



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 549 263**

⑮ Int. Cl.:
C07D 277/22 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2005 E 05771173 (1)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1781629**

⑭ Título: **Nuevos derivados de benzamidina, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que comprende los mismos**

⑯ Prioridad:

04.08.2004 KR 2004061481

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.10.2015

⑮ Titular/es:

**DONG WHA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
5, SUNHWA-DONG, JUNG-GU
SEOUL 100-130, KR**

⑯ Inventor/es:

**LEE, JIN SOO;
AHN, SEOK HOON;
JIN, YOUNG GOO;
JIN, SANG MI;
PARK, WHUI-JUNG;
KU, SAE KWANG;
HWANG, YUN HA;
KIM, PAN SOO;
YI, SUN SHIN y
RYU, JEI MAN**

⑯ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 263 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

Nuevos derivados de benzamidina, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que comprende los mismos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzamidina, a un procedimiento para su preparación y a una composición farmacéutica que comprende los mismos.

Antecedentes de la técnica

10 Los huesos son el marco del cuerpo. Los huesos contienen calcio (Ca^{2+}) y desempeñan un papel importante en el mantenimiento del nivel de calcio en sangre. Con este fin, el crecimiento de los huesos es un equilibrio metabólico entre la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos en el ciclo de remodelación ósea.

Cuando se altera el equilibrio entre la absorción ósea y la formación ósea, la cantidad de tejido óseo reemplazado por los osteoblastos no iguala la absorbida por los osteoclastos, lo que conduce a la osteoporosis, una afección frecuente que da como resultado la pérdida de la densidad ósea o de la masa ósea. Esta enfermedad se produce frecuentemente en mujeres de mediana edad o ancianas.

15 La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica, que es producto de una alteración en la remodelación ósea normal, inclinando el equilibrio entre la resorción y la formación óseas, lo que da como resultado la pérdida ósea y las fracturas después de la fluctuación mineral. El hueso es la estructura dinámica, en la que se producen continuamente la formación ósea osteoblástica y la resorción ósea osteoclástica.

20 Los estudios anteriores se centraron en los metabolismos de los materiales inorgánicos óseos como el calcio y el fósforo inorgánico. Dichos estudios no proporcionaron resultados suficientes con respecto a los mecanismos de la osteoporosis.

Aunque se han utilizado bisfosfonatos (alendronato, etidronato, etc.), hormonas (raloxifeno), vitamina D, calcitonina, agentes cárnicos, etc. como agentes antiosteoporóticos, éstos tienen algún efecto secundario adverso o defectos. 25 Los bisfosfonatos muestran perfiles farmacocinéticos bajos, son difíciles de dosificar y pueden inducir esofagitis. Los agentes hormonales deben administrarse de forma continua. Además, en el caso de la terapia a largo plazo, pueden inducirse efectos secundarios graves tales como cáncer de mama, cálculos biliares y embolia. Los agentes vitamínicos D son caros y muestran poca eficacia en el tratamiento de pacientes osteoporóticas con deficiencia de estrógenos. La calcitonina es también muy cara y difícil de administrar. El calcio tiene pocos efectos secundarios adversos, pero sus efectos se limitan a la prevención de la osteoporosis, no al tratamiento de la misma.

30 La osteoporosis requiere una terapia a largo plazo, por lo que es necesario para el desarrollo de nuevos fármacos no incluir los mencionados efectos adversos.

Una fractura ósea es una fisura o ruptura en un hueso, con una interrupción completa o incompleta de la continuidad de un hueso, placa epifisaria o superficie articular. Una fractura ósea está causada principalmente por algún tipo de traumatismo en un hueso. Este traumatismo puede ocurrir como resultado de un accidente automovilístico, 35 accidente de trabajo, malos tratos físicos, estrés repetitivo tal como ejercicio, levantamiento de objetos pesados, etc. De acuerdo con la línea de fractura (línea a lo largo de los extremos epifisiarios generada tras la fractura), las fracturas óseas se clasifican en fracturas incompletas, fracturas en tallo verde, fracturas transversales, fracturas oblicuas, fracturas espiroideas, fracturas segmentarias, fracturas conminutas, fracturas por avulsión, fracturas por aplastamiento, fracturas con hundimiento, etc.

40 Es frecuente que las fracturas óseas dañen los vasos sanguíneos, lo que da como resultado hemorragias parciales y coágulos de sangre. Además, la matriz ósea en torno a una región de una fractura se rompe o se destruye, con la muerte de los osteocitos. Durante el proceso de consolidación de una fractura, por tanto, los coágulos de sangre y los osteocitos dañados y la matriz ósea son retirados por los macrófagos, mientras que las células osteoprogenitoras del periosteo y del endostio en torno a la región de la fractura proliferan activamente para formar tejido celular 45 alrededor de la región de la fractura y después se integran con la región de la fractura. En el tejido conectivo de la región de la fractura, o bien surge un tejido óseo por osificación endocondral a partir de un fragmento de cartílago pequeño, o bien se forma un hueso inmaduro por osificación intramembranosa. Por consiguiente, la osificación intramembranosa a partir de tejido mesenquimal y la osificación endocondral se observan simultáneamente en el tejido conectivo de una región de una fractura. La trabécula del hueso inmaduro irregularmente formado de esta manera conecta temporalmente los extremos de los fragmentos de hueso fracturado, dando como resultado la formación de un callo óseo. El hueso reticular del callo óseo formado en la región de la fractura se reabsorbe gradualmente a medida que el proceso de consolidación progresiona y se somete a la reordenación que da como resultado el desarrollo de hueso laminar.

55 El proceso de consolidación de una fractura se divide fundamentalmente en tres fases: la fase inflamatoria, la fase reparadora del hueso y la fase de remodelación.

En la fase inflamatoria, se producen respuestas inflamatorias ya que los tejidos en torno a una región de una fractura se lesionan y el hematoma llena el hueco de la fractura.

En la fase reparadora del hueso, el hematoma se retira del hueco de la fractura y se sustituye por tejido de granulación mientras se forma el callo blando. De acuerdo con el mecanismo de la osteogénesis, dos procesos

5 transcurren simultáneamente: la osificación endocondral, en la que el callo blando se remodela dando lugar al callo duro y la osificación fibrosa/intramembranosa, en la que las células osteogénicas forman hueso nuevo.

En la fase de remodelación, el tejido óseo recién formado se extiende durante un largo período de tiempo por la acción orquestada de la resorción ósea osteoclástica y la formación ósea osteoblástica, con la corrección de las distorsiones del hueso y el refuerzo de los defectos óseos.

10 Durante la fase de remodelación, los pacientes que padecen una fractura ósea llevan sus vidas sin grandes dificultades debido a que el hueso recién formado se ha vuelto duro en cierta medida, pero el tejido óseo naciente de la fase reparadora no es lo suficientemente fuerte para que los pacientes vivan su vida cotidiana sin dificultad. Además, la fase reparadora es larga. Por tanto, es clínicamente importante para un agente consolidador de fracturas que tenga la función de acortar la fase reparadora, así como de regenerar el hueso fracturado en un hueso completo 15 promocionando el complejo proceso de consolidación de una fractura.

Existen diversos promotores de la consolidación de una fractura. Se ha descubierto que los péptidos que tienen funciones fisiológicamente activas, tales como proteínas morfogénicas óseas (BMP) y factores de crecimiento transformantes (TGF), están involucrados en el proceso de consolidación de las fracturas (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, EE.UU., vol. 87, págs. 2220-2224 (1989)). Además, se ha estudiado que un aumento en el nivel intracelular de AMP cíclico mediante el uso de un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) puede conducir a un aumento de la masa ósea. 20 Por ejemplo, se ha informado que se observó que los ratones a los que se había inyectado por vía subcutánea cada día el inhibidor de la PDE general pentoxifilina, o el inhibidor selectivo de la PDE4 rolipram, tenían la densidad mineral ósea aumentada en las vértebras y el fémur y mostraron hiperplasia de los huesos corticales (*Bone*, vol. 27., sexta edición, págs. 811-817 (2000)).

25 Como se ha mencionado anteriormente, durante mucho tiempo se ha prestado atención a la osteogénesis y a la consolidación de las fracturas y se han realizado extensos estudios sobre los procesos de consolidación de una fractura desde diversos puntos de vista, incluyendo factores genéticos, influencia de la adolescencia, efecto hematopoyético, efecto de la fijación, injertos óseos, otros factores promotores de la consolidación, etc. (Kawamura, M y Urist MR., *Clin. Orthop.*, 236, 240-248, 1988).

30 La consolidación de una fractura requiere un periodo significativo de tiempo y los ancianos que tienen osteoporosis tienden a padecer más fracturas óseas. Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para el tratamiento de la osteoporosis, tales como calcio, estrógeno, calcitonina, vitamina D activa, bisfosfonato, etc., no satisfacen la expectativa de utilidad en la consolidación de fracturas, solo disminuyen el riesgo de fractura mediante la obstaculización de la disminución de la densidad ósea y no tienen ninguna función en la unión de los huesos 35 fracturados o en la generación de tejidos óseos. El mecanismo patogénico de la osteoporosis puede explicarse por una matriz ósea frágil que es resultado de un mantenimiento duradero de la homeostasis ósea negativa debido a predisposiciones genéticas o constitucionales, una osteogénesis estancada con una resorción ósea normal y un aumento de la resorción ósea con una osteogénesis normal. Los agentes antiosteoporóticos son, por tanto, 40 ineficaces en el tratamiento de las fracturas óseas porque el mecanismo de consolidación es bastante diferente entre las fracturas y la osteoporosis.

Por tanto, existe una necesidad urgente de un agente consolidador de las fracturas óseas que tenga un gran efecto terapéutico sobre las fracturas óseas, independientemente de su asociación con la osteoporosis.

45 La enfermedad inflamatoria alérgica ha aumentado, así como las diversas enfermedades asociadas con la contaminación ambiental, el estrés, los entornos de vida, etc. La enfermedad inflamatoria alérgica se atribuye a la anormalidad en el sistema inmunitario, por la que la mucosa nasal o bronquial o la piel son hipersensibles a los alérgenos externos. Las causas básicas de la alergia incluyen el desequilibrio nutricional, el estrés, la sangre extravasada, etc., de las cuales la principal es el desequilibrio nutricional.

50 Dependiendo del sitio donde se produzcan las respuestas inmunitarias contra los alérgenos exógenos, la enfermedad inflamatoria alérgica se representa en forma de diversos síntomas incluyendo la rinitis alérgica, el asma, la dermatitis atópica, etc. Además, la conjuntivitis alérgica, la dermatitis alérgica, la dermatitis de contacto, la urticaria, etc. están dentro del ámbito de las enfermedades inflamatorias alérgicas. Dado que estos síntomas, aunque muy diversos, son frecuentes en la enfermedad basada en la hipersensibilidad al material introducido externamente, puede prescribirse un supresor de las respuestas inmunitarias excesivas para todos ellos.

55 El asma, representativa de las alergias, es una enfermedad inflamatoria crónica que se produce en los órganos respiratorios, especialmente, en los pulmones y los bronquios. Cuando los pacientes que padecen asma toman fármacos o hacen ejercicio excesivo o inhalan aire contaminado y/o frío, sus órganos respiratorios, especialmente, los órganos respiratorios superiores aumentan su reactividad. Esta hiperreactividad está asociada a la obstrucción del flujo aéreo en las vías respiratorias, es decir, la obstrucción de las vías respiratorias o estenosis traqueal, pero se

alivia fácilmente utilizando un broncodilatador. Se sabe que la hiperreactividad a los alérgenos del interior y/o del exterior y la contracción de las vías respiratorias, incluidas en las características del asma por unanimidad, están mediadas por mastocitos y eosinófilos IgE (Beasley y col., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 129, 806-817, 1989).

