

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 934**

51 Int. Cl.:

C07C 243/32 (2006.01)

C07C 243/34 (2006.01)

C07C 281/16 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

A61K 8/43 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11773035 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2614046**

54 Título: **Derivados novedosos de guanidinas de la serie cinámica**

30 Prioridad:

07.09.2010 FR 1057087

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

02.12.2014

73 Titular/es:

**PRODUITS CHIMIQUES AUXILIAIRES ET DE
SYNTHESE (100.0%)**

**23 rue Bossuet De La Vigne Aux Loups
91160 Longjumeau, FR**

72 Inventor/es:

**LANCELOT, JEAN CHARLES;
SUZANNE, PEGGY;
VOISIN-CHIRET, ANNE-SOPHIE;
PECQUET, RÉGIS;
JOSEPH, JEAN-CHRISTOPHE y
RAULT, SYLVAIN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 523 934 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados novedosos de guanidinas de la serie cinámica

5 La presente invención tiene por objeto derivados novedosos de guanidinas de la serie cinámica, su procedimiento de preparación y su uso para la preparación de composiciones con propiedades antiglicosilación, concretamente en cosmetología.

10 El envejecimiento de la piel está provocado por tres factores principales: los radicales libres, las radiaciones UV y el proceso de glicosilación.

15 La glicosilación es una reacción de unión entre un azúcar y una proteína que conduce a la formación de productos de glicosilación que no se destruyen ni evacuan de las células y cuya acumulación provoca un envejecimiento de las células.

La aminoguanidina es un agente conocido por sus propiedades antiglicosilación.

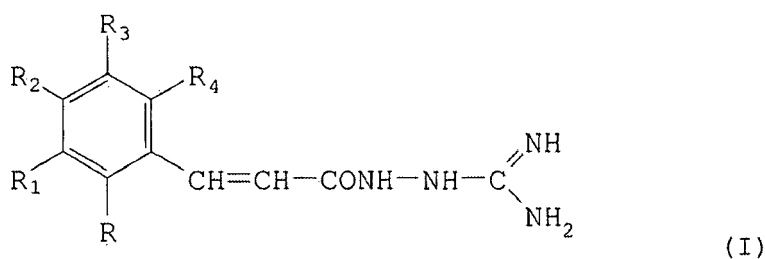
20 No obstante, existe la necesidad constante de proporcionar agentes con propiedades antiglicosilación cada vez mejores.

25 El documento US5476849 describe derivados de 4-(guanidinilamino-carbonil)anilinas que presentan propiedades antiglicosilación (columna 7, línea 25; columna 8, línea 10; columna 8, líneas 13-18) pero estos derivados difieren, según la naturaleza del ácido fijado al grupo aminoguanidina, de los propuestos a continuación por el solicitante en la presente solicitud de patente: los derivados novedosos propuestos por el solicitante tienen, de modo inesperado, propiedades de antiglicosilación mejoradas.

30 Se conocen otros derivados de la amino-guanidina, en la técnica anterior, como posible inhibidores de la glicosilación (véanse concretamente los documentos US5130324 y EP339496) sin que esta propiedad se haya establecido efectivamente.

35 El solicitante ha diseñado todavía derivados novedosos de guanidinas de la serie cinámica, de estructura original, confiriéndoles propiedades interesantes de lucha contra el envejecimiento de la piel, concretamente propiedades calmantes, asociadas a propiedades antioxidantes y antiglicosilación, haciendo tales propiedades que sea principios activos de elección en el campo cosmetológico.

Los derivados novedosos según la invención responden con más precisión a la fórmula general (I):



40 en la que:

- R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C1-C4,

45 - R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxilo C1-C4, un grupo NO₂ o un grupo OH,

- R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxilo C1-C4 o un grupo OH,

- R1 y R2 también pueden formar juntos un grupo OCH₂O,

50 - R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C1-C4,

- no pudiendo R, R1, R2 y R3 representar simultáneamente un átomo de hidrógeno, y

- R4 representa un átomo de hidrógeno,

55 así como sus sales y sus isómeros.

Según un modo de realización, el conjunto (R, R1, R2, R3, R4) se elige del grupo constituido por (H, NO2, H, H, H), (alcoxilo C1-C4, H, H, H, H) y (H, alcoxilo C1-C4, OH, H, H).

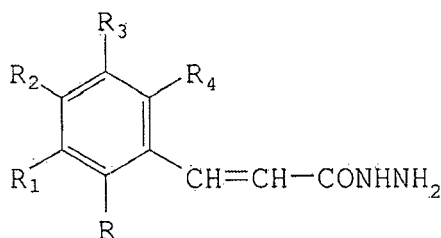
5 Según otro modo de realización, R1 y R2 forman juntos un grupo OCH2O, y R, R3 y R4 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

La presente invención se extiende a todos los isómeros de los derivados de fórmula (I) y a las sales de estos últimos.

10 En particular, la presente invención se extiende a las sales de adición de un ácido mineral tal como HCl, HBr y H2SO4, así como a las sales de adición de un ácido orgánico tal como el ácido metanosulfónico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido málico D o L, el ácido glucurónico D y el ácido hialurónico.

15 Los derivados novedosos, isómeros y sales según la invención pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende:

(i) hacer reaccionar nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamida con un compuesto de la siguiente fórmula general (III):



(III)

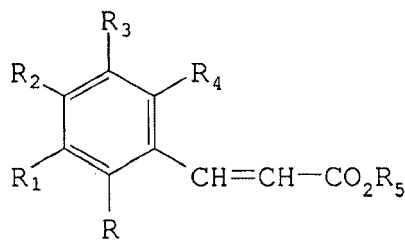
20 en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para obtener el nitrato de un compuesto de fórmula (I),

25 (ii) alcalinizar el nitrato obtenido en la etapa (i), para obtener el compuesto de fórmula (I), y

(iii) eventualmente, salificar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (ii) mediante un ácido mineral u orgánico apropiado.

30 El compuesto de fórmula (III) que participa en la etapa (i) del procedimiento puede obtenerse por diferentes vías.

Según un modo de realización, el compuesto de fórmula (III) se prepara haciendo reaccionar hidrazina con un compuesto de la siguiente fórmula general (II) (procedimiento A):

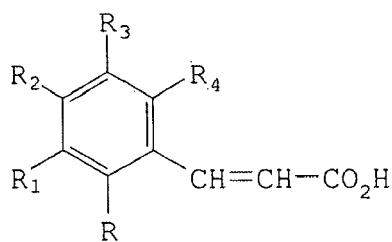


(II)

35 en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I) y R5 representa un grupo alquilo C1-C4,

40 Alternativamente, el compuesto (III) se prepara según las siguientes etapas (procedimiento B):

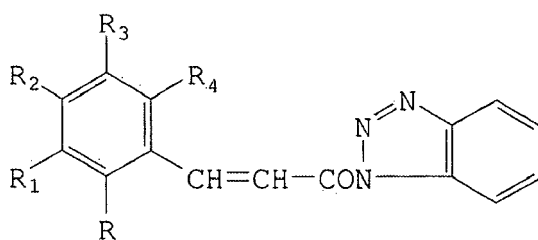
(iv) hacer reaccionar 1-(metilsulfonyl)benzotriazol con un compuesto de la siguiente fórmula general (IV):



(IV)

en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (V):

5



(V)

en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), y

10 (v) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa (iv) con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (III).

Quando se usa un compuesto de fórmula (IV) que comprende un grupo -OH, es preferible proteger esta función, antes de efectuar la etapa (iv).

15

La invención se extiende también al uso de los derivados de fórmula (I), de sus sales e isómeros para la preparación de una composición antiglicosilación, en particular en una composición cosmética.

20

Finalmente, la invención se refiere a una composición cosmética que comprende al menos un derivado de fórmula (I), su isómero o sal y un vehículo aceptable a nivel cosmético.

25

La preparación de un determinado número de derivados de fórmula (I), de productos intermedios de síntesis de fórmula (III) y de productos intermedios de síntesis de fórmula (V), reagrupados respectivamente en las tablas 1, 2 y 3 va a describirse a continuación en más detalle.

