromación de 800 mg (4,08 mmol) de acetato de metil-4-fluorobenzoilo de manera análoga al ejemplo 144.2 y reacción posterior para obtener el tiazol de manera análoga al ejemplo 3 dio como resultado 27 mg.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) = 3,68 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,34 (m a, 2H), 6,69 (d, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32(m, 1 H), superpuesto 6,95-7,40 (m, 2H), 7,63 (m a, 2H).

Ejemplo 161: (ejemplo comparativo)

15 4-(2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
ESI-EM $[M+H]^+$ = 476,15

Ejemplo 162: (ejemplo comparativo)

20 Clorhidrato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-piperidin-4-il-1,3-tiazol-2-il)guanidina
La separación del grupo Boc partiendo de 490 mg (1,0 mmol) de 4-(2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo de manera análoga al ejemplo 147 dio como resultado 380 mg de cuerpos sólidos; ESI-EM $[M+H]^+$ = 376,1

Ejemplo 163: (ejemplo comparativo)

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-{4-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}guanidina ESI-EM $[M+H]^+$ = 454,05

Ejemplo 164: (ejemplo comparativo)

N-[4-(3-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

35 164.1 1-(3-Cloropiridin-2-il)etanona

La reacción de Grignard partiendo de 0,5 g (0,61 mmol) de 2-ciano-3-cloropiridina de manera análoga al ejemplo 145,1 dio como resultado 360 mg del producto deseado como aceite amarillo claro.
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) = 2,65 (s, 3H), 7,66 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H).

40 164.2 N-[4-(3-cloropiridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

La bromación de manera análoga al ejemplo 144.2 y la reacción posterior de la correspondiente 2-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)etanona de manera análoga al ejemplo 3 dio como resultado 110 mg del producto objetivo como sólido claro; ESI-EM $[M+H]^+$ = 404,25

Ejemplo 165:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(8-fluoroquinolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

50 165.1 Trifluorometanosulfonato de 8-fluoroquinolin-4-ilo

A 1,9 g (11,65 mmol) de 8-fluoro-4-hidroxiquinolina y 4,7 ml de trietilamina en 15 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a 5 °C 4,9 g de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, disueltos en 5 ml de diclorometano, y se agitaron durante aproximadamente 20 minutos a 5 °C. Para el procesamiento se diluyó con 30 ml de agua, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl. LA purificación del producto bruto obtenido tras el secado con MgSO₄ mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano) dio como resultado 2,3 g del triflato como aceite claro; ESI-EM $[M+H]^+$ = 295,5.

60 165.2 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)etanona

Se suspendieron 1,3 g (4,4 mmol) de trifluorometanosulfonato de 8-fluoroquinolin-4-ilo, 153 mg de tetraquitrifenilfosfinapaladio y 600 mg de LiCl en el matraz calentado con gas protector en 30 ml de dioxano, se añadieron 1,6 g (4,43 mmol) de (1-etoxivinil)-tributylestaño, se calentó la mezcla durante 2 horas a reflujo. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo así obtenido se disolvió en 30 ml de THF y tras la adición de 2 ml de HCl 5 N se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento se ajustó con disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 11, se extrajo con diclorometano, se lavaron

las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl y se secaron con MgSO₄. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano) dio como resultado 700 mg; ESI-EM [M+H⁺] = 190,05.

165.3 2-Bromo-1-(8-fluoroquinolin-4-il)etanona

5 A 480 mg (2,54 mmol) de 1-(8-fluoroquinolin-4-il)etanona en 2 ml de HBr al 48 % en agua se añadieron a 90 °C en total 0,13 ml de Br₂ en porciones y se agitaron durante 30 minutos a 90 °C. Tras finalizar la reacción se diluyó con agua, se neutralizó mediante adición de NaHCO₃ sólido y se extrajo con diclorometano. El lavado de las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaCl, el secado y la concentración dio como resultado 600 mg del bromuro deseado que posteriormente se hizo reaccionar directamente.

165.4 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(8-fluoroquinolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]guanidina

15 La reacción de 150 mg (0,56 mmol) de 2-bromo-1-(8-fluoroquinolin-4-il)etanona de manera análoga al ejemplo 3 dio como resultado 110 mg del producto objetivo como cuerpos sólidos amarillo-blanquecinos; ESI-EM [M+H⁺] = 438,05.

Ejemplo 166: (ejemplo comparativo)

Cloruro de 1-[2-((imino[(2-metoxibencil)amino]metil)amino)-1,3-tiazol-4(5H)-iliden]piperidinio

20 La reacción de 100 mg (0,38 mmol) de N-(2-cloro-1-piperidin-1-iletilden)-4-metilbencenosulfonamida (preparación según: Abdelaal, S.; Bauer, L. J. *Het. Chem.* 1988, 25 (6), 1849-1856) con 120 mg (0,38 mmol) de N-[[2-metoxibencil)amino](imino)-metil]tiourea de manera análoga al ejemplo 3 dio como resultado 12 mg del producto deseado; ESI-EM [M+H⁺] = 346,15. El compuesto se encuentra conforme al RMN como mezcla de tautómeros de 1-[2-((imino[(2-metoxibencil)amino]metil)amino)-1,3-tiazol-4(5H)-iliden]piperidina y N-(2-metoxibencil)-N-(4-piperidin-1-il)-1,3-tiazol-2-il)guanidina.
 25 RMN-¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 23,61, 25,75, 36,23, 40,91, 49,94, 109,95, 120,28, 125,50, 128,30, 128,80,157,09, 176,7667, 185,96.

30 **Ejemplo 167:** (ejemplo comparativo)

Cloruro de 4-[2-(((2,6-dimetoxibencil)amino)(imino)metil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-iliden]morfolin-4-io

167.1 N-(2-cloro-1-morfolin-4-iletilden)-4-metilbencenosulfonamida

35 Se mezcló 1 g (5,02 mmol) de cloruro de 2-cloro-1-morfolin-4-iletaniminio y 0,7 ml de trietilamina en 25 ml de acetonitrilo a 10 °C con 0,96 g de cloruro del ácido p-toluenosulfónico y se agitó durante 2 horas a 5-10 °C. Para el procesamiento se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 0-3 %) dio como resultado 400 mg del producto objetivo;
 40 ESI-EM [M+H⁺] = 317,05.

167.2 Cloruro de 4-[2-(((2,6-dimetoxibencil)amino)(imino)metil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-iliden]morfolin-4-io

45 La mezcla de 200 mg (0,75 mmol) de N-[[2,6-dimetoxibencil)amino](imino)-metil]tiourea y 240 mg (0,75 mmol) de N-(2-cloro-1-morfolin-4-iletilden)-4-metilbencenosulfonamida en 20 ml de 2-butanona se calentó durante 24 horas a reflujo. El procesamiento habitual dio como resultado 170 mg de cuerpos sólidos claros; ESI-EM [M+H⁺] = 378,25. El compuesto se encuentra conforme a RMN como mezcla de tautómeros de 4-[2-(((2,6-dimetoxibencil)amino)(imino)metil)amino]-1,3-tiazol-4(5H)-iliden]morfolina y N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)guanidina.
 50 RMN-¹³C (100,61 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 34,76, 36,36, 47,81, 55,95, 65,15, 104,1, 110,66, 130,19, 158,11, 160,00, 177,51, 180,89.

Ejemplo 168:

Fumarato de N-(2-metoxibencil)-N'-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)guanidina

55 Se dispusieron 102 g (0,62 mmol) de 6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina y 200 mg (1,24 mmol) de 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanoimina (Wu, Y.-Q.; Hamilton, S. K.; Wükinson, D. E.; Hamilton, G. S. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7553) en THF (1 ml) y se calentaron durante 40 minutos con agitación en el microondas con irradiación de 300 W hasta 130 °C. Tras la adición de 2-metoxibencilamina (85 mg, 0,62 mmol) se calentó la mezcla de reacción durante 60 minutos hasta 130 °C (300 W, *heating by cooling*). El THF se separó por destilación en el rotavapor a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano, metanol). El sólido así obtenido se lavó con diclorometano y terc-butilmetil éter; 20 mg, ESI-EM [M+H⁺] = 327,1

65 De manera análoga al ejemplo 168 se prepararon:

Ejemplo 169:

Fumarato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)guanidina ESI-EM $[M+H]^+$ = 357,1.