5 El asma está acompañada por la hiperreactividad alérgica principalmente en los bronquios y los pulmones. En particular, las vías aéreas se atascan por la proliferación de las células de la mucosa y la inflamación de los tejidos conectivos epiteliales en los bronquios. También se sabe que los pulmones muestran comportamientos histológicos similares. Se ha informado que las alteraciones anatomico-patológicas del asma, aunque aún no se han revelado claramente hasta el momento, se manifiestan por la estenosis de las vías respiratorias, el edema, la secreción de moco, la infiltración de células inflamatorias, etc. En el mecanismo de una típica asma exógena, cuando un antígeno 10 se introduce en las vías respiratorias, las células B producen anticuerpos específicos de antígeno IgE e IgG en cooperación con los macrófagos y los linfocitos T cooperadores. Estos anticuerpos específicos de antígeno se unen a receptores en las superficies de los mastocitos y los basófilos, que después se activan tras la reexposición al mismo antígeno a fin de liberar diversas citocinas y mediadores de la alergia/inflamación, incluyendo histamina, prostaglandina D₂, sustancias de reacción lenta (leucotrieno C₄, D₄), etc. fuera de las células. Debido a estas 15 citocinas y mediadores, cuando se exponen a aeroalérgenos, los pacientes que padecen asma presentan una respuesta asmática temprana caracterizada por una constricción de las vías respiratorias rápida durante un periodo de segundos a minutos y una recuperación aparente a los 30 a 60 minutos de la constricción. Después, los mediadores secretados por los mastocitos y las citocinas secretadas por los macrófagos, los mastocitos y los linfocitos T cooperadores proliferan y activan las células inflamatorias, incluyendo los eosinófilos, para mostrar una 20 respuesta asmática tardía en la que la broncoconstricción, la secreción de moco y la infiltración de células inflamatorias comienzan a las 3 a 4 horas y alcanzan un punto máximo a las 4 a 18 horas después de la exposición a los aeroalérgenos (Robertson y col., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 54, 244 a 257, 1974).

25 Los agentes terapéuticos actualmente disponibles para el tratamiento del asma incluyen agonistas de los adrenorreceptores beta-2, que dilatan los músculos lisos de las vías respiratorias e inhiben eficazmente la secreción de mediadores de la hiperreactividad por los mastocitos; hormonas corticosuprarrenales, que muestran un efecto inmunosupresor; y cromoglicato de disodio y nedocromilo de sodio, de los que se sabe que los dos inhiben la respuesta asmática tanto temprana como tardía. Sin embargo, los antagonistas del adrenorreceptor beta-2 muestran el efecto del tratamiento solo durante un corto periodo de tiempo y permiten la rápida recurrencia de la enfermedad. 30 Las hormonas corticosuprarrenales tienen efectos de tratamiento fragmentarios, con la concurrencia de efectos secundarios graves tras la administración a largo plazo.

35 El estudio intensivo y exhaustivo sobre la osteoporosis, las fracturas óseas y las enfermedades inflamatorias alérgicas, que conduce a la presente invención, realizado por los presentes inventores dio como resultado el descubrimiento de que los nuevos derivados de benzamidina tienen efectos en la supresión de la resorción ósea osteoclastica y en la inhibición de la disminución de la masa ósea en modelos animales, lo que indica que los compuestos son útiles en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; en la consolidación de fracturas óseas; y en el tratamiento y la prevención de la enfermedad inflamatoria alérgica.

El documento WO03007947 desvela una composición farmacéutica que contiene derivados de 4-[(4-tiazolil)fenoxi]alcoxibenzamidina para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

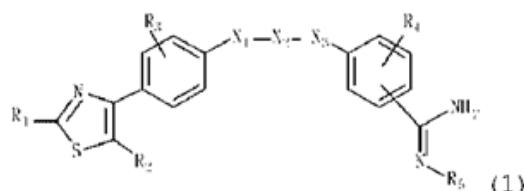
Divulgación de la invención

40 Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de benzamidina. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar su procedimiento de preparación. Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, las enfermedades inflamatorias alérgicas y las fracturas óseas que comprenden derivados de benzamidina novedosos.

Mejor modo de realizar la invención

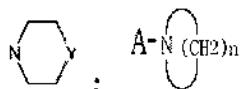
45 La invención se refiere a los derivados de benzamidina de fórmula 1 o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Fórmula 1



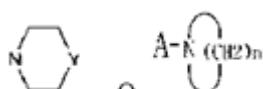
en la que

R₁ es metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; *t*-butilo; pentilo; ciclopentilo; hexilo; ciclohexilo; fenilo; aminometilo; aminoetilo; amino; isobutilamida; guanidina; 1-propil-piperidino; 2-morfolinometilo; NR₆R₇; CH₂NR₆R₇;



- 5 en la que A es alquilo C₁~C₆ y n es un número entero de 2 a 6; piridinilo; 4-hidroxipiperidinometilo; ciclohexilaminometilo;
- R₂ es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; propilo; butilo; isobutilo; metoximetilo; hidroximetilo; 2-metilpropilo; pentilo; clorometil; cloroetilo; ciclopentilo; ciclopentilmetilo; ciclohexilo; bencilo; vinilo;
- 10 R₃ y R₄, cada uno independientemente, son hidrógeno; halógeno; hidroxi; ciclohexilamino; metoxi; alcanoiloxi C₁~C₄; alcoxi alifático C₁~C₇ que está sustituido con carboxi, carboxi esterificado o carboxi amidado;
- 15 R₅ es hidrógeno o hidroxi;
- R₆ y R₇, cada uno independientemente, son hidrógeno; metilo; etilo; propilo; bencilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 2-morfolinoetilo; 4-piridinilcarbonilo; 3-piridinilcarbonilo; isobutilcarbonilo; etanosulfonilo; metoxietilo; hidroxietilo; hidroxiacetilo; metoxiacetilo;
- 20 Y es oxígeno; azufre; NR₆; CH₂;
- X₁ y X₃, cada uno independientemente, son oxígeno; azufre; amina; metilamina;
- X₂ es propileno; pentileno; hexileno; heptileno; etileno-O-etileno; 3-hidroxi-3-metilpentileno; metiletileno-NH-etileno; etileno-NH-etileno; propileno que está interrumpido por piperazina; butileno carbonilo; 2-butenilo; metileno-fenileno-metileno; metileno-piridileno-metileno; 1,2-etenil-1,4-fenileno-1,2-etenilo; 1,3-propileno-1,4-fenileno-1,3-propileno; 1,2-etenilo-naftaleno-1,2-etenilo; con la condición de que si X₁ y X₃ son oxígeno, X₂ es pentilo y R₃ y R₄ son hidrógeno, el compuesto de fórmula 1 en la que R₁ es metilo y R₂ es isopropilo está excluida.

La invención además se refiere especialmente a los compuestos de fórmula 1 en la que, R₁ es metilo; etilo; isopropilo; ciclohexilo; fenilo; aminometilo; aminoetilo; amino; piridinilo; NR₆R₇; CH₂NR₆R₇;



- 25 en la que A es alquilo C₁~C₂ y n es un número entero de 4 a 5;
- R₂ es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo; metoximetilo; hidroximetilo; clorometil; cloroetilo; ciclopentilo; ciclopentilmetilo; vinilo;
- R₃ y R₄, cada uno independientemente, son hidrógeno; halógeno; hidroxi; metoxi;
- R₅ es hidrógeno o hidroxi;
- 30 R₆ y R₇, cada uno independientemente, son hidrógeno; metilo; etilo; bencilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 2-morfolinoetilo; 4-piridinilcarbonilo; 3-piridinilcarbonilo; isobutilcarbonilo; etanosulfonilo; hidroxietilo; metoxietilo;
- Y es oxígeno; azufre; metilamina;
- X₁ y X₃, cada uno independientemente, son oxígeno; azufre; amino; metilamina;
- 35 X₂ es propileno; pentileno; hexileno; etileno-O-etileno; etileno-NH-etileno; butilenocarbonilo; 2-butenilo; metileno-1,2-fenileno-metileno; metileno-1,3-fenileno-metileno; metileno-1,4-fenileno-metileno; metileno-piridil-metileno.

En los compuestos de fórmula 1 de la presente invención, el grupo -C(NH₂)=N-R₅ está en la posición meta o para, y R₃ y R₄ están en la posición orto o meta con respecto a -X₁- o -X₃-.

Los compuestos preferidos de la presente invención se describen a continuación:

- 1) N-hidroxi-4-5-[4-(2-isopropil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 40 2) 4-5-[4-(2-isopropil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 3) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 4) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ethyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 5) N-hidroxi-4-5-[4-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 6) N-hidroxi-4-5-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 45 7) N-hidroxi-4-5-[4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 8) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 9) N-hidroxi-4-5-[4-(2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 10) N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 11) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ethyl-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 50 12) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 13) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 14) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,

- 15) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 16) N-hidroxi-4-5-[4-(2-t-butil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 17) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 18) N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-dietil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 19) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 20) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 21) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 22) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 23) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 24) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etyl-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 25) N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-diisopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 26) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 27) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 28) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 29) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-5-propil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 30) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 31) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 32) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 33) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 34) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 35) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 36) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 37) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-t-butil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 38) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 39) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 40) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 41) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 42) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 43) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 44) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isobutil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 45) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 46) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 47) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 48) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 49) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 50) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 51) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 52) 4-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 53) 4-5-[4-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 54) 4-5-[4-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 55) 4-5-[4-(5-etyl-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 56) 4-5-[4-(5-etyl-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 57) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 58) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 59) N-hidroxi-4-5-[4-(2-guanidino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 60) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 61) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 62) N-hidroxi-4-5-[4-(2-guanidino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 63) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-butil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 64) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-guanidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 65) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-bencil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 66) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-guanidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 67) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-ciclopentilmetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 68) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(1-propilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 69) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(isobutiril)amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 70) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-morfolinometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 71) N-hidroxi-4-5-[4-(2-aminometil-5-bencil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 72) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(1-propilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 73) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-aminometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 74) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 75) N-hidroxi-4-5-[4-(5-hidroximetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 76) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metoximetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 77) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 78) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 79) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 80) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,

- 81) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-ciclopentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 82) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-aminometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 83) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 84) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 85) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 86) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 87) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ethylamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 88) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 89) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 90) N-hidroxi-4-5-[4-(2-hidroxiacetilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 91) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 92) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 93) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 94) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-metoxietil)amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 95) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-5-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 96) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 97) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 98) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 99) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-metoxiacetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 100) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 101) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 102) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(2-metoxietil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 103) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 104) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ethylamino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 105) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 106) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 107) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 108) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 109) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 110) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 111) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 112) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 113) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 114) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 115) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 116) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 117) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(piridin-3-ilmetil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 118) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etanosulfonilmetilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 119) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 120) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-hidroxietyl)metilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 121) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etil-(2-hidroxietyl)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 122) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis-(2-metoxietil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 123) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 124) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etil-1-(2-morfolinoetil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 125) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bencilmetylamino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 126) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(metilpiridin-3-ilmetilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 127) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(benciletilamino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 128) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis-(2-hidroxietyl)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 129) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(2-hidroxietyl)metilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 130) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(etil-(2-hidroxietyl)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 131) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 132) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(etil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 133) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bencilmetylamino)-5-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 134) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 135) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(benciletilamino)-5-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 136) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etil-2-(etil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 137) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis(piridin-3-ilmetil)amino)-5-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 138) N-hidroxi-4-5-[4-(2-dipropilamino-5-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 139) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis(2-hidroxietyl)amino)-5-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 140) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-hidroxietyl)metilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 141) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 142) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etanosulfonilmetilamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 143) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(2-hidroxietylo)metilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 144) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 145) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 146) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,