Tabla 1 Compuestos de fórmula (I)

	R	R1	R2	R3	R4
29	H	OCH3	OH	H	H
30	H	OCH3	OH	H	H
31	H	OCH3	OH	H	H
32	H	OCH3	OH	H	H
33	H	OCH3	OH	H	H
34	H	OCH3	OH	H	H
35	H	OCH3	OH	H	H
36	H	OCH3	OH	H	H
38	H	R1+ R2 forman un grupo OCH2O		H	H
39	H	NO2	H	H	H
40	OCH3	H	H	H	H
41	H	OCH3	H	H	H
42	H	OH	H	H	H
43	OC2H5	H	H	H	H
44	OCH3	H	H	OCH3	H
45	OC2H5	H	H	H	H
46	OCH3	H	H	OCH3	H
47	OC2H5	H	H	H	H
48	OCH3	H	H	OCH3	H

Tabla 2 Compuestos de fórmula (III)

	R	R1	R2	R3	R4
15	H	R1+ R2 forman un grupo OCH ₂ O		H	H
16	H	NO ₂	H	H	H
17	OCH ₃	H	H	H	H
18	H	OCH ₃	H	H	H
19	H	OH	H	H	H
21	H	H	OCH ₃	H	H
22	OC ₂ H ₅	H	H	H	H
23	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H
24	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
25	H	OH	OCH ₃	H	H
26	H	OCH ₃	OH	H	H
27	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
28	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H

Tabla 3 Compuestos de fórmula (V)

5

	R	R1	R2	R3	R4
2	H	R1+ R2 forman un grupo OCH ₂ O		H	H
3	H	NO ₂	H	H	H
4	OCH ₃	H	H	H	H
5	H	OCH ₃	H	H	H
6*	H	OCOCH ₃	H	H	H
7*	H	OCH ₃	OCOCH ₃	H	H
8	H	H	OCH ₃	H	H
9	OC ₂ H ₅	H	H	H	H
10	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
11*	H	OCOOCH ₃	OCH ₃	H	H
12	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
13	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H

* compuestos no reivindicados

Se facilitará a continuación un determinado número de ejemplos que ilustran la síntesis de los productos intermedios de síntesis y de los derivados según la invención; los números que aparecen en estos ejemplos corresponden a los compuestos que portan respectivamente los mismos números en las tablas 1 a 3 anteriores.

10

Preparación de los productos intermedios de síntesis de fórmula (V)

Ejemplo 1 (no reivindicado): (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-fenil-2-propen-1-ona

15

Se agitan a temperatura ambiente en 50 ml de tetrahidrofurano, 1,42 g (0,01 moles) de ácido trans-cinámico (compuesto de fórmula IV) y 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol, después se añaden gota a gota 0,014 moles de trietilamina. A continuación se lleva la disolución a reflujo durante 24 horas, después se evapora a presión reducida. Se lleva el residuo a 60 ml de agua y se extrae con 70 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica, se filtra y después se concentra a vacío. Se lleva el polvo obtenido a 50 ml de acetonitrilo y se filtra por succión.

20

Se obtienen 2,24 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 157°C

25

Ejemplo 2: 1-[(2E)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)prop-2-enoil]-1H-1,2,3-benzotriazol

Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 1,92 g (0,01 moles) de ácido 3,4-(metilendioxi)cinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de trietilamina.

30

Se obtienen 1,80 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 198°C

35

Espectro de IR (KBr): 1693 (C=O)

Espectro de RMN (CDCl₃): 6,00 (s, 2H, CH₂), 6,22 (d, J₂₋₃: 15,60 Hz, 1H, H₂), 6,81, 6,98 (m, 2H, H_{5'}, 6'), 7,48 (m, 5H, H benzotriazol, H_{2'}), 7,51 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃)

Ejemplo 3: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(3-nitrofenil)-2-propen-1-ona

5 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 1,93 g de ácido 3-nitro cinámico (compuesto de fórmula IV) y de 1,97 g de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 2,68 g de un polvo blanco.

10 Punto de fusión: 230°C

Espectro de IR (KBr): 1704 (C=O)

15 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 7,65 (d, d, J: 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, 2H), 8,25, 8,27, 8,31 (m, 6H), 8,68 (s, 1H, H_{2'}).

Ejemplo 4: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(2-metoxifenil)-2-propen-1-ona

20 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1, a partir de 1,78 g (0,01 moles) de ácido 2-metoxicinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 2,30 g de un polvo blanco.

25 Punto de fusión: 158°C

Espectro de IR (KBr): 1699 (C=O)

30 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,99, 7,02 (multiplete, 2H), 7,69, 7,75 (multiplete, 2H), 8,13 (d, J_{3'4'}: 8,75 Hz, 1H, H_{3'}=), 8,21 (d, J₂₋₃: 15,80 Hz, 1H, H₂), 8,44 (d, J: 7,79 Hz, 1H, H benzotriazol), 8,51 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃).

Ejemplo 5: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(3-metoxifenil)-2-propen-1-ona

35 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 1,78 g (0,01 moles) de ácido 3-metoxicinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 2,15 g de un polvo blanco.

40 Punto de fusión: 156°C

Espectro de IR (KBr): 1710 (C=O)

45 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,90 (s, 3H, OCH₃), 7,05 (d, 1H, H benzotriazol), 7,25 (d, 1H, H benzotriazol), 7,37 (m, 2H, H_{5'}, H benzotriazol), 7,53 (d, d, J_{5'-6'}: 7,90, 7,30 Hz, 1H, H_{5'}), 8,11 (m, 2H, H_{2'}, H benzotriazol), 8,14 (d, J₂₋₃: 16,1 Hz, 1H, H₁), 8,42 (d, J₃₋₂: 16,1 Hz, 1H, H₃).

Ejemplo 6 (no reivindicado): (E)-1-(benzotriazol-1-il)3-3(3-acetiloxifenil)-2-propen-1-ona

50 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 2,05 g (0,01 moles) de ácido (2E)-3-(3-acetiloxifenil)acrílico, de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 2,1 g de un polvo blanco.

55 Punto de fusión: 156°C

Espectro de IR (KBr): 1750, 1690 (C=O)

60 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,26 (s, 3H, OCOCH₃), 7,10 (d, 1H, H benzotriazol), 7,23 (d, 1H, H benzotriazol), 7,30 (m, 2H, H_{6'}, H benzotriazol), 7,50 (d, d J_{5'-6'}: 7,85 Hz, J_{5'-4'}: 7,30 Hz, 1H, H_{5'}), 8,02 (m, 2H, H benzotriazol), 8,10 (d, J₂₋₃: 15,8 Hz 1H, H₂), 8,36 (d, J₃₋₂: 15,8 Hz, 1H, H₃).

Puede prepararse el compuesto del ejemplo 6 a partir de ácido 3-hidroxicinámico (compuesto de fórmula IV), del que se ha protegido previamente la función hidroxilo de la siguiente manera.

65

Se agitan en 50 ml de piridina durante 24 horas, 5 g (0,030 moles) de ácido 3-hidroxicinámico en presencia de 3 ml de anhídrido acético y de 0,16 g (0,013 moles) de dimetilaminopiridina. Se concentra la disolución a presión reducida, se lleva el residuo a 150 ml de una disolución al 10% de ácido clorhídrico y se extrae 2 veces con 120 ml de acetato de etilo.

5 Se obtienen el ácido (2E)-3-(3-acetiloxifenil)acrílico que podrá utilizarse para la preparación del compuesto del ejemplo 6.

Ejemplo 7 (no reivindicado): (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(4-acetiloxi-3-metoxifenil)-2-propen-1-ona

10 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 2,36 g (0,01 moles) de ácido 4-(acetiloxi)ferúlico, de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonyl)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 3,01 g de un polvo blanco.

15 Punto de fusión: 160°C

Espectro de IR (KBr): 1752, 1690 (C=O)

20 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,27 (s, 3H, COCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 7,22 (d, J: 7,83 Hz, 1H, H benzotriazol), 7,50 (d, J_{6'-5'}: 8,30 Hz, 1H, H_{6'}), 7,2 (t, 1H, H benzotriazol), 7,70 (s, 1H, H_{2'}), 7,79 (t, 1H, H benzotriazol), 8,10 (m, 2H, H₂, H₃), 8,27 (d, J: 7,38 Hz, 1H, H benzotriazol), 8,33 (d, J_{5'-6'}: 7,83 Hz, 1H, H_{5'})

25 También puede obtenerse el compuesto del ejemplo 7 a partir de un compuesto de fórmula IV, concretamente el ácido ferúlico del que se ha protegido previamente la función hidroxilo de la siguiente manera.