5 Ejemplo 170:

Fumarato de N-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N'-(2-metoxibencil)guanidina ESI-EM $[M+H]^+$ = 357,1.

Ejemplo 171:

10

Difumarato de N-(5-cloro-6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina ESI-EM $[M+H]^+$ = 391,0.

Ejemplo 172:

15 Fumarato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5,6-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)guanidina ESI-EM $[M+H]^+$ = 371,1.

Los compuestos **181** y **185** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV de manera análoga al ejemplo 2:

20 **Ejemplo 181:**

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)guanidina

25 La preparación de la N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)guanidina se realizó de manera análoga al ejemplo 2 con las siguientes variaciones: la saponificación de N-[[[(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino]carbonotioil]-benzamida en disolución de hidróxido de sodio metanólica pudo realizarse ya a temperatura ambiente. La N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiourea producida se alquiló con yoduro de metilo a temperatura ambiente y el N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)imidotiocarbamato de metilo resultante se liberó mediante extracción de la fase orgánica con NaOH
30 1 N. Finalmente se llevó a reacción el N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)imidotiocarbamato de metilo con 2,6-dimetoxibencilamina en etanol a 130 °C en el microondas (100 vatios) y se aisló tras la purificación cromatográfica por medio de HPLC preparativa (empresa Merck: Chromolith RP-18E, 100-25; eluyente agua/acetonitrilo/ ácido acético 0,1 molar) la N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)guanidina.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 291,15

35 **Ejemplo 185:**

Acetato de N-(2-metoxibencil)-N'-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)guanidina

40 La preparación se realizó de manera análoga al ejemplo **183**. En este caso se hizo reaccionar el yoduro N-[imino(metil)metil]-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-amonio formado de manera intermedia directamente con 2-metoxibencilamina en etanol y un exceso de 1,5 veces de diisopropiltilamina para obtener el producto objetivo.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 261,15

45 El compuesto **192** se preparó mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas IV y V de manera análoga al ejemplo 107:

Ejemplo 192:

2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-acetato de etilo

50

La purificación del producto se realizó por medio de HPLC preparativa (empresa Merck: Chromolith RP-18E,100-25; eluyente agua/acetonitrilo/ácido acético 0,1 molar).
ESI-EM $[M+H]^+$ = 365,05

55 Los compuestos de acuerdo con la invención **193**, **195** y **196** se prepararon según el procedimiento general, por ejemplo descrito en Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, Berlín, Heidelberg, 21ª edición, 2001, 483 o Synth. Commun. 1982, 12, 989-993 mediante aminólisis de 192:

Ejemplo 196:

60

2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-N-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida

65 Se combinaron 0,157 g (0,35 mmol) de bromuro de 2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo con 1,50 ml (17,28 mmol) de diisopropilamina y se calentaron en el microondas a de 50 °C a 70 °C (150 vatios) durante 2 horas. En este ejemplo no se consiguió la reacción completa tras calentamiento posterior en el microondas a 70 °C (150 vatios) en "Heating by Cooling" hasta 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

20 ml de diclorometano y se lavó con agua (3 x 30 ml). Tras secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar el disolvente orgánico a vacío se purificó la mezcla por medio de HPLC preparativa (empresa Merck: Chromolith RP-18E, 100-25; eluyente agua/acetonitrilo/ácido acético 0,1 molar). Se aislaron 26 mg de 2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-N-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida.

5 ESI-EM [M+H⁺] = 378,15

De manera análoga al ejemplo 196 se prepararon:

Ejemplo 193:

10

N-Alil-2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida

ESI-EM [M+H⁺] = 376,15

Ejemplo 194:

15

N-Bencil-2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida

ESI-EM [M+H⁺] = 426,15

20 El compuesto **175** se preparó mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV tal como sigue:

20

Ejemplo 175

25 Acetato de N-(2-metoxibencil)-N'-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)guanidina

25

175.1. N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida

Se dispusieron 1,80 g (6,56 mmol) de sulfato de 5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amonio en 10 ml de DMF, se añadieron 4,99 ml (29,7 mmol) de diisopropiletilamina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la suspensión se disolvió. Se añadieron gota a gota a continuación 1,3 g (7,29 mmol) de N,N'-tiocarbonildiimidazol en 10 ml de acetonitrilo y se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se separó a vacío, el residuo se mezcló con agua y el sólido producido se separó mediante filtración. Tras secar el sólido se aislaron 2,10 g de N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida como mezcla bruta que se usó sin separación adicional.

30

35 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,33 (pt, 1H), 7,33-7,54 (m, 3H), 7,66 (m, 1H, J = 1,1 Hz), 7,96 (dd, 2H, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz), 8,16 (pt, 1 H, J = 1,3 Hz), 9,18 (s, 1H).

175.2 N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiourea

40 Se combinó 1,0 g de la mezcla bruta con N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida con 0,536 g (6,96 mmol) de acetato de amonio en 4 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó en el microondas (a 100 vatios) durante 30 minutos a 90 °C. Tras finalizar la reacción se separó por destilación el disolvente a vacío y el residuo obtenido se mezcló con agua. Tras la extracción con CH₂Cl₂ y secado de la fase orgánica con sulfato de magnesio cristalizó el producto en la disolución orgánica, que se lavó tras la filtración aún con dietil éter. Se obtuvieron 0,52 g de la N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiourea.

45

ESI-EM [M+H⁺] = 237,05

175.3 N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo

50 Se disolvieron 0,52 g (2,22 mmol) de N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiourea en 4 ml de metanol y se mezclaron con 0,515 g (3,63 mmol) de yoduro de metilo. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 horas y durante otras 12 horas a temperatura ambiente. Para la liberación de la sal de yoduro producida de manera intermedia se mezcló la mezcla con 0,427 g (3,30 mmol) de diisopropiletilamina y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío y se disolvió el residuo en diclorometano. La liberación de la sal de yoduro puede realizarse también como alternativa mediante extracción con disolución de hidróxido de sodio 2 N. Tras la extracción con agua (3 x 50 ml) se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y tras la separación del disolvente a vacío se aislaron 0,37 g de producto bruto que se usó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

55

ESI-EM [M+H⁺] = 251,10

60 175.4 Acetato de N-(2-metoxibencil)-N'-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)guanidina

Se disolvieron 0,185 g (0,74 mmol) de N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo junto con 0,132 g (0,96 mmol) de 2-metoxibencilamina en 3 ml de etanol y se calentaron en el microondas (a 100 vatios) durante 30 minutos a 90 °C. En los casos en los que la reacción no se realizó completamente se añadió aún 2 ml de tolueno y se calentó repetidamente en el microondas (a 100 vatios) durante 30 minutos a 100 °C. Tras completar la reacción se separó el disolvente a vacío. Se separó el residuo por medio de HPLC preparativa (empresa Merck: Chromolith

65

RP-18E, 100-25; eluyente agua/acetonitrilo/ácido acético 0,1 molar) y se aislaron 32 mg del acetato de N-(2-metoxibencil)-N'-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)guanidina puro.
ESI-EM $[M+H^+]$ = 340,15

- 5 Los compuestos **176-178**, y **183** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV de manera análoga al ejemplo 175:

Ejemplo 176:

- 10 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)guanidina ESI-EM $[M+H^+]$ = 370,15

Ejemplo 177:

- 15 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-1H-imidazol-2-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 276,15

Ejemplo 178:

- 20 N-(2-metoxibencil)-N'-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 278,05

Ejemplo 183:

- 25 Acetato de N-1H-imidazol-2-il-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 246,05

- 30 Los compuestos **179** y **180** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV de manera análoga al ejemplo **175**, donde los correspondientes derivados de tiourea que pueden obtenerse comercialmente tras la reacción con yoduro de metilo se trataron con disolución de hidróxido de sodio 1 N tal como en 175.3 para liberar la sal de yoduro. La adición de tolueno tal como en 175.4 no era necesaria en este caso:

Ejemplo 179:

- 35 Acetato de N-1H-indazol-3-il-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 296,15

Ejemplo 180:

- 40 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-1H-indazol-3-ilguanidina
ESI-EM $[M+H^+]$ = 326,15

Ejemplo 182:

- 45 Diacetato de N-1H-bencimidazol-2-il-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
182.1 N-1H-Bencimidazol-2-iltiourea