- 147) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 148) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 149) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 150) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 151) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-etilmetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 152) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 153) N-hidroxi-4-[5-(4-5-ciclopentil-2-[metil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 154) N-hidroxi-4-[5-(4-5-isobutil-2-[metil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 155) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 156) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 157) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 158) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 159) N-hidroxi-4-[5-(4-5-isopropil-2-[metil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 160) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 161) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 162) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 163) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 164) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 165) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 166) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 167) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 168) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 169) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina
 170) N-hidroxi-4-5-4-[5-ciclopentilmetil-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi-pentoxibenzamidina,
 171) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 172) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 173) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isobutil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 174) N-hidroxi-4-5-4-[5-etyl-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi-pentoxibenzamidina,
 175) N-hidroxi-4-5-[4-(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 176) N-hidroxi-4-5-4-[5-isopropil-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxipentoxibenzamidina,
 177) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentilaminobenzamidina,
 178) N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)etoxi]etoxibenzamidina,
 179) N-hidroxi-4-3-hidroxi-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]-3-metilpentoxibenzamidina,
 180) N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)-1-metiletilamino]etoxibenzamidina,
 181) N-hidroxi-4-3-[4-(3-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)propil)piperazin-1-il]propoxibenzamidina,
 182) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentanoilaminobenzamidina,
 183) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentilmetilaminobenzamidina,
 184) N-hidroxi-4-4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]-2-buteniloxibenzamidina,
 185) N-hidroxi-4-4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 186) N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)etilamino]etoxibenzamidina,
 187) N-hidroxi-2-fluoro-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 188) 2,N-dihidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 189) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi-3-metoxibenzamidina,
 190) N-hidroxi-2-ciclohexilamino-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 191) N-hidroxi-4-5-[3-fluoro-4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 192) N-hidroxi-2-fluoro-4-5-[3-fluoro-4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 193) N-hidroxi-4-3-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]propoxibenzamidina,
 194) N-hidroxi-4-4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 195) N-hidroxi-3-5-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoxi]pentilaminobenzamidina,
 196) N-hidroxi-4-4-[4-(2-ciclohexil-5-etyltiliazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 197) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etyl-2-[2-hidroxietil)metilamino]tiazol-4-il]fenoxi]propoxibenzamidina,
 198) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etyl-2-[2-hidroxietil)metilamino]tiazol-4-il]fenoxi]butoxibenzamidina,
 199) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etyl-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]tiazol-4-il]fenoxi]propoxibenzamidina,
 200) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etyl-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]tiazol-4-il]fenoxi]butoxibenzamidina,
 201) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-isopropiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 202) N-hidroxi-4-4-[4-(5-butil-2-isopropiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 203) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-aminotiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 204) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-aminotiazol-4-il)fenoximetil]benciloxi-2-fluorobenzamidina,
 205) N-hidroxi-4-4-[4-(2-metilaminotiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 206) N-hidroxi-4-6-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoximetil]piridin-2-ilmetoxibenzamidina,
 207) N-hidroxi-2-fluoro-4-5-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 208) N-hidroxi-4-2-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 209) N-hidroxi-4-3-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 210) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-ciclohexiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 211) N-hidroxi-4-6-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoxi]hexiloxibenzamidina,
 212) N-hidroxi-4-5-[2-etyl-5-hidroxi-4-(2-metiltiazol-4-il)fenoxi]pentiloxibenzamidina,

213) N-hidroxi-4-5-[2-ethyl-4-(2-metiltiazol-4-il)-5-propoxifenoxy]pentiloxibenzamidina.

Los derivados de benzamidina de fórmula 1 pueden utilizarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica. Son de preferencia sales de adición de ácido preparadas con ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Los ácidos libres adecuados para su uso en la presente invención pueden ser ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ejemplos de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. y los ácidos orgánicos pueden ejemplificarse por el ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido maleico, ácido maleínico, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-morfolinoetanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-nitrobencenosulfónico, ácido hidroxi-O-sulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, etc. Preferentemente, puede utilizarse el ácido clorhídrico como ácido inorgánico y el ácido metanosulfónico como ácido orgánico.

Las definiciones generales de los grupos sustituidos de fórmula 1 tienen los siguientes significados:

Halógeno significa átomos del grupo de los halógenos, incluyendo cloro, flúor, bromo, yodo, etc.

15 Radical alquilo significa hidrocarburos saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son lineales o ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, etc.

Radical alcoxi significa dicho radical alquilo unido a oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, etc.

20 Radical cicloalquilo significa un anillo o anillos hidrocarbonados no aromáticos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono en cada anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Radical alquenilo significa hidrocarburos insaturados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono con uno o más dobles enlaces.

Radical alcanoiloxy significa un radical que contiene oxígeno en el que un átomo de carbono terminal del radical alquilo está sustituido con un radical carbonilo.

25 Radical alquenoiloxy significa un radical que contiene oxígeno en el que un átomo de carbono terminal del radical alquenilo está sustituido con un radical carbonilo.

Radical alqueniloxi significa grupos alquenilo que contienen oxígeno.

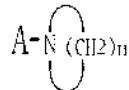
Radical alquieno significa radicales hidrocarbonados que tienen de 1 a 7 átomos de carbono y 2 o más centros de unión para el enlace covalente, incluyendo metileno, etileno, metiletileno, isopropilideno, etc.

30 Radical alquenileno significa radicales hidrocarbonados que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, 2 o más centros de unión para el enlace covalente y 1 o más dobles enlaces, incluyendo 1,1-vinilideno(CH₂=C), 1,2-vinilideno(-CH=CH-), 1,4-butadienil(-CH=CH-CH=CH=CH, etc.

Radical carbonilo significa radicales de carbono en los que 2 de 4 enlaces covalentes están ligados a un átomo de oxígeno.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1 a continuación:

Si R₁ es metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; *t*-butilo; pentilo; hexilo; ciclopentilo; ciclohexilo; fenilo; amino; guanidino; piridinilo; o



40 (A es alquilo C₁~C₆ y n es un número entero de 2 a 6), los derivados de benzamidina de fórmula 1 pueden prepararse con el Esquema de Reacción 1 a continuación que comprende las etapas de:

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

45 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7, y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,

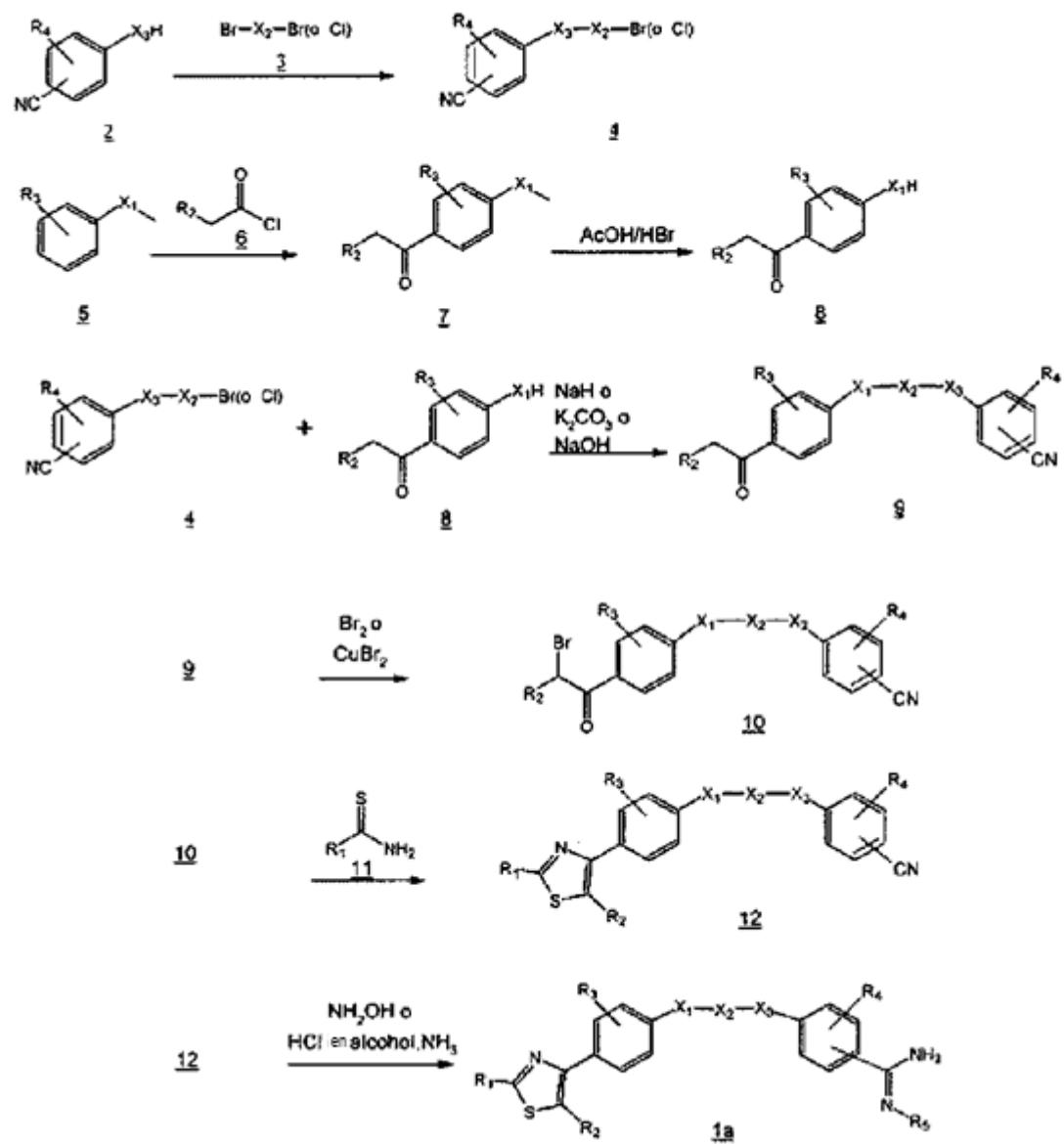
3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,

50 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,

5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con un compuesto de tioamida de fórmula 11 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol de fórmula 12, y

55 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 preparado en la etapa 5) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1a.

[Esquema de Reacción 1]



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂ y X₃ son los mismos que se han definido en el compuesto de fórmula 1.

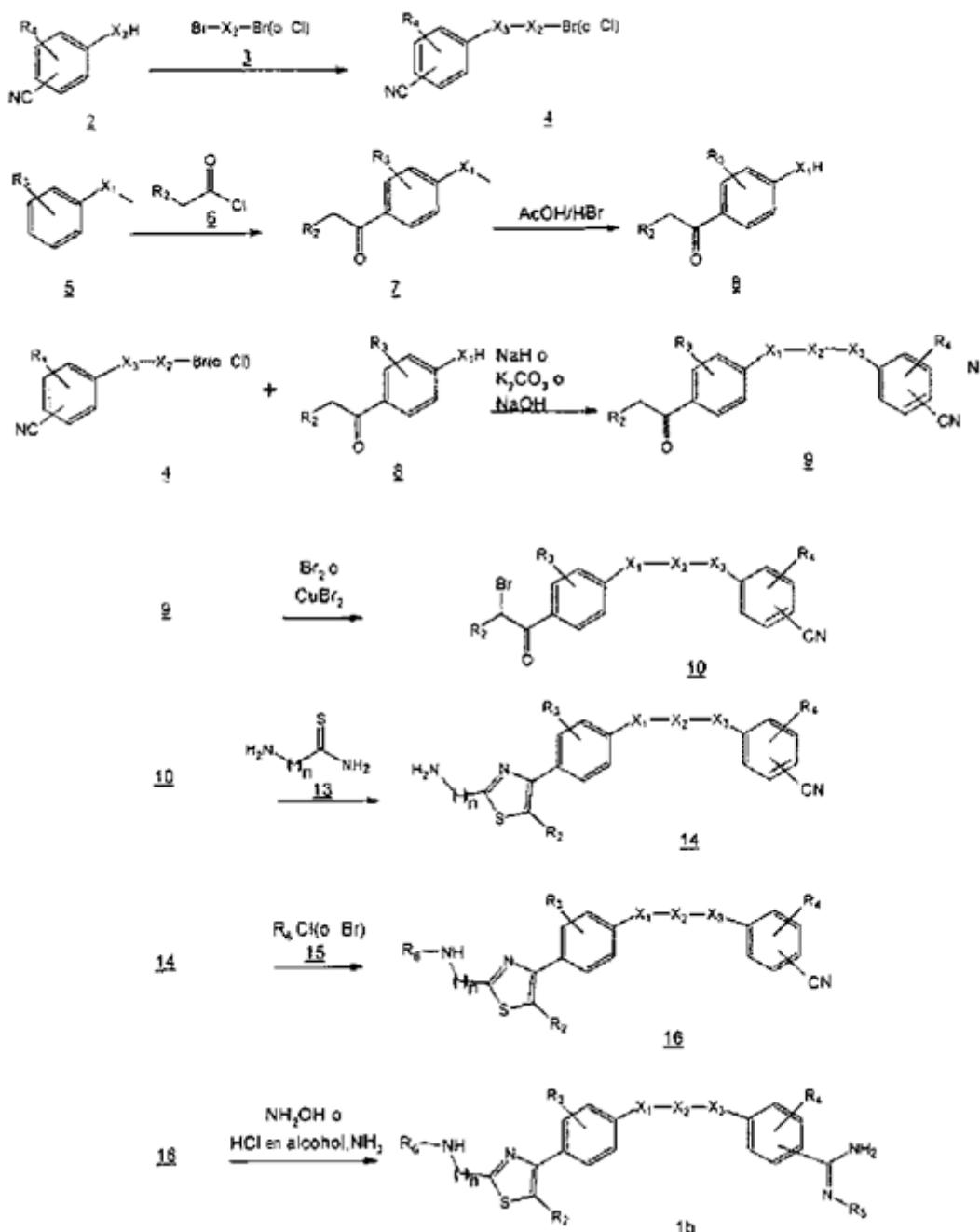
Si R₁ es CH₂NHR₆ o NHR₆ (con la condición de que R₆ no sea hidrógeno), el compuesto de fórmula 1 puede prepararse con el Esquema de Reacción 2 a continuación, que comprende las etapas de:

- 5 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,
 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7 y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
- 10 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
- 15 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con una tiourea de fórmula 13 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol de fórmula 14,
 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 preparado en la etapa 5) con un compuesto de haluro de fórmula 15 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con una amina primaria

de fórmula 16, y

7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 16 preparado en la etapa 6) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1b.