30 A temperatura ambiente, se ponen 50 g (0,258 moles) de ácido ferúlico en disolución en piridina. Se añaden 1,6 g (0,0131 moles) de DMAP al medio de reacción, después se añaden gota a gota 27 ml de anhídrido acético. Tras 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte la disolución en 1 litro de agua fría y se filtra por succión el precipitado formado, se lava 3 veces con 500 ml de agua, se seca y se recristaliza en etanol.

Se obtienen el ácido 4-(acetiloxi)ferúlico, que podrá utilizarse para la preparación del compuesto del ejemplo 7.

Ejemplo 8: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona

35 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 1,78 g (0,01 moles) de ácido 4-metoxicinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonyl)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 2,1 g de un polvo blanco.

40 Punto de fusión: 186°C

Espectro de IR (KBr): 1697 (C=O)

45 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,88 (s, 3H, OCH₃), 6,62 (d, J₂₋₃: 16,50 Hz, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 8,02 (d, J: 6,83 Hz, 1H), 8,09 (d, J: 7,83 Hz, 1H)

Ejemplo 9: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(2-etoxifenil)-2-propen-1-ona

50 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 1,92 g (0,01 moles) de ácido 2-etoxicinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonyl)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 2 g de un polvo blanco.

55 Punto de fusión: 150°C

Espectro de IR (KBr): 1711 (C=O)

60 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 1,57 (t, 3H, CH₃), 4,19 (q, 2H, CH₂), 6,97, 7,02 (multiplete, 2H), 7,41, 7,52 (multiplete, 2H), 7,67, 7,73 (multiplete, 2H), 8,13 (d, J_{3'-4'}: 8,79 Hz, 1H, 3H'), 8,25 (d, J₂₋₃: 16,58 Hz, 1H, H₂), 8,44 (d, J: 8,80 Hz, 1H, H benzotriazol), 8,50 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃).

Ejemplo 10: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona

65 Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 2,08 g (0,01 moles) de ácido 2,5-dimetoxicinámico (compuesto

de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 1,98 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 144°C

5

Espectro de IR (KBr): 1700 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 6,92 (d, 1H, H benzotriazol), 7,03 (q, J_{6'-4'}: 2,91 Hz, 1H, H_{6'}), 7,54, 7,66 (multiplete, 2H, H benzotriazol), 8,17 (q, J₂₋₃: 15,60 Hz, J_{3'-4'}: 8,79 Hz, 2H, H₂, H_{3'}), 8,24 (d, J: 7,83 Hz, 1H, H benzotriazol), 8,50 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃)

10

Ejemplo 11 (no reivindicado) (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(3-acetiloxi-4-metoxifenil)-2-propen-1-ona

Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 2,36 g (0,01 moles) de ácido (2E)-3-[(3-acetiloxi)-4-metoxifenil]acrílico, de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

15

Se obtienen 2,95 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 152°C

20

Espectro de IR (KBr): 1754, 1693 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,28 (s, 3H, COCH₃), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 7,24 (d, J: 8,79 Hz, 1H, H benzotriazol), 7,60, 7,79 (m, 4H, H_{5'}, H benzotriazol), 7,94 (d, J₂₋₃: 15,60 Hz, 1H, H₂), 8,09 (d, J₃₋₂: 15,62 Hz, 1H, H₃), 8,26 (d, J_{5'-6'}: 7,79 Hz, 1H, H_{5'}), 8,31 (d, J_{6'-5'}: 7,80 Hz, 1H, H_{6'})

25

El compuesto ácido (2E)-3-[(3-acetiloxi)-4-metoxifenil]acrílico, puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula IV, concretamente el ácido 3-hidroxi-4-metoxicinámico de la siguiente manera.

Se agitan en 50 ml de piridina durante 24 horas, 15 g (0,077 moles) de ácido 3-hidroxi-4-metoxicinámico en presencia de 8,1 ml de anhídrido acético y de 0,48 g (0,0039 moles) de dimetilaminopiridina. Se concentra la disolución a presión reducida, se lleva el residuo a 150 ml de una disolución al 10% de ácido clorhídrico y se extrae 2 veces con 120 ml de acetato de etilo.

30

Ejemplo 12: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona

35

Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 2,38 g (0,01 moles) de ácido 3,4,5-trimetoxicinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 3 g de un polvo amarillo.

40

Punto de fusión: 136°C

Ejemplo 13: (E)-1-(benzotriazol-1-il)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)-2-propen-1-ona

45

Se utiliza el modo operativo del ejemplo 1 a partir de 1,97 g (0,01 moles) de ácido 2,3,4-trimetoxicinámico (compuesto de fórmula IV), de 1,97 g (0,01 moles) de 1-(metilsulfonil)benzotriazol y de 0,014 moles de trietilamina.

Se obtienen 3,1 g de un polvo blanco.

50

Punto de fusión: 138°C

Espectro de IR (KBr): 1706 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 6,95 (d, J: 8,75 Hz, 1H, H benzotriazol), 7,15 (m, 3H, H benzotriazol), 8,02 (d, J₃₋₂: 16,58 Hz, 1H, H₂), 8,20 (d, J₃₋₂: 16,6 Hz, 1H, H₃), 8,32 (d, J_{5'-6'}: 7,83 Hz, 1H, H_{5'})

55

Preparación de los productos intermedios de síntesis de fórmula (III)

60

Ejemplo 14 (no reivindicado): (2E)-3-fenilacrilohidrazida

Este ejemplo ilustra, para un compuesto del mismo tipo que los compuestos de fórmula (III) según la invención pero en el que cada uno de R, R₁, R₂, R₃ y R₄ representa un átomo de hidrógeno, los procedimientos de preparación A y B que pueden emplearse.

65

Procedimiento A

5 Se agitan a 70°C durante 1 h 30 min, 5 g (0,031 moles) de cinamato de metilo (compuesto de fórmula II) en 50 ml de hidrazina hidratada.

Tras enfriamiento, se concentra la disolución a vacío, se agita el residuo durante una hora en 60 ml de agua fría. Se filtra por succión el precipitado, se lava con acetonitrilo y después éter y se seca.

10 Se obtienen 0,30 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 116°C

Espectro de IR (KBr): 3234 (NH), 1650 (C=O)

15 Espectro de ¹H-RMN (DMSO): 3,60 (s, 2H, NH₂), 6,38 (d, J_{2,3}: 15,7 Hz, 1H, H₂), 7,00 (s, 1H, NH), 7,38, 7,52 (m, 5H, H fenilo), 7,71 (d, J_{3,2}: 15,7 Hz, 1H, H₃)

Procedimiento B

20 Se agitan a temperatura ambiente en 40 ml de tetrahidrofurano, 3 g (0,0120 moles) del derivado (E)-1-(benzotriazol-1-il-3-fenil-2-propen-1-ona) (compuesto de fórmula V, obtenido en el ejemplo 1) en presencia de 0,66 g (0,0132 moles) de hidrato de hidrazina. Tras 3 horas de agitación, se concentra la disolución a presión reducida, se lleva el residuo a 50 ml de una disolución de carbonato de potasio y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, después se concentra a vacío.

Se obtienen 1,65 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 116°C

30 Los espectros de IR y ¹H-RMN son idénticos a los obtenidos según el procedimiento A.

Ejemplo 15: (2E)-(3,4-metilendioxi)acrilohidrazida

35 Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14, a partir de 2,93 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) obtenido en el ejemplo 2 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,3 g de un polvo blanco.

40 Punto de fusión: 136°C

Espectro de IR (KBr): 3264 (NH-NH₂), 1656 (C=O)

45 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 4,19 (s, 2H, NH₂), 6,00 (s, 2H, OCH₂O), 6,22 (d, J₂₋₃: 15,60 Hz, 1H, H₂), 6,81 (d, J_{5'-6'}: 7,73 Hz, 1H, H_{5'}), 7,05 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,14 (s, 1H, NH), 7,61 (d, J₃₋₂: 15,65 Hz, 1H, H₃).

Ejemplo 16: (2E)-3-(3-nitrofenil)acrilohidrazida

50 Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14, a partir de 2,94 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) obtenido en el ejemplo 3 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,80 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 196°C

55 Espectro de IR (KBr): 3332, 3237 (NH-NH₂), 1610 (C=O)

60 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,51 (s, 2H, NH₂), 6,74 (d, J₂₋₃: 15,58 Hz, 1H, H₃), 7,71 (t, 1H, H_{5'}), 8, 10 (d, J_{6'-5'}: 7,79 Hz, 1H, H_{6'}), 8,20 (d, J_{4'-5'}: 7,80 Hz, 1H, H_{4'}), 8,37 (s, 1H, H_{2'}), 9,42 (s, 1H, NH).