- 50 Se disolvieron 0,535 g (3,0 mmol) de N,N'-tiocarbonildiimidazol en 5 ml de acetonitrilo, a esta disolución amarilla se añadieron gota a gota 0,40 g (3,0 mmol) de 2-aminobencimidazol suspendidos en 5 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se formó un precipitado, agitándose posteriormente aún durante otras 12 horas. Después de haber añadido entonces a esta mezcla 0,474 g (6,0 mmol) de acetato de amonio en sustancia se calentó en el microondas (a 100 vatios) durante 30 minutos a 90 °C. El disolvente se separó a vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó otra vez con agua y tras el secado sobre MgSO₄ se separó el disolvente a vacío. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (empresa Merck: Chromolith RP-18E,100-25; eluyente agua/acetonitrilo/ácido acético 0,1 molar). En este procedimiento en un único recipiente se obtuvieron sin aislamiento de los productos intermedios directamente 0,27 g de la (N-1H-bencimidazol-2-iltiourea).
ESI-EM $[M+H^+]$ = 193,05

- 60 182.2 Yoduro de (1H-bencimidazol-2-ilamino)(metiltio)metanoiminio

- 65 Se disolvieron 0,27 g (1,40 mmol) de N-1H-bencimidazol-2-iltiourea en 4 ml de metanol y se mezclaron con 0,115 ml (1,83 mmol) de yoduro de metilo. Se calentó durante 30 minutos con reflujo. Tras completar la reacción se separó el disolvente a vacío y se usaron 0,47 g de yoduro 1H-bencimidazol-2-ilamino)(metiltio)metanoiminio sin purificación adicional para la siguiente reacción.
ESI-EM $[M+H^+]$ = 207,05

182.3 Diacetato de N-1H-bencimidazol-2-il-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

5 Se disolvieron 0,470 g (1,4 mmol) de yoduro de 1H-bencimidazol-2-ilamino(metil)metanoiminio en 4 ml de etanol y tras la adición de 0,24 ml (1,41 mmol) de diisopropiletilamina y 0,282 g (1,69 mmol) de 2,6-dimetoxibencilamina juntos se calentó durante 3 horas con reflujo. Como alternativa puede realizarse la reacción de manera correspondiente también en el microondas (a 100-200 vatios) durante 30 minutos a 90-100 °C. Tras completar la reacción se separó el disolvente a vacío. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano el producto en la fase orgánica. La fase orgánica se lavó aún con NaOH 1 N (2 x 50 ml) para liberar el producto completamente del yoduro. Tras el secado sobre MgSO₄ y la filtración se separó el disolvente orgánico a vacío. Se formó un precipitado voluminoso, después de que se suspendiera el residuo en 4 ml de acetonitrilo / agua (1:1) y 0,5 ml de ácido acético glacial. El sólido se separó por filtración y se obtuvieron 30 mg del producto deseado. ESI-EM [M+H⁺] = 326,25

15 Los compuestos **184** y **189** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV de manera análoga al ejemplo **182**:

Ejemplo 184:

20 Acetato de N-(2-metoxibencil)-N'-4H-1,2,4-triazol-3-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 247,05

Ejemplo 189:

25 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-4H-1,2,4-triazol-3-ilguanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 277,10

Ejemplo 187

30 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)guanidina

187.1 N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)tiourea

35 Se añadieron conjuntamente 2,10 g (11,78 mmol) de N,N'-tiocarbonildiimidazol y 2,44 g (5,64 mmol) de sulfato de Bis(4-fenil-1H-imidazol-2-amonio) y se añadieron 50 ml de acetonitrilo. Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C durante 6 horas. Tras completar la reacción se añadieron 2,26 g (29,29 mmol) de acetato de amonio y se calentó la mezcla durante una hora hasta 80 °C. La mezcla de reacción se liberó a vacío del disolvente. El residuo se mezcló con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró; 1,78 g
40 ESI-EM [M+H⁺] = 219,05

187.2 N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)imidotiocarbamato de metilo

45 La preparación se realizó de manera análoga a **182.2**. Se aislaron 1,89 g de producto.
ESI-EM [M+H⁺] = 233,95

187.3 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)guanidina

50 La preparación se realizó de manera análoga a **182.3**. Se aislaron tras la purificación 180 mg de producto purificado.
ESI-EM [M+H⁺] = 352,15

Los compuestos **186** y **188** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV de manera análoga al ejemplo **187**:

55 **Ejemplo 186:**

N-[4-(4-Fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 340,15

60 **Ejemplo 188:**

Acetato de N-(2-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)guanidina
ESI-EM [M+H⁺] = 322,15

65 Los compuestos **191** y **195** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas II y IV tal como sigue:

Ejemplo 191:

Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]guanidina

5

191.1 N-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida

Se combinaron 3,00 g (13,82 mmol) de 2-bromo-4'-fluoroacetofenona, 2,80 g (27,64 mmol) de acetilguanidina y 15 ml de acetonitrilo y se juntos se llevaron a reacción en el microondas (a 100 vatios) durante 60 minutos a 40 °C con "Heating by Cooling". El sólido producido tras el enfriamiento se separó por filtración del disolvente. Adicionalmente se aisló del residuo del licor madre mediante cristalización fraccionada con etanol una cantidad total de 1,02 g de N-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida.

10

ESI-EM $[M+H]^+$ = 220,05

15

191.2 Cloruro de 4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-amonio

Se suspendió 1,0 g (4,56 mmol) de N-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]acetamida en 30 ml de HCl 2 N y 30 ml de etanol y se agitó durante 2 horas a 80 °C. Tras la eliminación del disolvente a vacío se obtuvieron 0,97 g de 4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-amonio que se usó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

20

ESI-EM $[M+H]^+$ = 214,05

191.3 N-[4-(4-Fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]tiourea

La preparación se realizó de manera análoga a **187,1**. Tras la purificación se aislaron 0,74 g de producto purificado.

25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 237,05

191.4 N-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]imidotiocarbamato de metilo

La preparación se realizó de manera análoga a **175,3**, tratándose el yoduro de 4-(4-fluorofenil)-N-[imino(metil)metil]-1H-imidazol-2-amonio obtenido de manera intermedia con disolución de hidróxido de sodio 2 N. Tras la purificación se aislaron 0,75 g de producto purificado.

30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 251,05

191.5 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]guanidina

35

La preparación se realizó de manera análoga a **175,4**. La reacción de 0,40 g (1,60 mol) de N-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]imidotiocarbamato de metilo con 0,53 g (3,20 mmol) de 2,6-dimetoxibencilamina en disolución etanólica se realizó en el microondas durante 3 minutos a 150 °C (200 vatios). Tras la purificación se aislaron 35 mg de producto purificado.

40

ESI-EM $[M+H]^+$ = 370,15

Ejemplo 195:

Acetato de N-(2-cloro-6-metoxibencil)-N'-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]guanidina

45

ESI-EM $[M+H]^+$ = 374,10 / 376,10

Ejemplo 190:

Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)guanidina

50

190.1 N-Ciano-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

Se mezclaron 5,0 g (29,9 mmol) de 2,6-dimetoxibencilamina con 15 ml de ácido clorhídrico 2 N y a continuación se separó la fase acuosa a vacío. El residuo se suspendió entonces en 50 ml de 1-butanol y se añadieron 2,66 g (29,9 mmol) de dicianamida de sodio. La mezcla de reacción se calentó durante 5,5 horas a reflujo y se agitó posteriormente durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con dietil éter; 6,81 g.