[Esquema de Reacción 2]



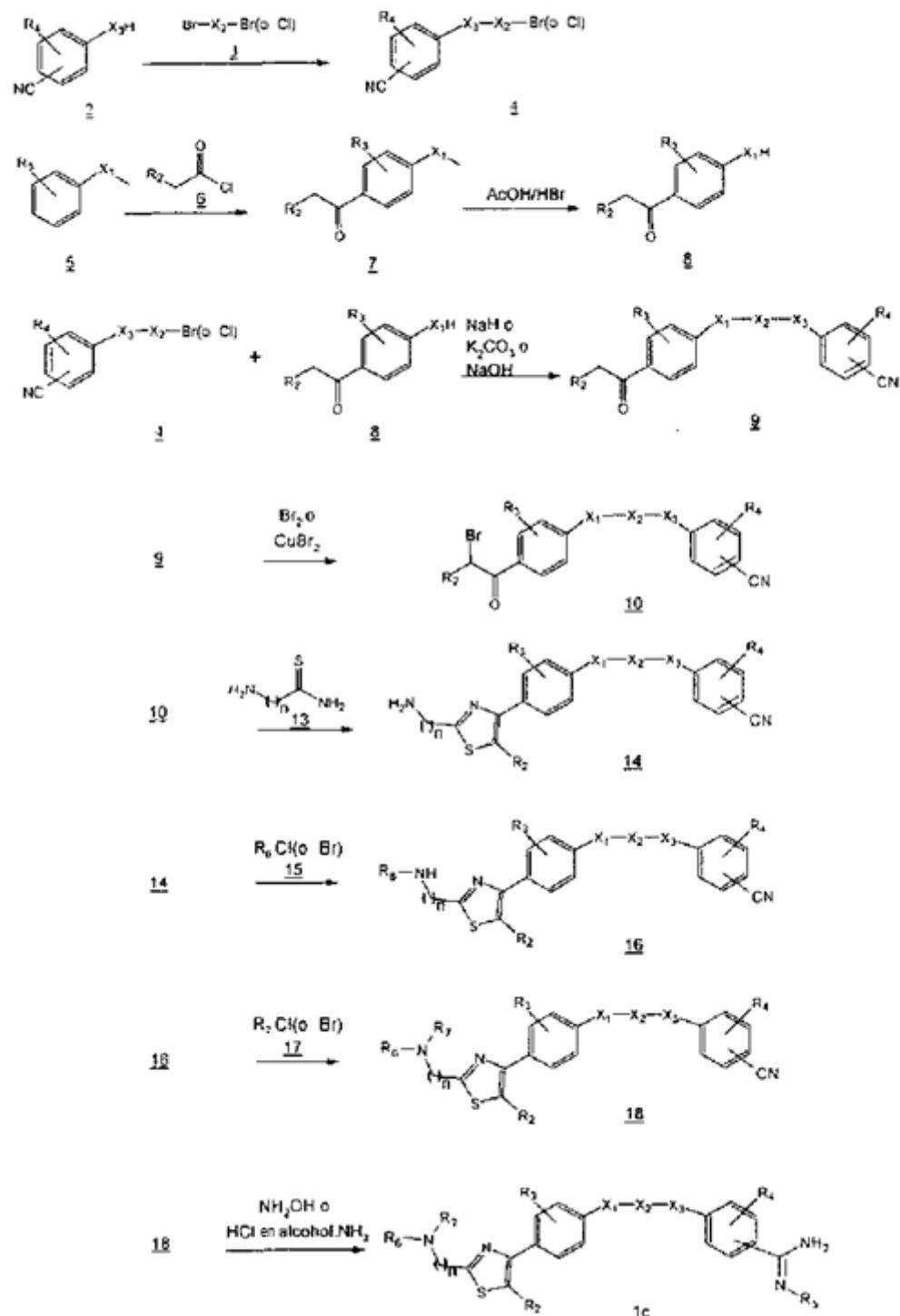
5 en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X_1 , X_2 y X_3 son los mismos que se han definido en el compuesto de fórmula 1 y n es un número entero de 0 a 6, con la condición de que R_6 no sea hidrógeno.

Si R_1 es $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ o NR_6R_7 (con la condición de que R_6 , R_7 y ninguno de los dos sea hidrógeno), el compuesto de fórmula 1 puede prepararse con el Esquema de Reacción 3 a continuación, que comprende las etapas de:

- 10 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,

- 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7 y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
- 5 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
- 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
- 10 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con una tiourea de fórmula 13 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol de fórmula 14,
- 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 preparado en la etapa 5) con un compuesto de haluro de fórmula 15 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con una amina primaria de fórmula 16,
- 15 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 16 preparado en la etapa 6) anterior con un compuesto de fórmula 17 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con una amina secundaria de fórmula 18, y
- 8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 preparado en la etapa 7) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1c.

[Esquema de Reacción 3]



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X_1 , X_2 y X_3 son los mismos que se han definido en el compuesto de fórmula 1 y n es un número entero de 0 a 6, con la condición de que R_6 , R_7 y ninguno de los dos sea hidrógeno

Si R_1 es



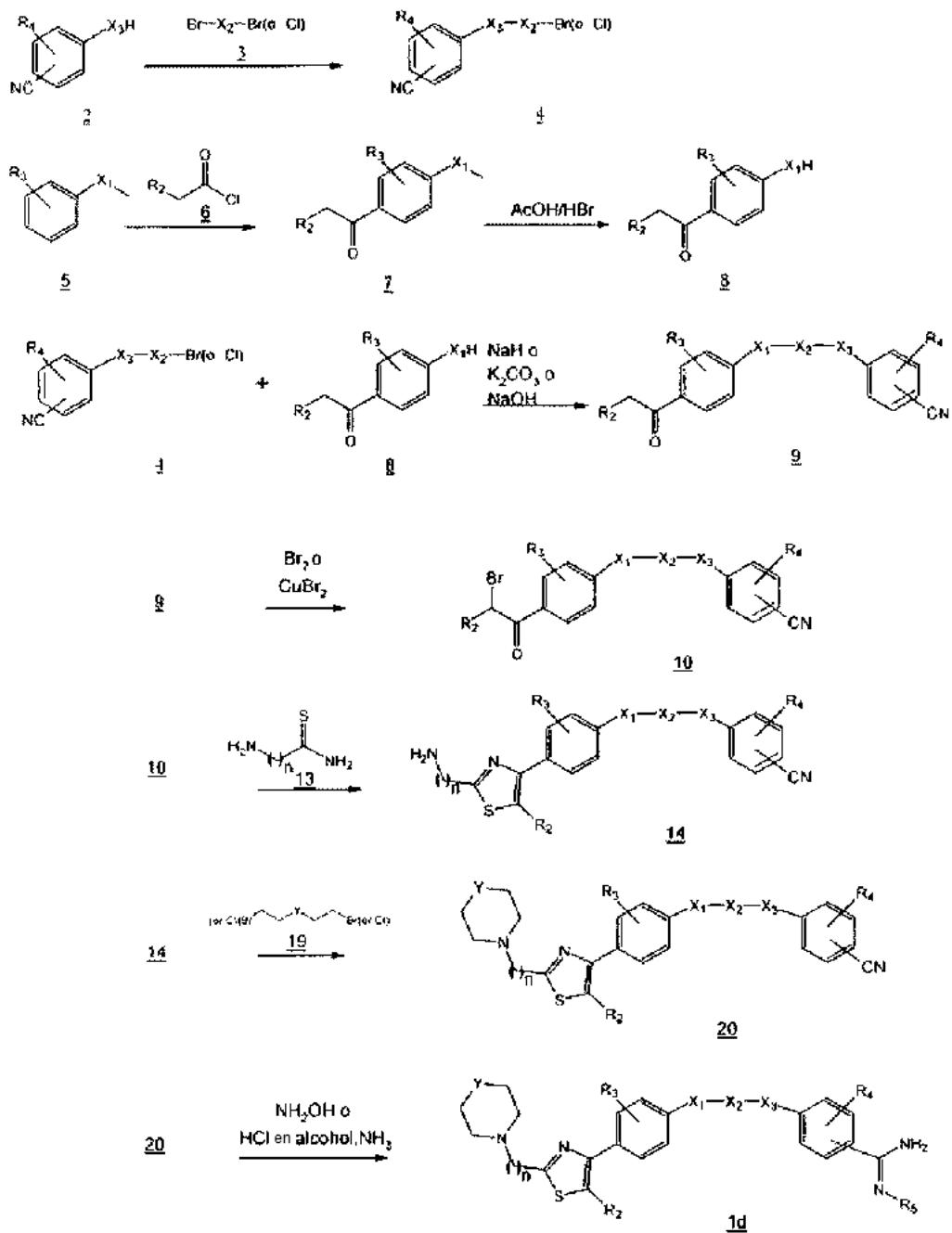
o un radical alquilo C₁~C₆ sustituido con



el compuesto de Fórmula 1 puede prepararse con el Esquema de Reacción 4 a continuación, que comprende las etapas de:

- 5 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,
- 10 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7 y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
- 15 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
- 20 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
- 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con una tiourea de fórmula 13 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol de fórmula 14,
- 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 preparado en la etapa 5) con el compuesto de fórmula 19 en el que ambos terminales están halogenados para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con un anillo de heteroátomo de fórmula 20, y
- 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 20 preparado en la etapa 6) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1d.

[Esquema de Reacción 4]



en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X_1 , X_2 y X_3 son los mismos que se han definido en el compuesto de fórmula 1 y n es un número entero de 0 a 6.

5 Cada etapa de la preparación de los compuestos de benzamidina sustituidos con un derivado de tiazol de la presente invención, se describe específicamente a continuación:

En los Esquemas de Reacción 1 a 4, el compuesto 2, el compuesto 5, el cloruro de ácido 6, el compuesto 4, el compuesto 8, la tioamida 11, la tiourea 13, el compuesto de haluro (15, 17) y el compuesto 19 en el que ambos terminales están sustituidos con un halógeno están disponibles en el mercado o pueden prepararse utilizando el procedimiento bien conocido en la técnica.

10 El Esquema de Reacción 1 se ilustra mediante el uso de compuestos específicos como se muestra a continuación.

En la etapa 1-1, se hace reaccionar 4-hidroxibenzonitrilo (2; $R_4 = H$, $X_3 = O$) con 1-bromo-5-cloropentano (3; $Br-X_2-Cl$; $X_2 =$ pentileno), proporcionando 4-(5-cloropentoxi)benzonitrilo (4). La temperatura de reacción se mantiene preferentemente en el intervalo de 10 a 90°C, durante 1 a 9 horas y el disolvente de la reacción es acetonitrilo, dimetilformamida, etc. Para asegurar que la reacción anterior se produce en condiciones básicas, puede utilizarse un compuesto inorgánico básico tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, etc.