Ejemplo 17: (2E)-3-(2-metoxifenil)acrilohidrazida

65 Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14, a partir de 2,79 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) obtenido en el ejemplo 4 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,45 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 120°C

5 Espectro de IR (KBr): 3306, 3300 (NH-NH₂), 1603 (C=O)
Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,11 (s, 2H, NH₂), 6,54 (s, 2H, (d, J₂₋₃: 15,60 Hz, 1H, H₂), 6,88 (multiplete, 2H, H_{5'-6'}), 7,31 (d, d, 1H', H_{4'}), 7,44 (d, J_{3'-4'}: 8,79 Hz, 1H, H_{3'}), 7,50 (s, 1H, NH), 7,95 (d, J₃₋₂: 15,58 Hz, 1H, H₃).

10 Ejemplo 18: (2E)-3-(3-metoxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14, a partir de 2,79 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) obtenido en el ejemplo 5 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

15 Se obtienen 1,5 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 130°C

Espectro de IR (KBr): 3324, 3240 (NH-NH₂), 1603 (C=O)

20 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,01 (s, 2H, NH₂), 6,38 (s, 2H, (d, J₂₋₃: 15,58 Hz, 1H, H₂), 6,92 (d, J_{6'-5'}: 6,79 Hz, 1H, H_{6'}), 7,02 (d, J_{2'-6'}: 1,91 Hz, 1H, H_{2'}), 7,11 (d, J_{4'-5'}: 7,79 Hz, 1H, H_{4'}), 7,14 (s, 1H, NH), 7,30 (m, 1H, H_{5'}), 7,67 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃).

25 Ejemplo 19: (2E)-3-(3-hidroxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14, a partir de 3,07 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol obtenido en el ejemplo 6 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

30 Se obtienen 0,7 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 132°C

Espectro de IR (KBr): 3400, 3290, 3200 (OH, NH-NH₂), 1682 (C=O)

35 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,07 (s, 2H, NH₂), 6,58 (d, J₂₋₃: 15,56 Hz, 1H, H₂), 6,79 (d, 1H, H_{4'}), 6,85 (s, 1H, H_{2'}), 6,96 (d, 1H, H_{6'}), 7,19 (q, 1H, H_{5'}), 7,43 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃), 8,50 (s, 1H, NH), 9,75 (s, 1H, OH).

40 Ejemplo 21: (2E)-3-(4-metoxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir de 2,79 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) del ejemplo 8 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,75 g de un polvo blanco.

45 Punto de fusión: 140°C

Espectro de IR (KBr): 3311, 3279 (NH NH₂), 1655 (C=O)

50 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,40 (s, 2H, NH₂), 6,40 (d, J₂₋₃: 15,60 Hz, 1H, H₂), 6,96 (d, 2H, H_{2'6'}), 7,39 (d, J₃₋₂: 15,58 Hz, 1H, H₃), 7,49 (d, 2H, H_{3'5'}), 9,23 (s, 1H, NH)

Ejemplo 22: (2E)-3-(2-etoxifenil)acrilohidrazida

55 Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir de 2,93 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) del ejemplo 9 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,35 g de un aceite de color amarillo pálido.

60 Espectro de IR (KBr): 3248, 3074 (NH NH₂), 1655 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 1,24 (t, 3H, CH₂-CH₃), 4,08 (q, 2H, CH₂-CH₃), 4,15 (s, 2H, NH₂), 6,60 (d, J₂₋₃: 16,58 Hz, 1H, H₂), 6,90 (multiplete, 2H, H_{5'6'}), 7,29 (dd, 1H, H_{4'}), 7,43 (d, J_{3'-4'}: 8,70 Hz, 1H, H_{3'}), 7,50 (s, 1H, NH), 8,01 (d, J₃₋₂: 16,60 Hz, 1H, H₃)

65

Ejemplo 23: (2E)-3-[3,4-dimetoxifenil]acrilohidrazida

Se sigue el procedimiento A: se agitan a 70°C durante 1 h 30 min, 5 g (0,0225 moles) de 3,4-dimetoxicinamato de metilo (compuesto de fórmula II) en 45 ml de hidrazina hidratada. Tras enfriamiento, se concentra la disolución a vacío, se agita el residuo formado durante una hora en 60 ml de agua. Se filtra por succión el precipitado, se lava con 20 ml de acetonitrilo y se seca.

Se obtienen 2,65 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 196°C

Espectro de IR (KBr): 3322, 3232 (NH), 1651 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,77 (s, 6H, (OCH3)2), 4,38 (s, 2H, NH2), 6,43 (d, J2-3: 15,58 Hz, 1H, H2), 6,97 (d, J5'-6': 7,8 Hz, 1H, H5'), 7,08 (d, J6'-5': 7,8 Hz, 1H, H6'), 7,12 (s, 1H, H2'), 7,38 (d, J3-2: 15,60 Hz, 1H, H3), 9,20 (s, 1H, NH)

Ejemplo 24: (2E)-3-(2,5-dimetoxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir de 3,09 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) del ejemplo 10 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,35 g de un polvo de color amarillo claro.

Punto de fusión: 136°C

Espectro de IR (KBr): 3299, 3204 (NH NH2), 1686 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (CDC13): 3,76 (s, 3H, OCH3), 3,81 (s, 3H, OCH3), 4,10 (s, 2H, NH2), 6,51 (d, J2-3: 15,58 Hz, 1H, H3), 6,88 (multiplete, 2H, H4'3'), 7,00 (s, 1H, H6'), 7,29 (s, 1H, NH), 7,91 (d, J3-2: 15,58 Hz, 1H, H3)

Ejemplo 25: (2E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir de 3,37 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol del ejemplo 11 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

Se obtienen 1,3 g de un polvo de color crema.

Punto de fusión: 184°C

Espectro de IR (KBr): 3340, 3335 (OH, NH NH2), 1652 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,77 (s, 3H, OCH3), 4,20 (s, 2H, NH2), 6,25 (d, J2-3: 15,2 Hz, 1H, H2), 6,92 (m, 3H, H2', H5, H'6'), 7,29 (d, J3-2: 15,6 Hz, 1H, H3), 9,21, 9,18 (m, 2H, OH, NH)

Ejemplo 26: (2E)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilohidrazida

Según el procedimiento A se agitan a 70°C, durante 1 h 30 min, 5 g (0,024 moles) de ferulato de metilo (compuesto de fórmula II) en 50 ml de hidrazina hidratada. Tras enfriamiento, se concentra la disolución a presión reducida, se agita el residuo formado durante una hora en 60 ml de agua. Se filtra por succión el precipitado, se lava con 20 ml de acetonitrilo y se seca.

Se obtiene un polvo blanco.

Punto de fusión: 158°C

Espectro de IR (KBr): 3415, 3308, 3244 (NH, OH), 1659 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,85 (s, 3H, OCH3), 4,15 (s, 2H, NH2), 6,13 (d, J2-3: 15,74 Hz, 1H, H2), 6,85 (d, J5'-6': 7,99 Hz, 1H, H5'), 7,05 (d, J6'-5': 7,99 Hz, 1H, H6'), 7,16 (s, 1H, H2'), 7,42 (d, J3-2: 15,72 Hz, 1H, H3), 9,23 (s, 1H, NH)

También puede prepararse el compuesto del ejemplo 26 según el procedimiento A, siguiendo el mismo modo operativo que el indicado anteriormente, pero a partir de ferulato de etilo.

Se obtiene un polvo rosado.

Punto de fusión: 158°C

5 Los espectros de IR y RMN son idénticos a los obtenidos para el compuesto del ejemplo 6 preparado según el procedimiento A.

Finalmente, puede obtenerse el compuesto del ejemplo 26 según el procedimiento B, siguiendo el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir de 3,37 g (0,01 moles) del derivado de benzotriazol del ejemplo 7 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

10 Ejemplo 27: (2E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) del ejemplo 12 y de hidrazina hidratada.

15 Se obtienen 2,10 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 154°C

20 Ejemplo 28: (2E)-3-(2,3,4-trimetoxifenil)acrilohidrazida

Se utiliza el mismo modo operativo que el procedimiento B del ejemplo 14 a partir de 3,39 g (0,01 moles) del N-acilbenzotriazol (compuesto de fórmula V) del ejemplo 13 y de 0,6 g (0,012 moles) de hidrazina hidratada.