55

ESI-EM $[M+H]^+$ = 235,15

60

190.2 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)guanidina

Se suspendieron 0,20 g (0,85 mmol) de N-ciano-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina en 20 ml de metanol / agua (1:1). A continuación se añadieron 63,3 mg (0,85 mmol) de hidroxiacetona y se calentó la mezcla hasta 40 °C. El valor de pH se ajustó a temperatura elevada con HCl 1 N hasta pH 2,5 - 3. En total se calentó la mezcla de reacción durante 34 horas a 40 °C con control del pH constante hasta que ya no pudo detectarse ningún producto de partida por medio de espectrometría de masas. El metanol se separó por destilación a vacío y se quedó un sólido blanco que se

65

purificó por medio de HPLC (empresa Merck: Chromolith RP-18E,100-25; eluyente agua/acetonitrilo/ácido acético 0,1 molar); 64 mg.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 291,15

- 5 Los compuestos **173**, **174** y **197-199** se prepararon mediante reacción de materiales de partida adecuados de fórmulas IV y VII de manera análoga al **ejemplo 190**:

Ejemplo 173:

- 10 N-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-N'-(2-metoxibencil)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 275,15

Ejemplo 174:

- 15 Acetato de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)guanidina
ESI-EM $[M+H]^+$ = 305,15

Ejemplo 197:

- 20 N-(2-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)guanidina

La ciclación de 0,60 g (2,94 mmol) de N-ciano-N'-(2-metoxibencil)guanidina con 0,44 g (2,94 mmol) de 2-hidroxiacetofenona se realizó en 20 ml de acetonitrilo y agua (1 : 1). El valor de pH de la mezcla se ajustó a este respecto con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1,5, y a continuación se calentó la mezcla en el microondas a 45 °C (100 vatios) durante 4,5 horas. Tras el procesamiento y la purificación de manera análoga a 190.2 se obtuvieron 0,10 g del producto puro.

- 25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 323,15

Ejemplo 198:

- 30 N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina

La preparación de la N-[4-(4-fluorofenil)-1,3-oxazol-2-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina se realizó de manera análoga al ejemplo **197**.

- 35 ESI-EM $[M+H]^+$ = 341,05

Ejemplo 199:

- 40 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)guanidina

La preparación de la N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)guanidina se realizó de manera análoga al ejemplo 197.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 353,35

Ejemplo 200:

N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-N'-(2-metoxi-bencil)-guanidina

- 50 200.1 (5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-tiourea

A una disolución de 2,0 g (11,3 mmol) de tiocarbonildiimidazol en 25 ml de acetonitrilo se añadieron gota a gota a 0 °C lentamente 1,5 g (11,3 mmol) de 3-amino-5-terc-butilpirazol, disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó posteriormente aún durante 20 minutos a 0 °C, entonces se mezcló con acetato de amonio (1,6 g, 21,5 mmol) y se calentó en el microondas durante 30 minutos hasta 90 °C (potencia de irradiación 200 vatios / sin enfriamiento). El sólido producido se separó por filtración con succión, la disolución se concentró y el residuo aceitoso (4,3 g) se purificó de manera bruta en gel de sílice (0,9 g de sólido amarillo)

- 55

200.2 Yodohidrato de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-isotiourea

- 60 Se disolvieron 270 mg (1,4 mmol) de (5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-tiourea en 2 ml de metanol, se mezclaron con yoduro de metilo (202 mg, 1,4 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró, el residuo se mezcló con diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración con succión y se secó (0,43 g).

- 65 200.3 N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-N'-(2-metoxi-bencil)-guanidina

- Se disolvieron 120 mg (0,35 mmol) de yodohidrato de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-isotiourea y 150 mg (1,1 mmol) de 2-metoxibencilamina en 1 ml de 1-propanol y se agitaron en el microondas a 100 °C durante 30 minutos (potencia de irradiación 200 vatios / sin enfriamiento). La disolución de reacción se concentró y el aceite incoloro (0,29 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Chromabond RP18; agua/acetonitrilo + ácido acético al 0,1% 0-80 %), tras lo cual se obtuvieron 83 mg de espuma amarilla clara. El mezclado con dietil éter dio como resultado 53 mg de sólido blanco.
ESI-EM [M+H⁺] = 303
- De manera análoga al ejemplo **200** se prepararon
- 10 **Ejemplo 201:**
N-(2-metoxibencil)-N'-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)guanidina
- 15 Partiendo de 100 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 57 mg de producto objetivo.
ESI-EM [M+H⁺] = 322
- Ejemplo 202:**
- 20 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)guanidina
Partiendo de 100 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 49 mg de producto objetivo.
ESI-EM [M+H⁺] = 352
- 25 **Ejemplo 203:**
N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-1H-pirazol-3-ilguanidina
Partiendo de 100 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(1H-pirazol-3-il)-isourea, 46 mg de producto objetivo.
30 ESI-EM [M+H⁺] = 276
- Ejemplo 204:**
- 35 N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina
Partiendo de 120 mg de yodohidrato de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-isotiourea, 82 mg de producto objetivo.
ESI-EM [M+H⁺] = 332
- 40 **Ejemplo 205:**
N-(2-metoxibencil)-N'-1H-pirazol-3-ilguanidina
Partiendo de 130 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(1H-pirazol-3-il)-isourea; 67 mg de producto objetivo.
45 ESI-EM [M+H⁺] = 246
- Ejemplo 206:**
N-(2-metoxibencil)-N'-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]guanidina
- 50 Partiendo de 150 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(5-p-tolil-1H-pirazo(-3-il)-isourea; 79 mg de producto objetivo.
ESI-EM [M+H⁺] = 336
- Ejemplo 207:**
- 55 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]guanidina
Partiendo de 150 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 103 mg de producto objetivo.
ESI-EM [M+H⁺] = 366
- 60 **Ejemplo 208:**
N-(2-metoxibencil)-N'-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]guanidina
Partiendo de 120 mg de yodohidrato de 1-[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-isourea; 56 mg de producto
65 objetivo.
ESI-EM [M+H⁺] = 352

Ejemplo 209:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]guanidina

- 5 Partiendo de 120 mg de yodohidrato de 1-[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-isourea; 54 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 382$

10 **Ejemplo 210:**

N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-N'-(2-fluoro-6-metoxibencil)guanidina

- 15 Partiendo de 170 mg de yodohidrato de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-isourea; 93 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 320$

Ejemplo 211:

N-[5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]-N'-(2-metoxibencil)guanidina

- 20 Partiendo de 150 mg de yodohidrato de 1-[5-(4-cloro-fenil)-1 H-pirazol-3-il]-2-metil-isourea; 30 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 356 / 358$

25 **Ejemplo 212:**

N-[5-(4-clorofenil)-1 H-pirazol-3-il]-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

- 30 Partiendo de 140 mg de yodohidrato de 1-[5-(4-cloro-fenil)-1 H-pirazol-3-il]-2-metil-isourea; 71 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 386 / 388$

Ejemplo 213:

N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-N'-(2-cloro-6-metoxibencil)guanidina

- 35 Partiendo de 150 mg de yodohidrato de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-isourea; 89 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 336 / 338$

40 **Ejemplo 214:**

N-(2-metoxibencil)-N'-(1-metil-1H-pirazol-3-il)guanidina

- 45 Partiendo de 160 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 34 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 260$

Ejemplo 215:

N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(1-metil-1H-pirazol-3-il)guanidina

- 50 Partiendo de 160 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 56 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 290$

Ejemplo 216:

N-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-N'-(2-metoxi-6-metilbencil)guanidina

- 55 Partiendo de 130 mg de yodohidrato de 1-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-isourea; 47 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 316$

60 **Ejemplo 217:**

N-(2-metoxibencil)-N'-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)guanidina

- 65 Partiendo de 150 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 76 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+] = 322$

Ejemplo 218:

5 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)guanidina

Partiendo de 160 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 83 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+]$ = 352

Ejemplo 219:

10 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)guanidina

Partiendo de 160 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 34 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+]$ = 352

Ejemplo 220:

15 N-(2-metoxibencil)-N'-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)guanidina

20 Partiendo de 130 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-isourea; 47 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+]$ = 322

Ejemplo 221:

25 N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)bencil]-N'-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)guanidina

221.1 La preparación de 2-metoxi-5-trifluorometil-bencilamina se realizó partiendo de 2-metoxi-5-trifluorometil-benzonitrilo mediante reducción con hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano en condiciones convencionales.

30 221.2 Partiendo de 100 mg de yodohidrato de 2-metil-1-(4-fenil-tiazol-2-il)-isourea; 41 mg de producto objetivo.
ESI-EM $[M+H^+]$ = 407

Ejemplo 222:

35 N-4H-cromeno[4,3-d][1,3]tiazol-2-il-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

La reacción de manera análoga al ejemplo 107 partiendo de 210 mg de 3-bromo-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (0,92 mmol) dio como resultado 80 mg del producto deseado como sólido blanco; ESI-EM $[M+H^+]$ = 399,1.