En la etapa 1-2, se hace reaccionar anisol (5; $R_3 = H$, $X_1 = O$) con cloruro de propionilo (6; $R_2 = CH_3$) en presencia de un ácido inorgánico para proporcionar el compuesto de fenona (7) y el compuesto de fenona (7) se hace reaccionar por consiguiente en condiciones ácidas para proporcionar el compuesto de fenol (8). El cloruro de ácido (6) utilizado para la preparación del compuesto (7) es un material para introducir el sustituyente R_2 en el compuesto de fórmula 1 y puede seleccionarse entre cloruros de ácido con un radical alquilo adecuado en función del tipo de sustituyentes. Estos cloruros de ácido (6) incluyen cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de valerilo, cloruro de isovalerilo, cloruro de 4-metilvalerilo, cloruro de 3-metilvalerilo, cloruro de hexanoílo, cloruro de ciclopentirilo, cloruro de clorobutilo, cloruro de 3-bromopropionilo, cloruro de 2,3-dicloropropionilo, cloruro de 4-clorobutirilo, cloruro de 3-ciclopentilpropionilo, cloruro de hidrocinamoílo, cloruro de ciclopentilacetilo, cloruro de isocaproico, que están disponibles en el mercado o se preparan simplemente por procedimientos de dominio público. El ácido inorgánico puede ser cloruro de aluminio y la reacción puede realizarse en el intervalo de -20 a 30°C durante 2 a 24 horas. El disolvente de la reacción puede seleccionarse entre diclorometano, cloroformo, etc. Los ácidos utilizados para preparar el compuesto (8) son un ácido orgánico tal como ácido acético y un ácido inorgánico tal como ácido bromhídrico y cloruro de aluminio. La reacción se realiza preferentemente en el intervalo de 60 a 100°C durante 10 a 30 horas. Para aumentar la eficiencia de la reacción, la cantidad de ácido en exceso puede utilizarse como disolvente.

En la etapa 1-3, se hace reaccionar el 4-(5-cloropentoxi)benzonitrilo (4) preparado en la etapa 1-1 con el compuesto de fenol (8) preparado en la etapa 1-2 en presencia de una base, preparándose de esta manera el compuesto de 4-(5-fenoxipentoxi)benzonitrilo (9). Pueden utilizarse bases inorgánicas en esta reacción y se seleccionan entre el grupo de carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidruro de sodio. La reacción puede realizarse en el intervalo de 10 a 90°C durante 1 a 9 horas y se utiliza preferentemente acetonitrilo o dimetilformamida como disolvente.

En la etapa 1-4, el compuesto (9) preparado en la etapa 1-3 se hace reaccionar con el agente de bromación, preparándose de esta manera el compuesto α -bromado (10). El agente de bromación para la reacción puede incluir bromuro de cobre (II), bromo, etc. y la reacción puede realizarse en el intervalo de 20 a 80°C durante 8 a 24 horas y se utiliza preferentemente acetato de etilo como disolvente.

En la etapa 1-5, el compuesto α -bromado (10) preparado en la etapa 1-4 se hace reaccionar con una tioamida (11), preparándose de esta manera el compuesto (12), que tiene un anillo de tiazol. En la reacción, la tioamida (11) es un material para introducir el sustituyente R_1 en el compuesto de fórmula 1 y puede seleccionarse de acuerdo con su radical sustituyente. El tiempo de reacción y el disolvente varían de acuerdo con el compuesto de tioamida (11), pero en la mayoría de los casos, la reacción puede realizarse en el intervalo de 60 a 90°C durante 5 a 24 horas. El compuesto de tioamida (11) utilizado para la reacción incluye tioacetamida, tiopropionamida, tioisobutiramida, trimetiltioacetamida, tiohexanoamida, amida del ácido ciclohexanocarboxílico, N-(2-amino-2-tioxoetil)-2-metilpropanamida, amida del ácido piperidin-4-carboxílico, tiourea, amidinotiourea, tiobenzamida, glicinotioamida, 2,2-dimetiltiopropionamida, que están disponibles en el mercado o se preparan simplemente por procedimientos de dominio público. Se utiliza etanol o una mezcla de etanol/agua como disolvente.

En la etapa 1-6, el compuesto (12), que tiene un anillo de tiazol, preparado en la etapa 1-5, se hace reaccionar con un compuesto de amina en presencia de bases, preparándose de esta manera el compuesto (1a). En el caso de la N-hidroxiamidina ($R_5 = OH$), se hace reaccionar clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base y la base puede seleccionarse entre bases orgánicas tales como trietilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DBU, dietilmelamina (Et_2NMe), N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina y 2,6-dimetilpiridina, y bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amida de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio. La reacción se realiza en el intervalo de 60 a 90°C durante 1 a 15 horas. Pueden utilizarse metanol, etanol, acetonitrilo, etc. o su mezcla con agua como disolvente.

En el caso de la amidina ($R_5 = H$), se prepara metoxiimina a partir de una solución de clorhidrato de metanol en el intervalo de 10 a 30°C durante 24 a 48 horas y después el metanol se evapora en condiciones de vacío. El producto resultante se hace reaccionar con una solución etánolica de amoníaco en el intervalo de 45 a 60°C durante 24 a 50 horas en un reactor de alta presión, preparándose finalmente las amidinas de destino. Se utiliza preferentemente etanol como disolvente.

El Esquema de Reacción 2 se ilustra mediante el uso de compuestos específicos como se muestra a continuación.

55 Las etapas 2-1 a 2-4 del Esquema de Reacción 2 son las mismas que las del Esquema de Reacción 1.

En la etapa 2-5, el compuesto α -bromado (10) preparado en la etapa 2-4 se hace reaccionar con una tiourea (13), preparándose de esta manera el compuesto de benzonitrilo (14) que tiene un radical aminotiazol. En la reacción, la tiourea (13) es un material para introducir el sustituyente R_1 en el compuesto de fórmula 1 y puede seleccionarse

entre tioureas con un radical alquilo adecuado de acuerdo con el tipo de sustituyentes. El tiempo de reacción y el disolvente varían según el tipo de tiourea (13) seleccionada que está disponible en el mercado o se prepara por procedimientos de dominio público. La reacción puede realizarse preferentemente en el intervalo de 60 a 90°C durante 5 a 24 horas preferentemente. Pueden utilizarse preferentemente etanol o una mezcla de etanol/agua como disolvente.

En la etapa 2-6, el compuesto de benzonitrilo (14) que tiene un radical aminotiazol, preparado en la etapa 2-5, se hace reaccionar con un compuesto de haluro (15) en presencia de bases, preparándose de esta manera el compuesto de benzonitrilo (16), que tiene un anillo de tiazol sustituido con una amina. En la reacción, el compuesto de haluro (15) es un material para introducir un sustituyente en el grupo amino del compuesto de fórmula 1 cuyo sustituyente R_1 es una amina primaria. El compuesto de haluro (15) puede seleccionarse de acuerdo con su radical sustituyente. El tiempo de reacción y el disolvente varían de acuerdo con la selección del compuesto de haluro (15). La reacción puede realizarse preferentemente en el intervalo de 0 a 90°C durante 5 a 24 horas. El compuesto de haluro (15) puede incluir yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo, 2-cloroethyl metil éter, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, cloruro de nicotinoílo, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoílo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de isonicotinoílo, bis-dibromuro etil éster, cloruro de acetoxiacetilo, cloruro de metoxiacetilo, etc., que están disponibles en el mercado o se preparan por los procedimientos de conocimiento público. Pueden utilizarse preferentemente acetonitrilo o dimetilformamida como disolvente.

En la etapa 2-7, el compuesto de benzonitrilo (16), que tiene un anillo de tiazol sustituido con la amina primaria, preparado en la etapa 2-6, se hace reaccionar con un compuesto de amina en las mismas condiciones que las de la etapa 1-6, preparándose de esta manera el compuesto de fórmula 1.

El Esquema de Reacción 3 se ilustra mediante el uso de compuestos específicos como se muestra a continuación.

Las etapas 3-1 a 3-6 del Esquema de Reacción 3 son las mismas que las del Esquema de Reacción 2.

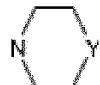
En la etapa 3-7, el compuesto (16) preparado en la etapa 3-6 se hace reaccionar con un compuesto de haluro (17) en presencia de una base, preparándose de esta manera un compuesto de benzonitrilo (18), que tiene un anillo de tiazol sustituido con una amina secundaria. En la reacción, el compuesto de haluro (17) es un material para introducir el segundo sustituyente en el grupo amino del compuesto de fórmula 1 cuyo sustituyente R_1 es la amina secundaria. El compuesto de haluro (17) puede seleccionarse de acuerdo con su radical sustituyente. El tiempo de reacción y el disolvente varían de acuerdo con la selección del compuesto de haluro (17). La reacción puede realizarse preferentemente en el intervalo de 0 a 90°C durante 5 a 24 horas. El compuesto de haluro (17) puede incluir yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo, 2-cloroethyl metil éter, cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, bromoetanol, cloruro de nicotinoílo, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinoílo, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de isonicotinoílo, etc., que están disponibles en el mercado o se preparan por los procedimientos de conocimiento público. Pueden utilizarse preferentemente acetonitrilo o dimetilformamida como disolvente.

En la etapa 3-8, el compuesto de benzonitrilo (16), que tiene un anillo de tiazol sustituido con la amina secundaria, preparada en la etapa 3-7, se hace reaccionar con el compuesto de amina en las mismas condiciones que las de la etapa 1-6, preparándose de esta manera el compuesto de fórmula 1.

El Esquema de Reacción 4 se ilustra mediante el uso de compuestos específicos como se muestra a continuación.

Las etapas 4-1 a 4-5 del Esquema de Reacción 4 son las mismas que las del Esquema de Reacción 2.

En la etapa 4-6, el compuesto de benzonitrilo (14), que tiene un aminotiazol, preparado en la etapa 4-5, se hace reaccionar con el compuesto (19) en el que ambos terminales están sustituidos con un halógeno en presencia de una base, preparándose de esta manera el compuesto de benzonitrilo (20), que tiene un anillo de tiazol sustituido con anillo hetero. En la reacción, el compuesto (19) es un material para introducir



en el sustituyente R_1 del compuesto de fórmula 1 y puede seleccionarse de acuerdo con sus sustituyentes. La reacción puede realizarse en el intervalo de 0 a 90°C durante 4 a 24 horas. Estos compuestos halogenados pueden incluir mecloretamina, bis-dibromuro etil éster, 1,5-dibromopentano, etc., que están disponibles en el mercado o se preparan por los procedimientos de dominio público. Pueden utilizarse preferentemente acetonitrilo o dimetilformamida como disolvente.

En la etapa 4-7, el compuesto de benzonitrilo (20), que tiene un anillo de tiazol sustituido con un heteroanillo, preparado en la etapa 4-6, se hace reaccionar con el compuesto de amina en las mismas condiciones que las de la etapa 1-6, preparándose de esta manera el compuesto de fórmula 1.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento

de la osteoporosis, las enfermedades inflamatorias alérgicas y las fracturas óseas que comprende la fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "osteoporosis" como se usa en el presente documento significa el estado en el que los minerales y los sustratos se reducen de forma anormal en grandes cantidades, de modo que no hay ningún defecto en su estructura, sin embargo, se desarrollan muchos poros en el hueso, que lo vuelven como una esponja y más propenso a las fracturas. En ejemplos específicos, los compuestos de benzamidina de la presente invención suprimieron la diferenciación de los osteoclastos, facilitaron la formación de hueso e inhibieron notablemente la reducción de la masa ósea inducida por la osteoporosis en modelos animales.

La expresión "fractura ósea", como se usa en el presente documento, significa una de las diversas lesiones físicas de un hueso, basada en una interrupción completa o incompleta de la continuidad de un hueso, que se clasifican de acuerdo con la localización anatómica (epifisaria, metáfisaria, diafisaria, intraarticular, proximal, del tercio medio diafisario, distal, etc.), el grado de fractura (completa, incompleta), la dirección de la fractura (transversal, oblicua, espiroidea, longitudinal), la presencia de herida abierta (abierta, cerrada), el número de fracturas (sencilla, lineal, segmentaria, conminuta, etc.), la estabilidad de la fractura (estable, inestable), el desplazamiento de la fractura, etc.

Se descubrió que un grupo tratado con el compuesto de benzamidina de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, en comparación con un grupo no tratado, tiene un callo óseo que disminuyó significativamente de volumen en un patrón dependiente de la dosis, pero que aumentó tanto en densidad ósea como en resistencia ósea, con significación, en un patrón dependiente de la dosis.

La expresión "enfermedades inflamatorias alérgicas" significa enfermedades inflamatorias no específicas causadas por diversos alérgenos, exemplificadas por la rinitis alérgica, el asma, la conjuntivitis alérgica, la dermatitis alérgica, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, la urticaria, etc. En la realización específica de la presente invención, se descubrió que el compuesto de benzamidina de fórmula 1 tiene un gran efecto de reducción de peso del pulmón y del número total de leucocitos inducidos por el asma en modelos animales.

En la composición de la presente invención, una composición puede comprender ingredientes medicinalmente eficaces equivalentes o similares en su función al compuesto de benzamidina de Fórmula Química 1 o a su sal farmacéuticamente aceptable, además de la Fórmula Química 1 o su sal farmacéuticamente aceptable.