25 Se obtienen 2,05 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 148°C

Espectro de IR (KBr): 3319, 3266 (NH NH₂), 1650 (C=O)

30 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃): 3,88 (s, 8H, OCH₃), 4,09 (s, 2H, NH₂), 6,43 (d, J₂₋₃: 15,58 Hz, 1H, H₂), 6,38 (d, J_{6'-5'}: 8,79 Hz, 1H, H_{6'}), 7,11 (s, 1H, NH), 7,22 (d, J_{5'-6'}: 8,80 Hz, 1H, H_{5'}), 7,83 (d, J₃₋₂: 15,62 Hz, 1H, H₃)

Preparación de los derivados de guanidina de fórmula (I) y de sus sales

35 Ejemplo 29: Nitrato de imino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enil]hidrazino}metanamino, (nitrato de FAG)

40 Se llevan a reflujo durante 2 h 30 min en 45 ml de acetonitrilo, 5 g (0,024 moles) del derivado de hidrazida del ejemplo 26 en presencia de 4,83 g (0,024 moles) de nitrato de 3-5-dimetilpirazol-1-carboxamida. Tras enfriamiento, se concentra la disolución a vacío y se lleva el residuo a 50 ml de éter etílico, se agita y se filtra sobre fritada.

Se obtienen 6,35 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 224°C

45 Espectro de IR (KBr): 3394, 3343, 3281, 3155, 3020 (NH, NH₃⁺, OH), 1694 (C=O)

50 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,79 (s, 3H, OCH₃), 6,42 (d, J₂₋₃: 15,62 Hz, 1H, H₂), 6,82 (d, J_{5'-6'}: 8,70 Hz, 1H, H_{5'}), 7,06 (d, J_{6'-5'}: 8,70 Hz, 1H, H_{6'}), 7,15 (s, 1H, H_{2'}), 7,40 (s, 3H, NH₃⁺), 7,50 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃), 9,47, 9,60 (s, 2H, NH), 10,87 (s, H, OH)

Ejemplo 30: {2[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enil]hidrazino}(imino)metanoamino (FAG)

55 Se disuelven a 80°C en 50 ml de agua 3 g (0,00958 moles) del compuesto del ejemplo 29.

Tras enfriamiento, se alcaliniza la disolución con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de potasio. Se filtra por succión el precipitado, se lava con agua y se seca.

60 Se obtienen 2 g de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 198°C

Espectro de IR (KBr): 3543, 3395, 3390, 3244 (OH, NH), 1700 (C=O)

65 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,77 (s, 3H, OCH₃), 6,38 (d, J₃₋₂: 15,74 Hz, 1H, H₃), 6,76 (d, 1H, H_{5'}), 6,92 (m,

3H, H6', NH), 6,91 (m, 3H, H6', NH), 7,14 (m, 6H, H2, OH, NH)

Espectro de ¹H-RMN (D2O): 3,73 (s, 3H, OCH3), 6,38(d, 1H, H2), 6,75 (d, 1H, H5'), 6,96 (d, 1H, H6'), 7,06 (s, 1H, H2'), 7,22 (d, J2-3: 15,60 Hz, 1H, H3)

5

Ejemplo 31: clorhidrato de imino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

10 Se agitan a 50°C en 25 ml de etanol absoluto, 0,5 g (0,002 moles) del derivado del ejemplo 30, después se añaden gota a gota 0,25 ml de ácido clorhídrico concentrado, después se deja a esta temperatura durante 2 horas. Tras enfriamiento, se filtra por succión el precipitado, se lava con 5 ml de acetonitrilo y 5 ml de éter etílico y se seca.

Se obtienen 0,48 g de un polvo blanco.

15

Ejemplo 32: bromhidrato de imino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

Se sigue el protocolo del ejemplo 29, pero haciendo reaccionar 0,5 g (0,002 moles) del compuesto del ejemplo 30 con 0,20 ml de ácido bromhídrico en disolución al 33% en ácido acético

20

Se obtienen 0,5 g de un polvo de color crema.

Punto de fusión: 186°C

Ejemplo 33: sulfato de amino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

25

Se sigue el protocolo general del ejemplo 29, a partir de 0,5 g (0,002 moles) del compuesto del ejemplo 30 y de 0,25 ml de ácido sulfúrico.

Se obtienen 0,58 g de un polvo de color amarillo claro.

30

Punto de fusión: 228°C

Ejemplo 34: metanosulfonato de imino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

35

Se sigue el protocolo general del ejemplo 29, a partir de 0,5 g (0,002 moles) del compuesto del ejemplo 30 y de 0,192 g (0,002 moles) de ácido metanosulfónico.

Se obtienen 0,51 g de un polvo blanco.

40

Punto de fusión: 190°C

Ejemplo 35: benzoato de imino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

45

Se sigue el protocolo general del ejemplo 29, a partir de 0,5 g (0,002 moles) del compuesto del ejemplo 30 y de 0,244 g (0,002 moles) de ácido benzoico.

Se obtienen 0,60 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 204°C

50

Ejemplo 36: glucuronato de imino{2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

55

Se disuelven 0,0776 g (0,004 moles) de ácido D-glucurónico en 13 ml de agua con agitación y se añaden 25 ml de alcohol etílico. Tras 10 minutos de agitación, se añade 1 g (0,004 moles) del compuesto del ejemplo 30 y se calienta la disolución a 60°C durante 2 h 30 min. Tras enfriamiento, se concentra a presión reducida y se lleva el residuo a 20 ml de acetonitrilo. Tras una hora de agitación, se filtra por succión el precipitado obtenido, se lava con 15 ml de éter etílico y se seca.

Se obtienen 0,9 g de un polvo blanco.

60

Punto de fusión: 190°C

Espectro de IR (KBr): 3342, 3300, 3100, 2970 (NH, OH, NH3+), 1674 (C=O)

65

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,12 (m, 2H, H ácido glucurónico), 3,41 (m, 2H, H ácido glucurónico), 3,78 (s, 3H, OCH3), 4,31 (d, 1H, H ácido glucurónico), 4,89 (m, 1H, OH), 6,44 (d, J2-3: 15,62 Hz, 1H, H2), 6,81 (d, J5'-6': 7,79

Hz, 1H, H5') 7,03 (d, J6'-5': 7,80, 1H, H6'), 7,45 (s, 1H, H2'), 7,47 (d, J3-2: 15,62 Hz, 1H, H3), 8,04, 10,50 (m, OH, NH, NH3+)

Ejemplo 38: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(1,3-benzodioxol-5il)prop-2-enoil]hidrazina}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 29 a partir de 2,06 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 15 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

Se obtienen 2,30 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 214°C

Espectro de IR (KBr): 3350, 3186, 2928, 2850 (NH-NH, C NH NH3+), 1666 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 6,07 (s, 2H, OCH2O), 6,44 (d, J2-3: 15,58 Hz, H, H2), 6,98 (d, J6'-5': 8,7 Hz, 1H, H6'), 7,14 (d, J6'-5': 8,70 Hz, 1H, H5'), 7,19 (s, 1H, H2'), 7,47 (m, 3H, NH3+), 9,46, 10,14 (m, 3H, NH)

Ejemplo 39: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(nitrofenil)prop-2-enoil]hidrazina}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 29 a partir de 2,07 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 16 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

Se obtienen 2 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 210°C

Espectro de IR (KBr): 3345, 3306, 3177, 3027 (NH-NH, C NH NH3+), 1696 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 6, 78 (d, J2-3: 15,58 Hz, 1H, H2), 7,58 (m, 3H, NH3+), 7,72 (m, 2H, H5', CH3), 8,13 (d, J6'-5': 8,7 Hz, 1H, H6'), 8,18 (d, J4'-5': 8,85 Hz, 1H, H4'), 8,44 (s, 1H, H2'), 9,46, 10,00 (m, 2H, NH)

Ejemplo 40: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(metoxifenil)prop-2-enoil]hidrazina}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 29 a partir de 1,92 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 17 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