Ejemplo 223:

40 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)guanidina

45 223.1 -3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato

A 1 g de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de N-bencilo (4,3 mmol) en 20 ml de THF se añadieron a 10 °C 0,5 ml de ácido acético glacial y 0,22 ml bromo, y se agitó posteriormente la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Para el procesamiento se mezcló con 20 ml de agua, se neutralizó con NaHCO_3 y a continuación se extrajo con diclorometano varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con disolución saturada de NaCl, se secaron y se concentraron. De esta manera se obtuvieron 1,2 g del bromuro deseado como aceite amarillento que se usó sin purificación adicional.

50 223.2 2-[[[(2,6-Dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo

55 La reacción de 180 mg de 3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo de manera análoga al ejemplo 107 dio como resultado 40 mg del producto deseado; ESI-EM $[M+H^+]$ = 482,1.

60 223.3 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)guanidina

65 Se mezclaron 150 mg de 2-[[[(2,6-dimetoxibencil)amino](imino)metil]amino]-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4/7)-carboxilato de bencilo (0,28 mmol) en 2 ml de ácido acético glacial con 0,2 ml de HBr (al 33 % en ácido acético glacial) y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se concentró la mezcla, se filtró a través de C18-Chromabond (agua/ CH_3CN +ácido acético glacial al 0,1 %; 0-30 %), y se obtuvo la base libre mediante agitación con carbonato unido con polímero en metanol. 60 mg; ESI-EM $[M+H^+]$ = 348,15.

Ejemplo 224:

N-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

- 5 La acetilación de 110 mg de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)guanidina (0,26 mmol, ejemplo 221.3) en condiciones convencionales con cloruro de acetilo y trietilamina en 15 ml de THF y purificación posterior dio como resultado 16 mg del producto deseado como sólido blanco; ESI-EM $[M+H^+]$ = 390,15.

Ejemplo 225:

10 N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-[5-(fenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]guanidina

- 15 La reacción de 30 mg de N-(2,6-dimetoxibencil)-N'-(4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)guanidina (0,09 mmol, ejemplo 221.3) con 18 mg de cloruro del ácido benzenosulfónico y 40 mg de DMAP unido con polímero (empresa Argonaut; 1,06 mmol/g) en 5 ml de diclorometano y posterior purificación cromatográfica (diclorometano/metanol 2-4 %) dio como resultado 15 mg del producto objetivo; ESI-EM $[M+H^+]$ = 488,15.

Ejemplo 226:

20 N-(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-N'-(2,6-dimetoxibencil)guanidina

226.1 Bromohidrato de 1-bencil-3-bromopiperidin-4-ona

La bromación de 3 g de N-bencil-4-oxopiperidina (15,85 mmol) de manera análoga al ejemplo 221.1 dio como resultado 5,2 g del bromuro como sólido amarillo claro.

- 25 226.2 La liberación de la base del bromohidrato y la reacción de 200 mg de 1-bencil-3-bromopiperidin-4-ona (0,75 mmol) de manera análoga al ejemplo 107 dio como resultado 93 mg del producto deseado; ESI-EM $[M+H^+]$ = 438,3.

Ensayos biológicos

30 **1. Ensayo de unión a $[^3H]5\text{-CT}$ de h5-HT_{5A}**

- Se incuban membranas de células HEK293, que expresan permanentemente el gen del receptor h5-HT_{5A}, en tampón Tris-HCl 100 mM (pH 7,7) que contiene EDTA 1 mM en presencia de $[^3H]5\text{-CT}$ 2,5 nM (600 μ l de volumen total). La unión total está definida mediante la unión que se observa cuando las membranas se incuban solas en presencia del radioligando. La inhibición inducida por el compuesto se determina mediante incubación de membranas celulares en presencia del radioligando y de concentraciones distintas del compuesto de interés. La unión inespecífica está definida mediante la unión a $[^3H]5\text{-CT}$ que se obtiene mediante incubación de las membranas tal como para la unión total, sin embargo en presencia de metiotepina 10 mM. A continuación de una incubación de 40 75 min a 30 °C se filtra la suspensión de membrana a través del filtro GF/B, envuelto con PEI al 0,03 %, usándose un sistema de recogida SkatronR. La radiactividad retenida en el filtro se cuantifica mediante centelleo de líquidos.

2. Ensayo funcional para ligandos del receptor 5-HT_{5A} humano - aumento inducido por serotonina de la unión a GTP-Europio.

45 Descripción general:

- Una estimulación de receptores acoplados a proteína G mediante agonistas adecuados conduce a la unión de GTP a la subunidad α de proteínas G triméricas, seguida de la disociación de la subunidad α unida a GTP de las subunidades $\beta\gamma$ y de la activación de la transducción de señales. Mediante el uso de un análogo de GTP marcado con europio, GTP-Eu, puede observarse la activación de un receptor acoplado a proteína G mediante un agonista como un aumento de la unión de GTP-Eu al complejo receptor-proteína G. Tras la separación de GTP-Eu que no se ha unido puede cuantificarse el GTP-Eu que se ha unido mediante medición de la emisión de fluorescencia con resolución temporal en dispositivos de detección adecuados.

55 Línea celular: h5HT5A_18.2_SH-sy-5y, una línea de células de neuroblastoma humana que expresa de manera estable el receptor 5-HT_{5A} humano.

- 60 Preparación de membranas: las membranas celulares se preparan de acuerdo con instrucciones convencionales en presencia de inhibidores de proteasa y se purifican parcialmente mediante dos etapas de centrifugación sucesivas a 40000xg. Se conservan alícuotas a -80 °C.

Ensayo:

- 65 El ensayo se realiza en placas con filtro con 96 pocillos (AcroWell-96, Pall Corp.). Las membranas de receptor diluidas en el tampón de ensayo (GDP 2,5 μ M, NaCl 100 mM, MgCl₂ 3 mM, HEPES 50 mM pH 7,4) se añadieron a

5 la placa con filtro (5 µg de membrana de receptor/pocillo). Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO al 100 % y se añaden diluciones en serie a las membranas de receptor (concentración final de DMSO del 0,5 %). La reacción se inicia mediante la adición de serotonina (concentración final 1 µM, volumen de ensayo total 100 µl). Tras un primer periodo de incubación de 30 min a 30 °C se añade GTP-Eu (concentración final 10 nM), seguido de un segundo periodo de incubación de 30 min a 30 °C. La reacción se detiene mediante filtración a vacío rápida y los pocillos se lavan dos veces con tampón de ensayo helado. Se mide GTP-Eu unido en un contador de multietiqueta VICTOR (PerkinElmerCorp.) usando los ajustes de europio con resolución temporal. Los datos se corrigen con respecto a la unión inespecífica y se calculan los valores CI50 con PRISM4.0 (GraphPad Inc.) usando algoritmos no lineales para el ajuste de curvas estandarizados. Se calculan los valores Kb a partir de los valores CI50 usando la aproximación de Cheng-Prusoff.

10 En los dos ensayos se usan distintas concentraciones de las sustancias de prueba y se determinan los valores Ki o los valores CI50. La afinidad de los compuestos seleccionados está mostrada en la siguiente tabla:

15

Tabla 1 Afinidad de 5-HT5A (Ki)

+ significa una afinidad > 500 nM ++ significa una afinidad entre 50 y 500 nM +++ significa una afinidad < 50 nM	
N.º de ejemplo	Afinidad de unión de 5-HT5A (Ki)
1	+++
2	+++
3	+++
4	++
5	+++
6	+++
7	+
8	+++
9	+++
11	++
12	+
93	+
14	++
15	+
16	+
17	++
18	+
19	++
20	+
21	+++
22	+
23	+
24	+
26	+
27	+++
28	++
29	++
30	++
31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+
36	+++
37	++
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	++
44	+++
45	+++
46	+++

ES 2 494 918 T3

+ significa una afinidad > 500 nM ++ significa una afinidad entre 50 y 500 nM +++ significa una afinidad < 50 nM	
N.º de ejemplo	Afinidad de unión de 5-HT5A (Ki)
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+
53	++
54	+++
55	+++
56	+++
57	+++
58	+++
59	+++
60	+++
61	+++
62	++
63	+++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	++
93	+++
94	+++
95	++
96	+++
97	+++
98	++
99	++
100	+++
101	++
102	+++
103	++
104	+
105	+