La composición de la presente invención puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Un vehículo adecuado puede seleccionarse entre un grupo que consiste en solución salina, agua esterilizada, solución de Ringer, solución salina tamponada, una solución de dextrosa, una solución de maltodextrina, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos y puede estar, si es necesario, complementado adicionalmente con otros aditivos típicos tales como un antioxidante, un tampón, un agente bacteriostático, etc. En combinación con un diluyente, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante y un lubricante, la composición de la presente invención también puede formularse en formas de dosificación inyectables, tales como soluciones acuosas, suspensiones, emulsiones, etc., píldoras, cápsulas, gránulos y comprimidos. Además, dependiendo del tipo de ingrediente o enfermedad, la formulación puede producirse utilizando procedimientos conocidos en la técnica o desvelados en *Remington's Pharmaceutical Science* (última versión), Mack Publishing Company, Easton PA).

La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intraabdominal, o por vía tópica). La dosificación de la composición de la presente invención varía dependiendo del peso corporal, la edad, el sexo, el estado de salud, la dieta, el periodo de tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la gravedad de la enfermedad, etc. Cuando todos estos factores se tienen en cuenta, el compuesto de benzamidina de Fórmula Química 1 se administra una vez o muchas veces en una dosis de aproximadamente 10 a 1000 mg/kg al día y preferentemente en una dosis de aproximadamente 50 a 500 mg/kg al día.

Para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad inflamatoria alérgica y la lesión física de los huesos que comprende la fractura, la administración de la composición de la presente invención puede realizarse sola o en combinación con cirugía, terapia hormonal, terapia química, y/o un controlador de la respuesta biológica.

Puede obtenerse una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar, pero que no deben interpretarse como el límite de la presente invención.

Ejemplo Preparativo 1: Preparación del compuesto (12) del Esquema de Reacción 1

50 1-1: 4-(5-cloropentoxil)benzonitrilo (4)

Mientras se añadían 3,0 g (25,2^ommol) de 4-hidroxibenzonitrilo a 80 ml de acetonitrilo y se agitaban, se añadieron 3,67 g (27^ommol) de carbonato de potasio y 4,67 g (25,2^ommol) de 1-bromo-5-cloropentano. Posteriormente, la temperatura se incrementó gradualmente y la agitación a reflujo se continuó durante 7 horas, y después la agitación se continuó adicionalmente a 80~82^oC. La temperatura se disminuyó a la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua destilada. Después de eso, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El compuesto concentrado se recristalizó en metanol, después se filtró y se lavó con metanol a -10^oC, obteniéndose de esta manera 5,09 g (rendimiento: 90,3%) de un

compuesto del título (4).

p.f. 47~49°C;

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

1-2: 1-(4-metoxifenil)-1-propanona (7)

- 5 Mientras se añadían 49,3 g (370mmol) de cloruro de aluminio a 200 ml de diclorometano y se agitaban, se añadieron 40 g (370mmol) de anisol lentamente en gotas a 5°C. Posteriormente, se añadieron lentamente en gotas 32 ml (370mmol) de cloruro de propionilo durante 30 minutos y la agitación se continuó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se diluyó con diclorometano y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua a 5°C. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:10) se utilizó como eluyente, obteniendo de esta manera 59,5 g (rendimiento: 98%) de un compuesto del título (7).
- 10 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,05 (t, 3H), 2,94 (c, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,02 (d, 2H), 7,93 (d, 2H)

1-3: 1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (8)

- 15 Mientras se añadían 20 g (0,121 mmol) de la 1-(4-metoxifenil)-1-propanona (7) preparada en el Ejemplo 1-2 a 139 ml (2,4 mmol) de ácido acético y se agitaban, se añadieron 270 ml (2,4²mmol) de ácido bromhídrico al 48%. Posteriormente, la temperatura se aumentó gradualmente a 100°C y la agitación a reflujo se continuó durante 18 horas. La temperatura se disminuyó a la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua. Después de eso, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, después se concentró a presión reducida, después de lo cual el sólido precipitado se recristalizó en acetato de etilo/sistema n-hexano y se filtró, obteniéndose de esta manera 12,7 g (rendimiento: 70%) de un compuesto del título (8) en forma de un sólido.
- 20 p.f.: 143~150°C
- 25 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,03 (t, 3H), 2,91 (c, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 10,28 (s, 1H)

1-4: 4-[5-(4-propionilfenoxi)pentoxilo]benzonitrilo (9)

- 30 Mientras se añadían 12 g (80²mmol) de la 1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (8) preparada en el Ejemplo 1-3 a 100 ml de dimetilformamida y se agitaban, se añadieron 3,5 g (84mmol) de hidruro de sodio y se continuó la agitación durante 20 minutos. Después de esto, se disolvieron 17,9 g (80²mmol) del 4-(5-cloropentoxi)benzonitrilo (4) preparado en el Ejemplo 1-1 en 20 ml de dimetilformamida. La temperatura de reacción se aumentó gradualmente y la agitación se continuó a 40°C durante 4 horas. Después de que la reacción se completara, la temperatura se disminuyó a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se añadió a acetato de etilo y después se lavó con agua destilada. Posteriormente, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:5) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 21,6 g (rendimiento: 80%) de un compuesto del título (9).
- 35 p.f.: 107~111°C
- 40 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,04 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,78 (m a, 4H), 2,95 (c, 2H), 4,07 (4H), 7,00 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)

1-5: 4-5-[4-(2-bromopropionil)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (10)

- 45 Mientras se añadían 20 g (59mmol) del 4-[5-(4-propionilfenoxi)pentoxi]benzonitrilo (9) preparado en el Ejemplo 1-4 a 300 ml de acetato de etilo y se agitaban, se añadieron 26 g (119mmol) de bromuro de cobre (II) y la temperatura de reacción se aumentó gradualmente y se continuó la agitación a 70°C durante 8 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se enfrió a la temperatura ambiente y las sales se retiraron mediante filtración. La capa de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio y cloruro de sodio. Posteriormente, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida, obteniéndose de esta manera 23 g (rendimiento: 95,0%) de un compuesto del título (10).
- 50 p.f.: 79~81°C
- 55 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,79 (m a, 4H), 4,08 (m, 4H), 5,77 (c, 1H), 7,07 (m, 4H), 7,74 (d, 2H), 7,99 (d, H)

1-6: 4-5-[4-(5-metil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (12)

- 55 Mientras se añadía 1 g (2,4²mmoles) del 4-5-[4-(2-bromopropionil)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (10) preparado en el Ejemplo 1-5 a 30 ml de etanol y se agitaban, se añadieron 0,25 g (2,4²mmol) de isobutirotioamida. Posteriormente, la temperatura se aumentó gradualmente a 80°C y la agitación a reflujo se continuó durante 5 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:6) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 0,9 g (rendimiento: 89%) de un compuesto del título (12).

p.f.: 70~73°C

RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,32 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,74 (d, 2H)

Ejemplo Preparativo 2: Preparación del compuesto (16) del Esquema de Reacción 2

5 **2-1: 4-5-[(4-5-metil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (14)**

Mientras se añadían 3 g (7,2°mmol) del 4-5-[4-(2-bromopropionil)fenoxi]pentoxilobenzonitrilo (10) preparado en el Ejemplo 1-5 a 30 ml de etanol y se agitaban, se añadieron 0,58 g (7,6°mmol) de tiourea. Posteriormente, la temperatura se aumentó gradualmente a 80°C y la agitación a reflujo se continuó durante 5 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:2) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 2,5 g (rendimiento: 89%) de un compuesto del título (14).

10 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,69 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,74 (d, 2H)

15 **2-2: 4-5-[4-(5-metil-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (16)**

Mientras se añadían 0,60 g (1,52°mmol) del 4-5-[4-(5-metil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (14) preparado en el Ejemplo 2-1 a 50 ml de dimetilformamida y se agitaban, se añadieron 0,07 g (1,83°mmol) de hidruro de sodio. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron 0,13 ml (1,6°mmol) de yoduro de etilo y la temperatura se aumentó gradualmente a 40°C y se continuó la agitación durante 4 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se repartió entre agua destilada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:2) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 0,32 g (rendimiento: 50%) de un compuesto del título (16).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,13 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,74 (d, 2H)

25 **Ejemplo Preparativo 3: Preparación del compuesto (18) del Esquema de Reacción 3**

4-5-[4-(5-metil-2-[etil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (18)

Mientras se añadían 0,40 g (0,94°mmol) del 4-5-[4-(5-metil-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (16) preparado en el Ejemplo 2-2 a 50 ml de sulfóxido de dimetilo y se agitaban, se añadieron 0,10 g (2,37°mmol) de hidruro de sodio. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron 0,18 g (0,99°mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina y la temperatura se aumentó gradualmente a 40°C y se continuó la agitación durante 4 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se repartió entre agua destilada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:2) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 0,35 g (rendimiento: 70%) de un compuesto del título (18).

30 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,15 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,77 (m a, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (m a, 4H), 2,51 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,74 (d, 2H)

35 **40 Ejemplo Preparativo 4: Preparación del compuesto (20) del Esquema de Reacción 4**

4-5-[(4-(5-metil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (20)

Mientras se añadían 0,50 g (1,27°mmol) del 4-5-[4-(5-metil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (14) preparado en el Ejemplo 2-1 a 50 ml de dimetilformamida y se agitaban, se añadieron 0,11 g (2,79 mmol) de hidruro de sodio. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron 0,19 ml (1,4°mmol) de 1,5-dibromopentano y la temperatura se aumentó gradualmente a 40°C y se continuó la agitación durante 4 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se repartió entre agua destilada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo y n-hexano (1:2) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 0,57 g (rendimiento: 98%) de un compuesto del título (20).

45 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,57 (m, 2H), 1,63 (m a, 6H), 1,77 (m a, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,60 (m a, 4H), 4,04 (m, 4H), 7,04 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,68 (d, 2H)

50 **Ejemplo 1: Preparación de N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxilbenzamidina**

Mientras se añadían 0,3 g (0,71°mmol) del 4-5-[4-(5-metil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzonitrilo (12) preparado en el Ejemplo 1-6 a 10 ml de etanol y se agitaban, se disolvieron 0,11 g (2,9°mmol) de hidróxido de sodio y 0,20 g (2,9°mmol) de clorhidrato de hidroxilamina, en codisolvente de etanol (5 ml)/agua (1 ml). La temperatura se

- aumentó gradualmente a 80°C y se continuó la agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con diclorometano y después se lavó con agua destilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y después la mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, después se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de acetato de etilo, n-hexano y metanol (5:10:1) se utilizó como eluyente, obteniéndose de esta manera 0,19 g (rendimiento: 52%) de un compuesto del título.
- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,31 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,56 (m, 4H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 2: Preparación de 4-5-[4-(5-metil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxilbenzamidina

- 10 Mientras se añadían 0,22 g (0,52 mmol) del 4-5-[4-(5-metil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxilbenzonitrilo (12) preparado en el Ejemplo 1-6 a 10 ml de solución saturada de clorhidrato/metanol, se agitó durante 24 horas y la mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo orgánico se disolvió con 2 ml de etanol y se puso en un tubo sellado. Se añadieron 10 ml de solución etanólica de amoníaco al tubo y la temperatura se aumentó gradualmente a 50°C y se continuó la agitación durante 40 horas. Después de que la reacción se completara, la mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en la que la mezcla de cloroformo y metanol (8:1) se utilizó como disolvente de la cromatografía, obteniéndose de esta manera 0,10 g (rendimiento: 48%) de un compuesto del título.
- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆) (ppm) 1,33 (d, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,82 (m a, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

20 **Ejemplos 3 a 83**

1. N-hidroxibenzamidina, (R₅ = OH) (Ejemplos 3 a 51, 57 a 83)

El compuesto (12) preparado de acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo Preparativo 1-6 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título que se muestran en la Tabla 1.

- 25 La Tabla 1 muestra los compuestos del título, los reactivos y los datos de la RMN-¹H.