Se obtienen 1,40 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 180°C

Espectro de IR (KBr): 3437, 3308, 3174, 3021, 2959 (NH-NH, C NH NH3+), 1690 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,86 (s, 3H, OCH3), 6, 68 (d, J2-3: 15,58 Hz, 1H, H2), 7,02 (m, J5'-4': 7,79 Hz, J5'-6': 6,83 Hz, 1H, H5'), 7,11 (d, J6'-5': 7,79 Hz, 1H, H6'), 7,42 (d, J4'-3': 8,79 Hz, J4'-5': 7,79 Hz, 1H, H4'), 7,55 (d, J3'-4': 15,58 Hz, 1H, H3) 7,50 (m, 3H, NH3+), 7,78 (d, J3-2: 15,58 Hz, 1H, H3), 10,04 (m, 2H, NH)

Ejemplo 41: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(3-metoxifenil)-2-prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del derivado del ejemplo 29, a partir de 1,92 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 18 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3-5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

Se obtienen 1,8 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 182°C

Espectro de IR (KBr): 3431, 3291, 3173, 3018 (NH NH C NH NH3+) 1693 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,77 (s, 3H, OCH3), 6,61 (d, J2-3: 16,58 Hz, 1H, H2), 6,99 (q, J6'-5': 5,83 Hz, J6'-2': 2,91 Hz, 1H, H6'), 7,15 (d, J2'-6': 2,91 Hz, 1H, H2'), 7,19 (d, J4'-5': 7,83 Hz, 1H, H4'), 7,35 (dd, 1H, H5'), 7,56 (d, J3-2: 18,58 Hz, 1H, H3), 7,60 (m, 3H, NH3+), 10,01 (m, 3H, NH)

Ejemplo 42: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(3-hidroxifenil)-2-prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del derivado del ejemplo 29, a partir de 1,78 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 19 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3-5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

Se obtienen 0,8 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 178°C

5 Espectro de IR (KBr): 3420, 3290, 3180, 3020 (OH, NH NH C NH NH₃⁺) 1690 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 6,34 (d, J₂₋₃: 15,58 Hz, 1H, H₂), 6,64 (m, 2H, H₂', H₄'), 6,99 (q, J_{6'-5'}: 6,10 Hz, H₂, 1H, H₆'), 7,30 (d, J_{5'-4'}: 7,80 Hz, J_{5'-6'}: 6,15 Hz, 1H, H₅'), 7,40 (m, 3H, NH₃⁺), 7,47 (d, J₃₋₂: 15, 58 Hz, 1H, H₃), 8,40 (m, 3H, NH), 9,71 (s, 1H, OH)

10

Ejemplo 43: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(2-etoxifenil)-2-prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del derivado del ejemplo 29, a partir de 2,06 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 22 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3-5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

15

Se obtienen 1,6 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 184°C

20 Espectro de IR (KBr): 3437, 3316, 3171, 2989 (NH NH C NH NH₃⁺) 1691 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,39 (t, 3H, CH₂CH₃), 4,11 (q, 2H, CH₂CH₃), 6,68 (d, J₂₋₃: 16,54 Hz, 1H, H₂), 6,99 (dd, J_{5'-6'}: 8,79 Hz, J_{5'-4'}: 6,79 Hz, 1H, H₅'), 7,09 (d, J_{6'-5'}: 8,79 Hz, 1H, H₆'), 7,37 (d, d, J_{4'-5'}: 6,79 Hz, J_{4'-3'}: 8,79 Hz, 1H, H₄'), 7,54 (d, J_{3'-4'}: 8,79 Hz, 1H, H₃'), 7,60 (m, 3H, NH₃⁺), 9,76, 10,20 (m, 3H, NH)

25

Ejemplo 44: nitrato de imino{2-[(2E)-3-(2,5-dimetoxifenil)-2-prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del derivado del ejemplo 29, a partir de 2,22 g (0,01 moles) del compuesto de fórmula III del ejemplo 24 y de 2,01 g (0,01 moles) de nitrato de 3-5-dimetilpirazol-1-carboxamidina.

30

Se obtienen 2 g de un polvo blanco.

Punto de fusión: 208°C

35 Espectro de IR (KBr): 3402, 3380, 3184, 2960 (NH NH C NH NH₃⁺) 1663 (C=O)

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,69 (d, J₂₋₃: 15,58 Hz, 1H, H₂), 6,99 (d, d, J_{4'-3'}: 8,75 Hz, J_{4'-6'}: 2,91 Hz, 1H, H₄'), 7,05 (d, J_{3'-4'}: 8,75 Hz, 1H, H₃'), 7,08 (d, J_{6'-4'}: 2,91 Hz, 1H, H₆'), 7,35 (m, 3H, NH₃⁺), 7,74 (d, J₃₋₂: 15,58 Hz, 1H, H₃), 10,04 (m, 3H, NH)

40

Ejemplo 45: {2-[(2E)-3-(2-etoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}(imino)metanoamino

Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 30, a partir del compuesto de fórmula I del ejemplo 43.

45 Se obtiene un polvo amarillo.

Punto de fusión: 208°C

50 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,39 (t, 3H, CH₂CH₃), 4,05 (q, 2H, CH₂CH₃), 6,53 (d, J₂₋₃: 16,58 Hz, 1H, H₂), 6,79 (m, 5H, NH-NH-C NH NH₃⁺), 6,92 (m, 2H, H Ar), 7,20 (t, 1H, H Ar), 7,42 (d, J₃₋₂: 16,50 Hz, 1H, H₃), 7,49 (d, 1H, H Ar)

Ejemplo 46: {2-[(2E)-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}(imino)metanoamino

55 Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 30, a partir del compuesto de fórmula I del ejemplo 44.

Se obtiene un polvo blanco amarillento.

Punto de fusión: 172°C

60

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 6,60 (d, J₂₋₃: 15,62 Hz, 1H, H₂), 6,70 (m, 5H, NH-NH-C NH NH₃⁺), 6,80, 6,82 (m, 2H, H Ar), 7,70 (s, 1H, H₆'), 7,36 (d, J₃₋₂: 15,60 Hz, 1H, H₃)

Ejemplo 47: clorhidrato de imino{2-[(2E)-3-(2-etoxifenil)-2-prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

65

Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 31, a partir del compuesto de fórmula I del ejemplo 45. Se obtiene un polvo beis.

Punto de fusión: 212°C

5 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 1,38 (t, 3H, CH₂CH₃), 4,12 (q, 2H, CH₂CH₃), 6,72 (d, J2-3: 15,62 Hz, 1H, H₂), 7,00, 7,06 (m, 2H, H Ar), 7,36 (t, 1H, H Ar), 7,52 (d, 1H, H Ar), 7,60 (m, 4H, C NH NH₃⁺), 7,78 (d, J3-2: 15,62 Hz, 1H, H₃), 9,67 (s, 1H, NH), 10,37 (s, 1H, NH)

10 Ejemplo 48: clorhidrato de imino{2-[(2E)-3-(2,5-dimetoxifenil)prop-2-enoil]hidrazino}metanaminio

Se sigue el modo operativo de síntesis del ejemplo 31, a partir del compuesto de fórmula I del ejemplo 46. Se obtiene un polvo beis.

15 Punto de fusión: 220°C

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d6): 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 6,78 (d, J2-3: 15,60 Hz, 1H, H₂), 7,01 (m, 2H, H Ar), 7,07 (s, 1H, H₆[']), 7,64 (m, 4H, C NH NH₃⁺), 7,72 (d, J3-2: 15,60 Hz, 1H, H₃), 10,05 (s, 2H, NH-NH)

20 Se van a facilitar ahora ejemplos de composiciones cosméticas que comprenden los derivados de la invención, habiéndose preparado cada composición con el 1%, el 2% y el 5% de principio activo.

Composición n.º 1: Crema hidrófila H/E

	%	Constituyentes (nomenclatura INCI)	Categoría
	2,00	Cetareth-6, alcohol estearílico	tensioactivo no iónico
	2,00	Cetareth-25	tensioactivo no iónico
	4,00	alcohol cetearílico	alcohol graso
	10,00	octanoato de cetearilo	tensioactivo no iónico
	3,00	estearato de glicerilo	emoliente, emulsionante
	5,00	vaselina	acondicionador, espesante, protector
	0,20	EDTA	quelante
	5,00	propilenglicol	humectante, disolvente
	c.s.	conservante	
	c.s.p. 100,00	agua	
	1,00 (2,00 y 5,00)	principio activo: compuesto n.º 29	

25 Calentar las fases A y B por separado a 80°C. Añadir y mezclar la fase acuosa B con la fase grasa A y homogeneizar perfectamente. Enfriar la mezcla a 40°C y añadir la fase C que contiene el principio activo con agitación, homogeneizar y proseguir con la agitación hasta la vuelta a temperatura ambiente.