+ significa una afinidad > 500 nM ++ significa una afinidad entre 50 y 500 nM +++ significa una afinidad < 50 nM	
N.º de ejemplo	Afinidad de unión de 5-HT5A (Ki)
106	+
107	++
108	+
109	++
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	++
130	++
131	+++
132	+++
133	+++
134	++
135	+++
136	++
137	+
138	+++
139	+++
140	+++
141	++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	+++
156	++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+++

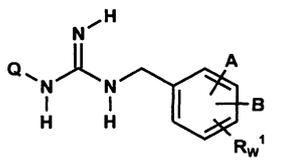
+ significa una afinidad > 500 nM ++ significa una afinidad entre 50 y 500 nM +++ significa una afinidad < 50 nM	
N.º de ejemplo	Afinidad de unión de 5-HT5A (Ki)
166	+
167	++
168	++
169	+++
170	++
171	++
172	+++
173	++
174	+++
175	+
176	++
177	+++
178	++
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
183	++
184	+
185	+
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	++
198	+++
199	+++
200	++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+
218	+
219	+++
220	+++
221	+
222	+++
223	+++
222	+++

ES 2 494 918 T3

+ significa una afinidad > 500 nM	
++ significa una afinidad entre 50 y 500 nM	
+++ significa una afinidad < 50 nM	
N.º de ejemplo	Afinidad de unión de 5-HT5A (Ki)
223	+++
224	+++
225	+++
226	+++

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de guanidina de fórmula general I



5 formas enantioméricas, diastereoméricas y/o tautoméricas correspondientes del mismo así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones: donde

10 **A:** es halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆, -O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²R_A³, -NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂NH₂, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ o -CO-NR_A⁴-R_A¹ en cada caso eventualmente sustituido;

15 **R_A¹:** alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

20 **R_A²:** hidrógeno, OH, CN, o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

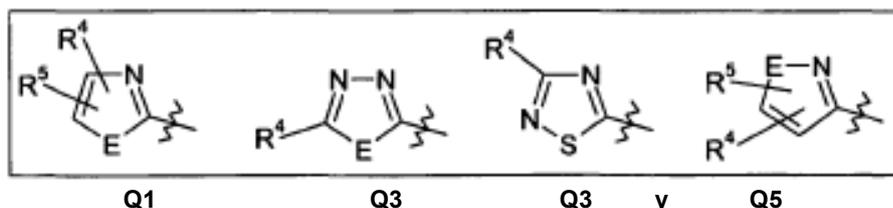
25 **R_A³:** alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido; o los restos **R_A²** y **R_A³** junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido, de 3 a 7 miembros que puede contener uno, dos o tres heteroátomos adicionales distintos o iguales del grupo O, N, S; donde eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y donde el ciclo formado debido a ello puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

35 **R_A⁴:** hidrógeno, o alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₁₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-arilalquilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-arilo, SO₂-arilo, hetarilo, CO-hetarilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

40 **B:** hidrógeno o se define como el resto A,

45 **R_w¹:** hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄, arilo, alquil(C₁-C₆)-amino o dialquil(C₁-C₆)-amino eventualmente sustituido;

Q: es un resto hetarilo de 5 miembros sustituido, seleccionado de;



50 **E:** O, N-R_Q¹ o S;
R_Q¹:

hidrógeno, o

alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, CO-O-alquilo C₁-C₄, arilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-arilo, CO-hetarilo, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, CO-O-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

5

R⁴, R⁵ en cada caso independientemente entre sí un resto, seleccionado de los grupos **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)**, **5.)** o **6.)**:

1.) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CHF₂, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-arilo, COO-alquilo C₁-C₄ o alquilen(C₁-C₄)-COO-alquilo C₁-C₄;

10

2.) fenilo o naftilo que están sustituidos respectivamente con **R_Q²**, **R_Q³** y **R_Q⁴**, donde

R_Q², **R_Q³** y **R_Q⁴** representan en cada caso independientemente entre sí un sustituyente del siguiente grupo:

15 hidrógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, SH, halógeno, alquilo C₁-C₆, o arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo o alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, o

20 O-R_Q⁵, S-R_Q⁵, NR_Q⁷R_Q⁸, CO-OR_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, O-CH₂-COO-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-R_Q⁶, SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-SO₂-R_Q⁶, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸ o CO-NR_Q⁷R_Q⁸, o

25 respectivamente dos de los restos de **R_Q²**, **R_Q³** o **R_Q⁴** juntos forman un carbociclo saturado, insaturado o aromático, eventualmente sustituido, de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado, insaturado, aromático, eventualmente sustituido, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

R_Q⁵ alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo o hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, o alquilo C₁-C₆ que está eventualmente sustituido con un sustituyente del grupo constituido por halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, NH-

30 (alquilo C₁-C₆) y N(alquilo C₁-C₆)₂;

R_Q⁶ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo o alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆ en cada caso eventualmente sustituido;

35 **R_Q⁷** hidrógeno, OH, CN, o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

40 **R_Q⁸** hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

45 o los restos **R_Q⁷** y **R_Q⁸** junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido de 3 a 7 miembros, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S; y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

50 **3.)** un resto hetarilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, de 5 ó 6 miembros del grupo constituido por: **2-pirrolilo**, **2-tiazolilo**, **4-tiazolilo**, **5-tiazolilo**, **2-oxazolilo**, **4-oxazolilo**, **5-oxazolilo**, **2-pirimidilo**, **4-pirimidilo**, **5-pirimidilo**, **6-pirimidilo**, **3-pirazolilo**, **4-pirazolilo**, **5-pirazolilo**, **3-isotiazolilo**, **4-isotiazolilo**, **5-isotiazolilo**, **2-imidazolilo**, **3-piridazinilo**, **4-piridazinilo**, **5-piridazinilo**, **6-piridazinilo**, **3-isoxazolilo**, **4-isoxazolilo**, **5-isoxazolilo**, **tiadiazolilo**, **oxadiazolilo** o **triazinilo** o sus derivados condensados indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo; o

60 **2-tienilo** o **3-tienilo** eventualmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, O-CHF₂, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCO-alquilo C₁-C₄, NHSO₂-alquilo C₁-C₄ y SO₂-alquilo C₁-C₄;

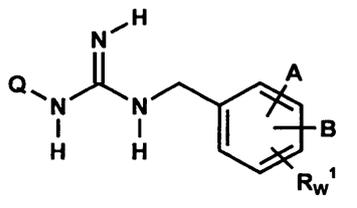
65 **4.)** los dos restos **R⁴** y **R⁵** forman juntos un carbociclo saturado o insaturado o aromático, eventualmente sustituido, de 4 a 7 miembros o un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido, de 5 ó 6 miembros que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y puede estar sustituido con hasta dos restos adicionales, donde eventualmente dos restos sustituidos en este carbociclo o heterociclo pueden

formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S y donde el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

5.) un resto hidrocarburo C₅-C₁₈-bi- o tricíclico, saturado;

- 6.) alquil(C₁-C₈)-NH₂, alquil(C₁-C₈)-CO-NR_Q⁷R_Q⁸, alquil(C₁-C₈)-SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸, alquil(C₁-C₈)-CO-NH₂, alquil(C₁-C₈)-SO₂NH₂, CO-NH₂, CO-NR_Q⁷R_Q⁸, SO₂NH₂, SO₂NR_Q⁷R_Q⁸, NR_Q⁷R_Q⁸.