[Tabla 1]

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquiló	RMN	Disolvente	p.f.
1	N-hidroxi-4-5-[4-(2-isopropil-5-metil-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiosobutiramida		1.31 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.56 (m, 4H), 8.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
2	4-5-[4-(2-isopropil-5-metil-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiosobutiramida		1.33 (d, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.82 (m, 8, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)	DMSO-d ₆	-
3	N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tioacetamida		1.56 (m, 2H), 1.78 (m, 8, 4H), 2.08 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆	138-140
4	N-hidroxi-4-5-[4-(2-etyl-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiopropionamida		1.32 (t, 3H), 1.57 (m, 8, 2H), 1.77 (m, 8, 4H), 3.01 (c, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
5	N-hidroxi-4-5-[4-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiosobutiramida		1.35 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 8, 4H), 3.28 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 5.79 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
6	N-hidroxi-4-5-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiobenzamida		1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 8, 4H), 4.02 (m, 4H), 5.81 (s a, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.01 (m, 3H), 9.49 (s, 1H)	DMSO-D ₆	95-129
7	N-hidroxi-4-5-[4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tionicotinamida		1.58 (m a, 2H), 1.80 (m a, 4H), 4.02 (t, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-D ₆	133-141
8	N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-ili)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Amida del ácido ciclohexanocarbontioico		1.23 (m, 1H), 1.47 (m, 8H), 1.65 (m, 1H), 1.77 (m a, 6H), 2.08 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	148-154

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquillo	RMN	Disolvente	p.f.
(continuación)							
9	N-hidroxi-4-5-[4-(2-pentil-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiohexanoamida		0.88 (t, 3H), 1.33 (m a, 4H), 1.58 (m a, 2H), 1.73 (m a, 6H), 2.97 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
10	N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiosacetamida		1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	128-133
11	N-hidroxi-4-5-[4-(2-ethyl-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiopropionamida		1.27 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.91 (c, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.75 (s a, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.48 (s, 1H).	DMSO-d ₆	127-131
12	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiobenzamida		1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 5.78 (s a, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	124-130
13	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-pirimidin-3-yl-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tionicotinamida		1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	138-150
14	N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Amida del ácido ciclohexanocarboftioico		1.28 (m, 1H), 1.43 (m a, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.80 (m a, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 4.03 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
15	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-pentil-1,3-tiazol-4-yl)fenox]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiohexanoamida		0.88 (t, 3H), 1.31 (m a, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.72 (s a, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	81-89

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	(continuación)		Disolvente	p. f.
				Haluro de alquilo	RMN		
16	N-hidroxi-4-5-[4-(2- <i>t</i> -butil-5-metil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	2,2-dimétiltiopropionamida	1,38 (s, 9H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m a , 4H), 2,45 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 6 ^{2H} , 7,55 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	1,38 (s, 9H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m a , 4H), 2,45 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 6 ^{2H} , 7,55 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO- <i>d</i> ₆	
17	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-metil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tioacetamida	1,26 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,28 (t, 1,85 (m a , 4H), 2,83 (s, 3H), 2,86 (c, 2H), 4,00 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,52 (d, 2H)	1,26 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,28 (t, 1,85 (m a , 4H), 2,83 (s, 3H), 2,86 (c, 2H), 4,00 (m, 4H), 4,88 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,52 (d, 2H)	CDCl ₃	-
18	N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-dietil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiopropanamida	1,22 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m a , 4H), 2,85 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, DMSO- <i>D</i> ₆ 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	1,22 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m a , 4H), 2,85 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, DMSO- <i>D</i> ₆ 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO- <i>d</i> ₆	121-127
19	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-isopropil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tioisobutirramida	1,22 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,43 (s, 1H)	1,22 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO- <i>d</i> ₆	
20	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-fenil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiobenzamida	1,29 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,98 (c, 2H), 4,03 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,90 (m, 2H), 9,43 (s, 1H)	1,29 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,98 (c, 2H), 4,03 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,58 (m, 4H), 7,90 (m, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO- <i>d</i> ₆	83-88
21	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-pirimidin-3-il-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tionicotinamida	1,30 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,98 (c, 2H), 4,02 (m, 4H), 5,68 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 8,28 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)	1,30 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,98 (c, 2H), 4,02 (m, 4H), 5,68 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 8,28 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,42 (s, 1H)	DMSO- <i>d</i> ₆	146-153
22	N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-5-ethyl-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Amida del ácido ciclohexanocarbocídio	1,22 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,89 (m a , 6H), 2,01 (m, 2H), 2,87 (m, 3H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	1,22 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,89 (m a , 6H), 2,01 (m, 2H), 2,87 (m, 3H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO- <i>d</i> ₆	-

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente	p. f.
23	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-pentil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiohexanoamida		0.88 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.32 (m s, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.87 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	79-88
24	N-hidroxi-4-5-[4-(2-etyl-5-isopropil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiopropionamida		1.28 (m, 9H), 1.57 (m, 2H), 1.79 (m s, 4H), 2.92 (c, 2H), 3.31 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 5.71 (s s, 2H), 6.91 (d, 6.98 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.57 (d, 2H)	DMSO-d ₆	-
25	N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-diisopropil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiosubutiramida		1.24 (d, 6H), 1.31 (d, 6H), 1.56 (m s, 2H), 1.78 (m s, 5H), 3.21 (m, 1H), 3.80 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 8.27 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
26	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiobenzamida		1.31 (d, 6H), 1.58 (m s, 2H), 1.78 (m s, 4H), 3.44 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.80 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
27	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-fenil-3-yl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tionicotinamida		1.32 (d, 6H), 1.57 (m s, 2H), 1.78 (m s, 4H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 8.27 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
28	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-pentil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiohexanoamida		0.84 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.32 (m s, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
29	N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-5-propil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de pentanolio	Tiosacetamida		0.91 (t, 3H), 1.57-1.61 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 4.01 (m 4H), 5.85 (s s, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.51 (s, 1H)	DMSO-d ₆	

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo		RMN	Disolvente	p.f.
				(continuación)	Haluro de alquilo			
30	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolato	Tioacetamida		0,83 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,78 (m s, 4H), 2,59 (s 3H), 2,82 (m, 2H) 4,00 (m, 4H), 5,74 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	138-140	
31	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-etyl-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolato	Tiopropionamida		0,84 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,78 (m s, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,92 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 2H)	DMSO-d ₆	80-84	
32	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolato	Tiosobutiramida		0,84 (t, 3H), 1,31 (m, 8H), 1,57 (m, 4H), 1,78 (m s, 4H), 2,83 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 5,74 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-	
33	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-fenil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolato	Tiobenzamida		0,86 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,59 (m, 4H), 7,91 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-	
34	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-piridin-3-ii-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolato	Tionicotinamida		0,86 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 4,03 (m, 4H), 5,75 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 8,26 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	107-118	
35	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolato	Amida del ácido ciclohexanocarbó tioico		0,84 (t, 3H), 1,28 (m a, 8H), 1,58 (m a, 8H), 1,77 (m a, 8H), 2,00 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-	
36	N-Hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-pentil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Hexanolato	Tiohexanoamida		0,85 (m, 6H), 1,31 (m, 6H), 1,58 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,78 (m a, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,72 (s a, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,94 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-	

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tiosuáida	(continuación)		Disolvente	p.f.
				Haluro de alquilo	RMN		
37	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2- <i>t</i> -butil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanoilo	2,2-dimetiltiopropionamida		0.89 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.57 (m, 4H), 1.79 (m, 8, 4H), 2.83 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
38	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-metil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Hidrocinnamilo	Tiosacetamida		1.56 (m, 2H), 1.78 (m, 8, 4H), 2.58 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 5.77 (s, 8, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
39	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-isopropil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocinnamilo	Tiosobutiramida		1.28 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 8, 4H), 3.19 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	108-120
40	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-fenil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocinnamilo	Tiobenzamida		1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 8, 4H), 4.02 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.89 (m, 2H), 9.44 (s, 2H)	DMSO-d ₆	-
41	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-pindin-3-il-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocinnamilo	Tionicotinamida		1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 8, 4H), 4.02 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	134-143
42	N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-metil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de 4-clorobutinilo	Tiosacetamida		3.67 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.02 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
43	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-metil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilacetilo	Tiosacetamida		1.58 (s, 8H), 1.77 (s, 8H), 2.07 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 6.75-6.92 (m, 4H), 7.38-7.60 (m, 4H)	CDCl ₃	
44	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isobutil-2-metil-1,3-tiazol-4- <i>il</i>)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro isocaproilo	Tiosacetamida		0.86 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.78 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (d, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.77 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	(continuación)		Disolvente	p.f.
				Haluro de alquilio	RMN		
45	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilo	Tioacetamida		1.14 (m, 2H), 1.48 (m a, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.02 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.82 (d, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
46	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-ethyl-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiopropionamida		1.11 (m, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.52 (m a, 8H), 1.70 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 2.92 (c, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
47	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilo	Triisobutirramida		1.11 (m, 2H), 1.31 (d, 6H), 1.49 (m a, 6H), 1.78 (m a, 8H), 2.04 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 3.21 (m, 1H), 4.01 (m, 4H), 5.72 (s a, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
48	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-fenil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tribenzamida		1.15 (m, 2H), 1.50 (m a, 6H), 1.78 (m a, 6H), 2.11 (m, 1H), 2.82 (d, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.91 (dd, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
49	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tionicotinamida		1.18 (m, 2H), 1.55 (m a, 6H), 1.78 (m a, 6H), 2.12 (m, 1H), 2.98 (d, 2H), 4.02 (m, 4H), 5.71 (s a, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 8.28 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
50	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Amida del ácido ciclohexanocarboxi tioico		1.10 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.48 (m a, 11H), 1.77 (m a, 8H), 2.02 (m, 3H), 2.83 (d, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-
51	N-hidroxi-4-[4-(5-ciclopentilmétil-2-pentil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiohexanamida		0.85 (t, 3H), 1.10 (m, 2H), 1.31 (m a, 4H), 1.52 (m a, 6H), 1.58 (m a, 4H), 1.70 (m a, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 2.89 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	-

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tiouamida	Haluro de alquillo	RMN	Disolvente	p.f.
57	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-1-3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiourea		1.56 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.80-6.99 (m, 7H), 7.58 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 9.48 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
58	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea		1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.81 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
59	N-hidroxi-4-5-[4-(2-guanidino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Amidinotiourea		1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 4.00 (t, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
60	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea		1.15 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.68 (c, 2H), 3.89 (m, 4H), 5.69 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
61	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	cloruro de isovalenil	Tiourea		1.17 (d, 6H), 1.56 (m s, 2H), 1.78 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (m s, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
62	N-hidroxi-4-5-[4-(2-guanidino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Amidinotiourea		5H), 1.17 (d, 6H), 1.56 (m s, 2H), 1.77 (m a, 4H), 3.22 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.93 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
63	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-butil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanoilo	Tiourea		0.83 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
64	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-guanidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanoilo	Amidinotiourea		0.83 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
65	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-bencil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocinamilo	Tiourea		1.55 (m s, 2H), 1.77 (m a, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.02 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente	p.f.
66	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-guanidino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocianamollo	Amidinotiourea		2H), 1.55 (m, 2H), 1.77 (m a, 4H), 4.99 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.92 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
67	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-ciclopentilmethyl-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea		1.09 (m s, 2H), 1.48 (m a, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m a, 4H), 1.97 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.90 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
68	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmethyl-2-(1-propil)piridin-4-ii)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Amida del ácido piperidin-4-carboxílico	Bromuro de propilo	0.84 (t, 3H), 1.11 (m, 2H), 1.43-1.78 (m a, 5H), 2.04 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.85 (m, 5H), 4.01 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
69	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(isobutil)amino-5-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	N-2-(amino-2-tiooxoetil)-2-metilpropanamida		1.11 (d, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.42 (a, 3H), 2.72 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.56 (m, 4H), 9.95 (s, 1H), 12.00 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
70	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-morfolinometil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalenilo	Glicinotioamida	bis-dibromuro etil éster	1.25 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 7.00 (m, 4H), 77.45 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
71	N-hidroxi-4-5-[4-(2-aminometil-5-bencil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocianamollo	Glicinotioamida		1.58 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 3.92 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
72	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(1-propil)piridin-4-ii)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Amida del ácido piperidin-4-carboxílico	Bromuro de propilo	0.84 (t, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.00 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.89 (m, 3H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.58 (m, 4H), 8.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente	p. f.
73	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-aminometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de isovalerilo	2-aminotioacetamida		1.25 (d, 6H), 1.57 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 8H), 5.74 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.58 (d, 2H)	DMSO-d ₆	
74	N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de 4-chlorobutílico	Tioacetamida		1.61 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.95 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.82 (d, 2H), 7.51 (dd, 4H)	CDCl ₃	
75	N-hidroxi-4-5-[4-(5-hidroximetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de metoxiacetilo	Tioacetamida		1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 8.12 (t, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.70 (s a, 2H), 8.98 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)		
76	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metoximetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de metoxiacetilo	Tioacetamida		1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 9.45 (s a, 1H)		
77	N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-chloroetil)-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de 4-chlorobutílico	Tiourea		1.57 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
78	N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de 4-chlorobutílico	Tiourea		1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 6.82-7.75 (m, 11H)	DMSO-d ₆	
79	N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamida	Cloruro de 4-chlorobutílico	Tionicotinamida		1.59 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 4.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.85 (s a, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 8.33 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 9.16 (s a, 1H), 9.52 (s a, 1H)	DMSO-d ₆	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente	P. f.
80	N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroethyl)-2-(píridin-3-il)-1,3-tiazol-4-ilo)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de 4-clorobutinilo	Tionicotinamida		1.80 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.2-4.8 (m, 4H), 5.75 (s a, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.81 (m, 4H), 8.30 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 9.46 (m, 1H)	DMSO-d ₆	
81	N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-ciclopentil-1,3-tiazol-4-ilo)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilacetilo	Tiourea		1.40 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 7.83 (d, 2H)	DMSO-d ₆	
82	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-aminometil-1,3-tiazol-4-ilo)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	2-aminotioacetamida ^a		1.21 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.85 (c, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
83	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-ilo)fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Amida del ácido piperidinisovalenil-3-carbótilico		1.25 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.2-4.9 (m, 4H), 7.00 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.87 (d, 2H)	DMSO-d ₆	

2. Benzamidina ($R_5 = H$) (Ejemplos 52 a 56)

El compuesto (12) preparado de acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo Preparativo 1-6 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 2, obteniéndose los compuestos del título que se muestran en la Tabla 2.