30 Composición n.º 2: Crema lipófila E/H + filtro mineral anti-UV-A

	%	Constituyentes (nomenclatura INCI)	Categoría
	5,00	cera de abejas o sustituto de cera de abejas	estabilizador de emulsión, acondicionador, espesante
	9,00	parafina líquida	emoliente, protector
	50,50	vaselina	cera mineral, acondicionador, espesante, protector
	0,50	estearato de aluminio	tensioactivo emulsionante H/E
	10,00	aceite de ricino hidrogenado	acondicionador, tensioactivo emulsionante
	5,00	CI 77891 (dióxido de titanio)	pigmento blanco opacificante
	0,7	sulfato de magnesio	vector, soporte de principio activo
	c.s.p. 100,00	agua	
	1,00 (2,00 y 5,00)	principio activo: compuesto n.º 29	

Mezclar los componentes de la fase oleosa A y calentar a 60°C. Se disuelve el sulfato de magnesio en agua y se calienta la fase acuosa B a 60°C.

35 Mezclar las 2 fases y añadir la fase C que contiene el principio activo con agitación, homogeneizar y proseguir con la agitación hasta la vuelta a temperatura ambiente.

40 Composición n.º 3: Gel hidrófilo

	%	Constituyentes (nomenclatura INCI)	Categoría
	c.s.p. 100	agua	
	0,2	conservante	
	1,00 (2,00 y 5,00)	principio activo: compuesto n.º 29	
	24,00	agua	
	0,1	conservante	
	0,75	carbómero	gelificante de fase acuosa
	c.s.p. pH = 6,5	hidróxido de sodio	agente de ajuste del pH

Preparar, en un primer momento, por separado los fracciones A y B, después realizar, en un segundo momento, la gelificación.

- 5 Preparación de la fracción A: disolver el conservador en agua destilada a 50°C, y dispersar a continuación el principio activo con agitación mediante turbina y dejar enfriar la mezcla resultante con agitación planetaria hasta temperatura ambiente.

- 10 Preparación de la fracción B: disolver el conservador en agua destilada a 50°C, y dispersar a continuación el carbómero con agitación mediante turbina y dejar enfriar la mezcla resultante con agitación planetaria hasta temperatura ambiente.

Para obtener el gel final, introducir a temperatura ambiente y con agitación mediante turbina las fases B y C en la fase A y a continuación homogeneizar la mezcla mediante agitación planetaria.

- 15 Composición n.º 4: Loción

	%	Constituyentes (nomenclatura INCI)	Categoría
	0,60	aceite de ricino hidrogenado-PEG 40	acondicionador, tensioactivo emulsionante
	10,00	glicerina	humectante
	0,3	conservante	
	c.s.p. 100,00	agua	
	1,00 (2,00 y 5,00)	principio activo: compuesto n.º 29	

- 20 Disolver el conservador en agua y la glicerina a 30°C con agitación, después añadir el principio activo con agitación, añadir a continuación la mezcla de aceite de ricino hidrogenado-PEG 40 (aceite de ricino hidrogenado) con agitación y filtrar la mezcla resultante.

- Composición n.º 5: Pomada

	%	Constituyentes (nomenclatura INCI)	Categoría
	7,00	vaselina	cera mineral, acondicionador, espesante, protector
	13,00	cera microcristalina	cera mineral, emoliente, protector
	c.s.p. 100,00	parafina líquida	emoliente, protector
	1,00	principio activo: compuesto n.º 29	

- 25 Al baño María, hacer que se fundan las ceras minerales en la parafina líquida (*paraffinum liquidum*); cuando estén fundidas las ceras, retirar del baño María y remover bien la mezcla hasta que comience a espesarse, a continuación añadir el principio activo y mezclar bien.

- 30 Composición n.º 6: Pomada

	%	Constituyentes (nomenclatura INCI)	Categoría
	25,00	cera de abejas	estabilizador de emulsión, acondicionador, espesante
	c.s.p. 100,00	parafina líquida	acondicionador, emoliente
	1,00 (2,00 y 5,00)	principio activo: compuesto n.º 29	

- 35 Al baño María, hacer que se funda la cera blanca (cera de abejas) en la parafina líquida (*paraffinum liquidum*); cuando esté fundida la cera, retirar del baño María y remover bien la mezcla hasta que comience a espesarse, a continuación añadir el principio activo y mezclar bien.

Se evaluaron las propiedades antiinflamatorias de un derivado según la invención, realizando un estudio comparativo de la actividad antiinflamatoria de varios compuestos.

Se evidenciaron los productos procedentes de la glicosilación mediante la observación de la morfología general de las estructuras dérmica y epidérmica de los explantes tratados así como mediante el inmunomarcaje de la fibrilina-1 que es una proteína que sirve como componente estructural a las microfibrillas.

5 Modo operativo:

Se prepararon 21 explantes (de un diámetro de aproximadamente 10 mm) a partir del brazo de una mujer de 32 años y se mantuvieron con supervivencia en medio específico BEM (medio de explantes de BIO-EC).

10 Se distribuyeron los explantes en 7 lotes de 3 explantes:

Lote	N.º de explantes	Tratamiento	Toma de muestras
T0	3	Ninguno	D0
T	3	Ninguno	D9
R	3	Aminoguanidina al 0,15%	D9
P	3	Compuesto n.º 29 al 1%	D9
T MG	3	Metilglioxal	D9
R MG	3	Aminoguanidina al 0,15% + metilglioxal	D9
P MG	3	Compuesto n.º 29 al 1% + metilglioxal	D9

15 La aminoguanidina es un compuesto antiglicosilación utilizado comúnmente en la técnica anterior y constituye la referencia en este estudio.

El metilglioxal es un agente de glicosilación.

Modo operativo

20

Se incorporó el metilglioxal en el medio de supervivencia en los D3, D5 y D7.

Se aplicaron el compuesto nº 29 y la referencia, la aminoguanidina, de modo tópico a razón de 2 mg por explante en los D0, D3, D5 y D7.

25

Los controles (lotes T0 y T) no recibieron ningún tratamiento.

En el D0, se tomaron los tres explantes del lote T0 y se cortaron en dos. Se fijó una mitad con formol tamponado y se congeló la otra mitad a -80°C. En el D9, se tomaron 3 explantes de cada lote y se trataron de la misma manera.

30

Tras 24 horas de fijación en el formol tamponado, se deshidrataron las muestras y se impregnaron con parafina con la ayuda de un robot de deshidratación Leica 1020. Se pusieron en bloques con la ayuda de una estación de recubrimiento Leica E G 1160. Se realizaron secciones de 5 µm con la ayuda de un micrótopo de tipo Minot Leica RM 2125 y se adhirieron sobre portaobjetos de vidrio Superfrost® para histología.

35

Se realizó la observación de la morfología general sobre secciones en parafina tras coloración con tricrómico de Masson, variante de Goldner.

Se marcó la fibrilina-1 con la ayuda de un anticuerpo monoclonal anti-fibrilina-1, clon 11.C1.3, de Neo Markers (ref. MS 231), producido con ratones a 1/200 durante una hora a temperatura ambiente con un sistema amplificador Vectastain RTU Universal VECTOR avidina/biotina y se reveló con FITC. Se colorearon los núcleos con yoduro de propidio. Se cuantificó el marcaje mediante mediciones en análisis de imagen con el sistema Q-WIN LEICA.

40

Resultados

45

En el D0, la morfología de los explantes del lote T0 control es tal que el estrato córneo tiene poco grosor, es bastante compacto, está queratinizado bastante claramente en superficie y muy claramente en su base. La epidermis presenta de 4 a 5 capas celulares con una morfología muy buena. El relieve de la unión dermoepidérmica es bastante claro. La dermis papilar presenta un colágeno con fibras bastante gruesas que forman una red bastante densa. Está bien celularizada.

50

En el D9, en los explantes del lote no tratado T, la morfología general es próxima a la observada en el D0.

Con cualquier producto aplicado sobre los explantes de los lotes tratados, la morfología general se modifica poco, con una paraqueratosis más o menos presente y una espongirosis más o menos clara en la capa basal.