2. Compuesto de guanidina de fórmula general I



10

formas enantioméricas, diastereoméricas y/o tautoméricas correspondientes del mismo así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones: donde

15

A:

es halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆, -O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²R_A³, -NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂NH₂, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ o -CO-NR_A⁴-R_A¹ en cada caso eventualmente sustituido;

20

R_A¹:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

25

R_A²:

hidrógeno, OH, CN, o

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

30

R_A³:

alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo; alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

35

o los restos **R_A²** y **R_A³** junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido, de 3 a 7 miembros, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos adicionales distintos o iguales del grupo O, N, S; donde eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y donde el ciclo formado debido a ello puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

40

R_A⁴:

hidrógeno, o

alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₁₂, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-arilalquilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-arilo, SO₂-arilo, hetarilo, CO-hetarilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

45

B:

hidrógeno o se define como el resto **A**,

50

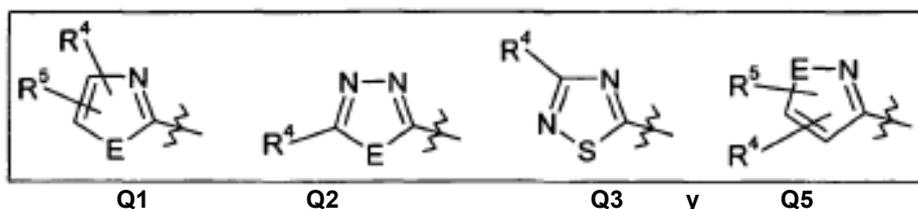
R_w¹:

hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, O-CF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, Oalquilo C₁-C₄, arilo, alquil(C₁-C₆)-amino o dialquil(C₁-C₆)-amino eventualmente sustituido;

Q:

es un resto hetarilo de 5 miembros sustituido seleccionado de

55



E: O, N-R_Q¹ o S;

5

R_Q¹:

hidrógeno, o

alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, CO-O-alquilo C₁-C₄, arilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-arilo, CO-hetarilo, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, CO-O-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

10

R⁴, R⁵ en cada caso independientemente entre sí un resto seleccionado de los grupos **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)** o **5.)**:

1.) hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CHF₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₆)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-arilo, COO-alquilo C₁-C₄ o alquilen(C₁-C₄)-COO-alquilo C₁-C₄;

15

2.) fenilo o naftilo que están sustituidos respectivamente con **R_Q²**, **R_Q³** y **R_Q⁴**, donde

R_Q², **R_Q³** y **R_Q⁴** representan en cada caso independientemente entre sí un sustituyente del siguiente grupo: hidrógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, COOH, O-CH₂-COOH, SH, halógeno, alquilo C₁-C₆, o arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₄)-arilo o alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, o

20

O-R_Q⁵, S-R_Q⁵, NR_Q⁷R_Q⁸, CO-OR_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, O-CH₂-COO-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-R_Q⁶, SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-SO₂-R_Q⁶, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸ o CO-NR_Q⁷R_Q⁸, o respectivamente dos de los restos de **R_Q²**, **R_Q³** o **R_Q⁴** forman juntos un carbociclo saturado, insaturado o aromático, eventualmente sustituido, de 3 a 7 miembros o un heterociclo saturado, insaturado, aromático, eventualmente sustituido, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

25

R_Q⁵ alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo o hetarilo en cada caso eventualmente sustituido, o alquilo C₁-C₆ que está eventualmente sustituido con un sustituyente del grupo constituido por halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, NH-(alquilo C₁-C₆) y N(alquilo C₁-C₆)₂;

35

R_Q⁶ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo o alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆ en cada caso eventualmente sustituido;

40

R_Q⁷ hidrógeno, OH, CN, o

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

45

R_Q⁸ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₇, alquilen(C₁-C₄)-heterocicloalquilo, arilo, hetarilo, heterocicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-arilo, CO-hetarilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, CO-O-alquilo C₁-C₆, CO-O-arilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-arilo, CO-O-hetarilo, CO-O-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

50

o los restos **R_Q⁷** y **R_Q⁸** junto con el nitrógeno forman un heterociclo saturado o aromático, eventualmente sustituido de 3 a 7 miembros, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S; y eventualmente dos restos sustituidos en este heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S, y el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

55

3.) un resto hetarilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, de 5 ó 6 miembros del grupo constituido por:

60

2-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 6-pirimidilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o triazinilo o sus derivados condensados indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo y isoquinolinilo; o

2-tienilo o 3-tienilo eventualmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, CF₃, OCF₃, CHF₂, O-CHF₂, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, NHCO-alquilo C₁-C₄, NHSO₂-alquilo C₁-C₄ y SO₂-alquilo C₁-C₄;

4.) los dos restos R⁴ y R⁵ forman juntos un carbociclo saturado o insaturado o aromático, eventualmente sustituido, de 4 a 7 miembros o un heterociclo saturado o insaturado o aromático, eventualmente sustituido, de 5 ó 6 miembros, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales distintos o iguales O, N, S, y puede estar sustituido con hasta dos restos adicionales, donde eventualmente dos restos sustituidos en este carbociclo o heterociclo pueden formar juntos un carbociclo o heterociclo condensado, saturado, insaturado o aromático, donde el heterociclo puede contener hasta tres heteroátomos distintos o iguales O, N, S y donde el ciclo formado puede estar eventualmente sustituido o en este ciclo puede estar condensado otro ciclo eventualmente sustituido;

5.) un resto hidrocarburo C₅-C₁₈-bi- o tricíclico, saturado.

3. Compuesto de guanidina según la reivindicación 1 ó 2, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones:

A: halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o

alquilo C₁-C₆ o alqueno C₂-C₆, O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_A¹, NR_A²R_A³, NR_A⁴-CO-R_A¹ o CO-NR_A⁴R_A¹ en cada caso eventualmente sustituido;

R_A¹: alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o bencilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_A²: hidrógeno, o

alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, fenetilo, CO-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-O-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_A³: alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, fenetilo, CO-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-O-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo, o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

o los restos R_A² y R_A³ forman juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido, que puede contener hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo O y N;

R_A⁴: hidrógeno o un resto alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido;

B: hidrógeno o se define como el resto A;

R_w¹: hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, O-CF₃, o

alquilo C₁-C₄, arilo, alquil(C₁-C₆)-amino o dialquil(C₁-C₆)-amino en cada caso eventualmente sustituido;

Q se selecciona del grupo constituido por **Q1**, **Q2** y **Q3**;

R_Q¹: hidrógeno, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido, bencilo eventualmente sustituido en el resto arilo, CO-alquilo C₁-C₄, benzoílo eventualmente sustituido, SO₂-alquilo C₁-C₄ o SO₂-arilo eventualmente sustituido en el resto arilo.

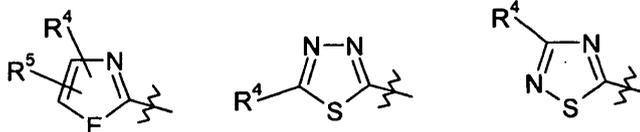
4. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones:

A: OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o S-alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido;

B: hidrógeno, OH, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o S-alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido;

R_w¹: hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃ o O-CF₃;

Q se selecciona del grupo constituido por

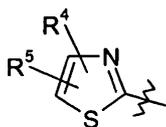


R_Q¹: hidrógeno, CH₃, metanosulfonilo, fenilsulfonilo o tosilo.

5. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones:

A: OH, OCF₃, OCH₃, O-etilo, O-propilo o O-iprotilo;

Q:



6. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, donde **R⁴** y/o **R⁵** representan en cada caso independientemente entre sí un resto seleccionado de los grupos **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)** o **5.)**:

5

1.) hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;
 2.) **R_Q¹**, **R_Q²** y **R_Q³** independientemente entre sí
 hidrógeno, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, F, Cl, OH o
 fenilo o hetarilo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇, O-R_Q⁵, NR_Q⁷R_Q⁸, CO-OR_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, O-CH₂-COO-R_Q⁶,
 10 NR_Q⁸-CO-R_Q⁶, SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸ o CO-NR_Q⁷R_Q⁸ en
 cada caso eventualmente sustituido;

R_Q⁵: alquilo C₁-C₄ que está eventualmente sustituido con un sustituyente del grupo constituido por F, Cl, OH, CN, CF₃, OCF₃, NH-(alquilo C₁-C₄) y N(alquilo C₁-C₄)₂;

R_Q⁶: alquilo C₁-C₆, arilo, hetarilo o fenilo en cada caso eventualmente sustituido;

15

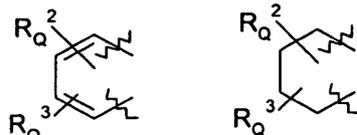
R_Q⁷: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alilo, arilo, hetarilo, bencilo, fenetilo o CH₂-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_Q⁸: alquilo C₁-C₄, alilo, arilo, hetarilo, bencilo, fenetilo o CH₂-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido; o **R_Q⁷** y **R_Q⁸** forman un anillo saturado o insaturado de 3 ó 7 miembros eventualmente sustituido que puede contener hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo O y N;

20

3.) benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo o isoquinolinilo;

4.) los dos restos **R⁴** y **R⁵** forman juntos uno de los siguientes anillos:



donde **R_Q²** y **R_Q³** se definen tal como en **2.)**;

5.) adamantilo.