55

Con respecto a la fibrilina-1, en el D0, en los explantes del lote no tratado T0, el marcaje es claro, muy regular en las

fibras oxitalánicas bastante largas y bien ramificadas a lo largo de la unión dermoepidérmica. Es muy moderado en las fibras elásticas de la red subyacente en la dermis papilar.

5 En el D9, en los explantes del lote no tratado T, la expresión de la fibrilina-1 es ligeramente más fuerte que la observada en el D0: el marcaje es bastante claro, regular.

En el lote R, tratado con aminoguanidina, la expresión de la fibrilina-1 es próxima a la observada en el lote control no tratado T.

10 En el lote tratado P con el derivado de guanidina de la invención, la expresión de la fibrilina-1 es próxima a la observada en el lote control no tratado T.

15 Tras incorporación del metilgloxal, en el lote T MG, la expresión de la fibrilina-1 está disminuida de manera moderada, y es bastante irregular, con respecto a la del lote control T sin metilgloxal.

En el lote R MG tratado con aminoguanidina en presencia de metilgloxal, la expresión de la fibrilina-1 es muy clara y más fuerte que la observada en el lote T MG control con metilgloxal.

20 En el lote P MG tratado con el derivado de guanidina de la invención en presencia de metilgloxal, la expresión de la fibrilina-1 es muy clara y más fuerte que la observada en el lote T MG control con metilgloxal.

Además, se recopilan los resultados del análisis de imágenes en la siguiente tabla.

Fibrilina-1 (% de superficie bajo la unión dermoepidérmica)

25

	D0		D9 sin metilgloxal		D9 con metilgloxal	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Control	15,0	2,8	23,7	5,4	18,2	3,4
r			28,3	7,2	21,0	5,3
p			21,53	5,09	27,7	4,6

30 En el lote control T MG, la incorporación de metilgloxal en el medio de supervivencia induce una disminución del 23% del porcentaje de superficie ocupada por la fibrilina-1 bajo la unión dermoepidérmica, con respecto al lote T control sin metilgloxal.

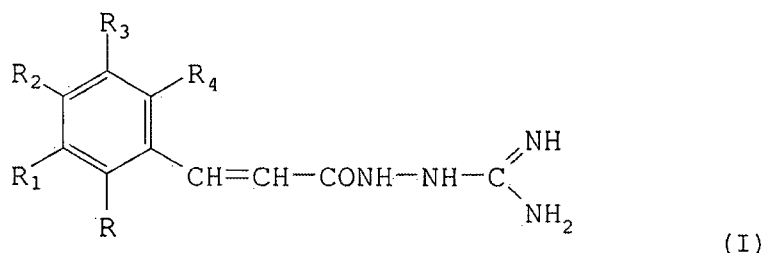
En el lote R MG tratado con aminoguanidina, la incorporación de metilgloxal en el medio de supervivencia induce una disminución del 12% del porcentaje de superficie ocupada por la fibrilina-1 bajo la unión dermoepidérmica, con respecto al lote T control sin metilgloxal.

35 En el lote P MG tratado con el derivado de guanidina de la invención, la incorporación de metilgloxal en el medio de supervivencia induce un aumento del 17% del porcentaje de superficie ocupada por la fibrilina-1 bajo la unión dermoepidérmica, con respecto al lote T control sin metilgloxal.

40 Así, el metilgloxal induce una disminución clara de la expresión de la fibrilina-1 en el lote T no tratado, el tratamiento con aminoguanidina permite reducir esta disminución en el 49% mientras que el tratamiento con el derivado de guanidina de la invención inhibe totalmente la acción del metilgloxal.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de guanidinas de la serie cinámica, de la siguiente fórmula general (I):



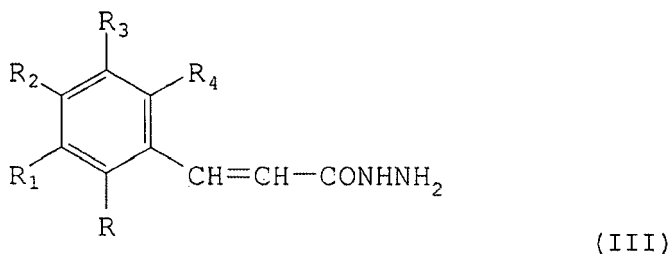
en la que:

- R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C1-C4,
- R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxilo C1-C4, un grupo NO₂ o un grupo OH,
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxilo C1-C4 o un grupo OH,
- R1 y R2 también pueden formar juntos un grupo OCH₂O,
- R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo C1-C4,
- no pudiendo R, R1, R2 y R3 representar simultáneamente un átomo de hidrógeno, y
- R4 representa un átomo de hidrógeno,

así como sus sales y sus isómeros.

2. Derivados, isómeros y sales según la reivindicación 1, de fórmula (I) en los que el conjunto (R, R1, R2, R3, R4) se elige del grupo constituido por (H, NO₂, H, H, H), (alcoxilo C1-C4, H, H, H, H) y (H, alcoxilo C1-C4, OH, H, H).
3. Derivados, isómeros y sales según la reivindicación 1, de fórmula (I) en los que R1 y R2 forman juntos un grupo OCH₂O, y R, R3 y R4 representan cada uno un átomo de hidrógeno.
4. Sal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es una sal de adición de un ácido mineral u orgánico.
5. Sal según la reivindicación 4, que es una sal de adición de HCl, HBr o H₂SO₄.
6. Sal según la reivindicación 4, que es una sal de adición de ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico D o L, ácido glucurónico D o ácido hialurónico.
7. Procedimiento de preparación de los derivados, isómeros y sales según la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende:

(i) hacer reaccionar nitrato de 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina con un compuesto de la siguiente fórmula general (III):

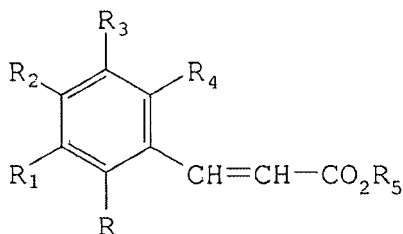


en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, para obtener el nitrato de un compuesto de fórmula (I),

(ii) alcalinizar el nitrato obtenido en la etapa (i), para obtener el compuesto de fórmula (I), y

(iii) eventualmente, salificar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa (ii) mediante un ácido mineral u orgánico apropiado.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado por que** comprende hacer reaccionar la hidrazina con un compuesto de la siguiente fórmula general (II):

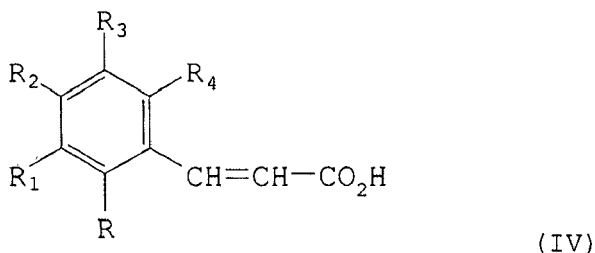


en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1 y R5 representa un grupo alquilo C1-C4,

para obtener el compuesto de fórmula (III).

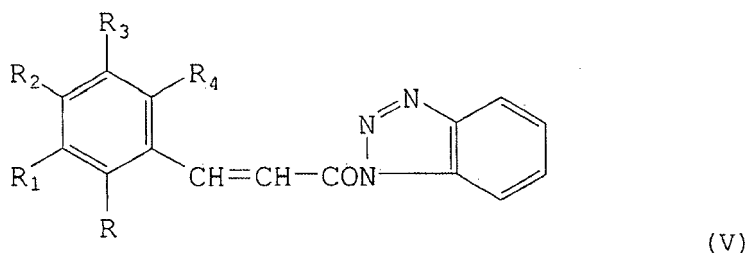
9. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado por que** comprende:

(iv) hacer reaccionar 1-(metilsulfonyl)benzotriazol con un compuesto de la siguiente fórmula general (IV):



en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1,

para obtener un compuesto de la siguiente fórmula general (V):



en la que R, R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, y

(v) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa (iv) con hidrazina para obtener el compuesto de fórmula (III).

10. Uso de derivados, sales e isómeros según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de una composición antiglicosilación.

11. Uso de derivados, sales e isómeros según la reivindicación 10, **caracterizado por que** dicha composición es una composición cosmética.

12. Composición cosmética que comprende al menos un derivado, isómero o sal según una de las

reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo aceptable a nivel cosmético.