25

7. Compuesto de guanidina según la reivindicación 1 ó 2, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones:

30

A: halógeno, OH, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, o

alquilo C₁-C₆, o alqueno C₂-C₆, O-CH₂-COO-R_A¹, O-R_A¹, S-R_Q¹, NR_A²R_A³, NR_A⁴-CO-R_A¹, SO₂NH₂, NR_A⁴-SO₂-R_A¹, SO₂-NR_A²R_A³ o CO-NR_A⁴R_A¹ en cada caso eventualmente sustituido;

R_A¹: alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o bencilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_A²: hidrógeno, o

35

alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, fenetilo, CO-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-O-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_A³: alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo, fenetilo, CO-alquilo C₁-C₄, CO-arilo, CO-O-alquilo C₁-C₄, SO₂-alquilo C₁-C₄, SO₂-arilo, SO₂-hetarilo o SO₂-alquilen(C₁-C₄)-arilo en cada caso eventualmente sustituido;

o los restos **R_A²** y **R_A³** forman juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido que puede contener hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo O y N;

40

R_A⁴: hidrógeno o un resto alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido;

B: hidrógeno o se define como el resto **A**;

R_W¹: hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, O-CF₃, o alquilo C₁-C₄, arilo, alquil(C₁-C₆)-amino o dialquil(C₁-C₆)-amino en cada caso eventualmente sustituido;

45

R_Q¹: hidrógeno, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido, bencilo eventualmente sustituido en el resto arilo, CO-alquilo C₁-C₄, benzoílo eventualmente sustituido, SO₂-alquilo C₁-C₄ o SO₂-arilo eventualmente sustituido en el resto arilo.

8. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1, 2 ó 7, donde los restos indicados tienen las siguientes definiciones:

50

A: OH, F, Cl, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o S-alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido;

B: hidrógeno, OH, F, Cl, CF₃, OCF₃, OCHF₂, alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄ o S-alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido;

R_W¹: hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃ o O-CF₃;

55

R_Q¹: hidrógeno, CH₃, fenilo, bencilo, metanosulfonilo, fenilsulfonilo o tosilo.

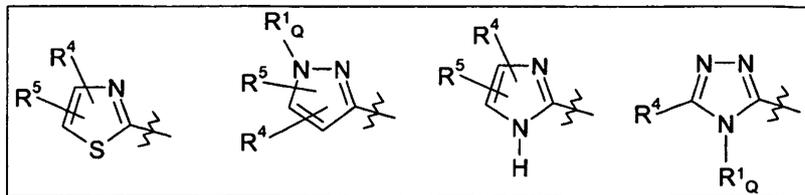
9. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1, 2, 7 u 8, donde los restos indicados

tienen las siguientes definiciones:

A: OH, OCF₃, OCH₃, O-etilo, O-propilo o O-*isopropilo*;

Q:

5



R_Q¹: hidrógeno, CH₃, fenilo, bencilo, metanosulfonilo, fenilsulfonilo o tosilo.

10 10. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1, 2 ó 7 a 9, donde **R⁴** y/o **R⁵** representan en cada caso independientemente entre sí un resto seleccionado de los grupos **1.)**, **2.)**, **3.)**, **4.)** o **5.)**:

1.) hidrógeno, F, Cl, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

2.) **R_Q¹**, **R_Q²** y **R_Q³** independientemente entre sí

15 hidrógeno, CN, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, F, Cl, OH o fenilo o hetarilo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇, O-R_Q⁵, NR_Q⁷R_Q⁸, CO-OR_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, O-CH₂-COO-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-R_Q⁶, SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-SO₂-R_Q⁶, NR_Q⁸-CO-O-R_Q⁶, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂-NR_Q⁷R_Q⁸ o CONR_Q⁷R_Q⁸ en cada caso eventualmente sustituido;

R_Q⁶: alquilo C₁-C₄ que está eventualmente sustituido con un sustituyente del grupo, constituido por F, Cl, OH, CN, CF₃, OCF₃, NH-(alquilo C₁-C₄) y N(alquilo C₁-C₄)₂;

20 **R_Q⁶:** alquilo C₁-C₆, arilo, hetarilo o fenilo en cada caso eventualmente sustituido;

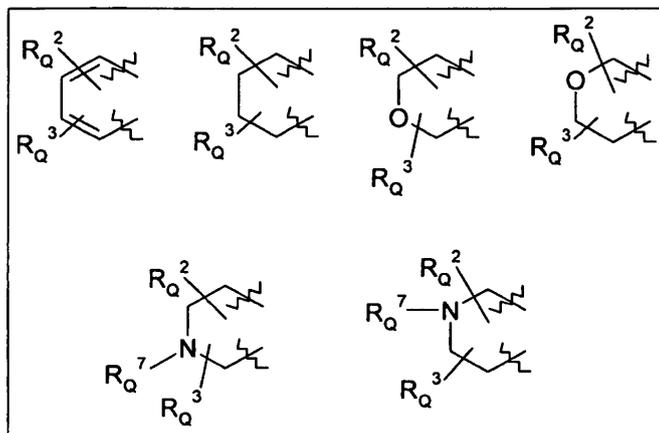
R_Q⁷: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alilo, arilo, hetarilo, bencilo, fenetilo o CH₂-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

R_Q⁸: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alilo, arilo, hetarilo, bencilo, fenetilo o CH₂-hetarilo en cada caso eventualmente sustituido;

25 o R_Q⁷ y R_Q⁸ forman un anillo saturado o insaturado de 3 ó 7 miembros eventualmente sustituido, que puede contener hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo O y N;

3.) benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo o isoquinolinilo;

4.) los dos restos **R⁴** y **R⁵** forman juntos uno de los siguientes anillos:



30

donde R_Q² y R_Q³ se definen tal como en 2.); o juntos pueden formar un anillo condensado de 5 ó 6 miembros; 5.) adamantilo.

35 11. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10, donde un resto de **R⁴** y **R⁵** se selecciona del grupo 1.), y el otro resto de **R⁴** y **R⁵** se selecciona del grupo 1.), 2.) ó 3.).

12. Compuesto de guanidina según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 como fármaco.

40 13. Composición farmacéutica, que contiene al menos un compuesto de guanidina según una de las reivindicaciones 1 a 12 así como un vehículo o agente de dilución farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de compuestos de fórmula general IVA para la preparación de ligandos de receptor 5HT5A:

W-Z-NH₂

IVA

- 5 15. Uso según la reivindicación 14 para la preparación de los compuestos de guanidina según una de las reivindicaciones 1 a 12.
16. Compuesto de guanidina según una de las reivindicaciones 1 ó 2 para su uso en el tratamiento de enfermedades que se modulan mediante una actividad de receptor 5-HT₅.
- 10 17. Uso de un compuesto de guanidina según una de las reivindicaciones 1 ó 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se modulan mediante una actividad de receptor 5-HT₅.
18. Compuesto de guanidina para su uso o uso según la reivindicación 16 ó 17, donde **R⁴** y/o **R⁵** tienen los siguientes significados:
- 15 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, quinolinilo o isoquinolinilo que pueden estar sustituidos eventualmente con 1 ó 2 restos.
19. Compuesto de guanidina para su uso o uso según la reivindicación 16 ó 17 para el tratamiento de trastornos, síntomas y disfunciones neuropatológicos, neuropsiquiátricos y neurodegenerativos.
- 20 20. Compuesto de guanidina para su uso o uso según al menos una de las reivindicaciones 16 a 18 para el tratamiento de migraña y daños cerebrales.
- 25 21. Compuesto de guanidina para su uso o uso según la reivindicación 18 para el tratamiento de enfermedades neuropatológicas, neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, seleccionadas del grupo constituido por isquemia cerebral, apoplejía, epilepsia y crisis en general, psicosis, esquizofrenia, autismo, síndrome de OCD, enfermedades cognitivas, trastornos de la atención, depresiones, depresiones bipolares y/o unipolares, estados de ansiedad, demencia, demencia senil, demencia por Alzheimer, enfermedades desmielinizantes, esclerosis múltiple y tumores cerebrales.
- 30 22. Compuesto de guanidina para su uso o uso según la reivindicación 16 ó 17 para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo constituido por trastornos cerebrovasculares, dolor, trastornos condicionados por dolor, dependencia, trastornos condicionados por drogas, amnesia, abuso de alcohol, abuso de drogas, trastornos del ritmo circadiano y síndrome de Cushing.