- 5 La Tabla 2 muestra los compuestos del título, los reactivos y los datos de la RMN-¹H.

[Tabla 2]

52	4-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tioacetamida	1,57 (m a, 2H), 1,79 (m a, 4H), 2,68 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,81 (m, 4H)	DMSO-d ₆
53	4-5-[4-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tioisobutiramida	1,35 (d, 6H), 1,56 (m a, 2H), 1,78 (m a, 4H), 3,30 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (m, 4H)	DMSO-d ₆
54	4-5-[4-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioacetamida	1,57 (m a, 2H), 1,79 (m a, 4H), 2,68 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (m, 4H)	DMSO-d ₆
55	4-5-[4-(5-etil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tioisobutiramida	1,32 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,74 (d, 2H)	DMSO-d ₆
56	4-5-[4-(5-etil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tioacetamida	1,29 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,81 (m a, 4H), 2,95 (c, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,91 (m, 2H)	DMSO-d ₆

Ejemplos 84 a 117

- 10 El compuesto (16) preparado de acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo Preparativo 2-2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título que se muestran en la Tabla 3.

La Tabla 3 muestra los compuestos del título, los reactivos y los datos de la RMN-¹H.

[Tabla 3]

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tiamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
84	N-hidroxi-4-5-[4-(2-étilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tioura	Yodoetano	1.17 (t, 3H), 1.55 (m s, 2H), 1.77 (m s, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.90 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 7.71 (d, 2H)	DMSO-d ₆
85	N-hidroxi-4-5-[4-(2-éstanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tioura	Cloruro de éstanosulfonilo	1.20 (t, 3H), 1.55 (m s, 2H), 1.77 (m s, 4H), 3.02 (c, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.77 (m s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.47 (s a, 1H), 12.86 (s, 1H)	DMSO-d ₆
86	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-metileamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioura	Yodometano	1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.77 (d, 3H), 3.99 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
87	N-hidroxi-4-5-[4-(2-étilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioura	Yodoetano	1.12 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.18 (p, 2H), 3.98 (t, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.94 (m, 7.27 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
88	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioura	Bromuro de propilo	0.89 (t, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
89	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloropentilpropionilo	Tioura	Cloruro de nicotinilo	1.15 (m, 2H), 1.57 (m s, 6H), 1.77 (m s, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (m, 4H), 8.40 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.83 (s, 1H)	DMSO-d ₆
90	N-hidroxi-4-5-[4-(2-hidroxacetilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioura	Cloruro de acetoxiacetilo	1.56 (m s, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.42 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 4.10 (d, 2H), 5.47 (t, 1H), 5.73 (s a, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.55 (m, 4H), 9.45 (s, 1H), 11.87 (s, 1H)	DMSO-d ₆
91	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioura	Cloruro de isonicotinilo	1.57 (m s, 4H), 1.79 (m s, 4H), 2.48 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 5.73 (m s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.92 (d, 4H), 7.98 (dd, 2H), 8.78 (dd, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
92	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxy]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioura	Cloruro de nicotinilo	1.58 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.57 (m, 4H), 8.41 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.46 (s a, 1H), 12.80 (s a, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)						
Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioanida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
93	N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-5-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Cloruro de etanosulfonilo	0.94 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.88 (c, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)	DMSO-d ₆
94	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-metoxietil)amino-5-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	2-Cloroetil metil éter	1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 8.90 (d, 2H), 8.98 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
95	N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-5-étil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Cloruro de etanosulfonilo	1.13 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.59 (c, 2H), 2.99 (c, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H), 12.50 (s a, 1H)	DMSO-d ₆
96	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Yodometano	1.15 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.70 (c, 2H), 2.78 (d, 3H), 3.99 (m, 4H), 5.80 (s a, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.25 (c, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.48 (s, 1H)	DMSO-d ₆
97	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-étilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Yodometano	1.41 (m, 8H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (t, 4H), 2.69 (c, 2H), 3.19 (c, 2H), 3.99 (t, 4H), 5.69 (s, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.30 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
98	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0.89 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.55 (m a, 4H), 1.77 (m a, 4H), 2.68 (c, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
99	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-metoxacetilamino-1,3-diazol-4- il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Cloruro de metoxiacetilo	1.23 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m a, 4H), 2.84 (c, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.43 (s, 1H), 11.98 (s, 1H)	DMSO-d ₆
100	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Cloruro de isonicotinilo	1.28 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.79 (m a, 4H), 2.88 (c, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.79 (d, 2H), 9.45 (s, 1H), 12.92 (s, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente	p.f.
101	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-(3-pinidilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	Cloruro de nicotinilo	1.26 (t, 3H), 1.57 (m s, 2H), 1.79 (m s, 4H), 2.88 (c, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.71 (s a, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.56 (m, 5H), 8.40 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.82 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
102	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-(2-metoxietil)amino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	2-Cloroetil metil éter	1.14 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
103	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Yodometano	1.17 (d, 6H), 1.56 (m s, 2H), 1.77 (m s, 2H), 2.77 (d, 3H), 3.21 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
104	N-hidroxi-4-5-[4-(2-étilamino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Yodoctano	0.85 (m, 3H), 1.17 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 4.04 (m, 4H), 6.95 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.82 (m, 2H)	DMSO-d ₆	
105	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-étilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolilo	Tiourea	Yodometano	0.83 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.78 (d, 3H), 4.01 (m, 4H), 5.72 (s a, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
106	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-étilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolilo	Tiourea	Yodoctano	0.83 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.75 (s a, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.31 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.46 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
107	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-étilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocinamollo	Tiourea	Yodometano	1.55 (m, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.77 (d, 3H), 3.98 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 5.72 (s a, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
108	N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-étilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hidrocinamollo		Yodoctano	1.14 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.77 (m s, 4H), 3.18 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 6.94 (m, 4H), 7.17 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.84 (s, 1H)	DMSO-d ₆	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Clonuro de ácido	Tioanida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente	p.f.
109	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmethyl-2-metilamino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Yodometano	1.10 (m s, 2H), 1.49 (m s, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 2.88 (d, 2H), 2.78 (d, 3H), 3.99 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
110	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmethyl-2-ethylamino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Yodometano	1.13 (m, 5H), 1.49 (m, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 2.86 (d, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.29 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
111	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmethyl-2-propilamino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0.88 (t, 3H), 1.10 (m s, 2H), 1.55 (m s, 8H), 1.77 (m s, 8H), 1.97 (m, 1H), 2.65 (d, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
112	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmethyl-2-pindilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Cloruro de isonicotinolilo	1.55 (m, 2H), 1.48 (m s, 8H), 1.77 (m s, 8H), 2.10 (m, 1H), 2.86 (d, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.79 (d, 2H), 9.48 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
113	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de ciclopentilacetilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0.89 (t, 3H), 1.55-1.62 (m, 8H), 1.77-1.80 (m, 8H), 3.31-3.37 (m, 3H), 4.00-4.02 (m, 4H), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.80 (m, 4H)	DMSO-d ₆	
114	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1-3-diazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de isovalerilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	0.82 (d, 6H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 6.94-7.83 (m, 12H)	DMSO-d ₆	
115	N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-metilamino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de 4-clorobutirilo	Tiourea	Yodometano	1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 5.73 (m, 2H), 6.93 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 9.46 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
116	N-hidroxi-4-5-[4-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxyl]pentoxibenzamidina	Clonuro de propilo	Tiourea	Yodometano	1.57 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 4H), 2.86 (d, 3H), 3.98-4.01 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.88-6.93 (m, 5H), 7.59 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 9.46 (s, 1H)	DMSO-d ₆	

(continuación)						
Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
117	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-[(1-pirimidin-3-imetil)amino-1-3-tiazol-4-ili]fenoxo]pentoxibenzamidina	Cloruro de butinilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1.24 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 2.87 (c, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.02 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 6.94 (dd, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplos 118 a 163

El compuesto (18) preparado de acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo Preparativo 3 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título que se muestran en la Tabla 4.

- 5 La Tabla 4 muestra los compuestos del título, los reactivos y los datos de la RMN-¹H.

[Tabla 4]

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioura	Halluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
118	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etanosulfonilmethylamino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiourea	Cloruro de etanosulfonilo	1,20 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,50 (m, 5H), 4,01 (m, 4H), 6,96 (m, 4H), 2H), 7,81 (m, 3H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
119	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-metil-2-morfolinooetil)amino-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de acetilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1,58 (m, 2H), 1,78 (m s, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,91 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
120	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-hidroxietil)metilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Bromoetanol	1,58 (m, 2H), 1,78 (m s, 4H), 2,31 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,44 (t, 1H), 3,59 (c, 2H), 4,00 (t, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
121	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-(2-hidroxietil)amino-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Bromoetanol	1,14 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,78 (m s, 4H), 2,31 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 4,82 (t, 1H), 5,73 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
122	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis-(2-metoxietil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	2-Cloroetil metil éter	1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,26 (s, 6H), 3,55 (s, 8H), 4,03 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
123	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(metil)-(2-morfolinooetil)amino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1,58 (m, 2H), 1,77 (m s, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,51 (m s, 4H), 3,99 (t, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
124	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etil-1-(2-morfolinooetil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1,15 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,77 (m s, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,42 (m a, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 5,71 (s a, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre	Cloruro de Tiourea			RMN	Disolvente p.f.
		érido	Haluro de etílico	(continuación)		
125	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bencilmethylamino)-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Bromuro de bencilo	1.57 (m, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
126	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(methylpirimidin-3-imethylamino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1.58 (m s, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
127	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(benciletilamino)-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Bromuro de benciltourea	1.12 (t, 3H), 1.58 (m s, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
128	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis-(2-hidroxietil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Bromoetanol	1.57 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.0~4.5 (s s, 2H), 3.67 (s, 8H), 4.05 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
129	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-((2-hidroxietil)amino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromoetanol	1.17 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.72 (c, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 4.79 (t, 1H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
130	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(etyl)-(2-hidroxietil)amino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromoetanol	1.15 (m, 8H), 1.58 (m s, 2H), 1.76 (m s, 4H), 2.71 (c, 2H), 3.43 (m, 4H), 4.00 (t, 4H), 4.81 (t, 1H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
131	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(metil-(2-morfolinooetyl)amino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1.17 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.41 (m s, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.72 (c, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.53 (m s, 8H), 3.99 (t, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
132	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(etyl)-(2-morfolinooetyl)amino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1.15 (m, 8H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.42 (m s, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.70 (c, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.53 (m s, 4H), 4.00 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p. f.
133	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bencilmethylamino)-5-ethyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromuro de bencilo	1.17 (t, 3H), 1.57 (m s, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.74 (c, 2H), 2.98 (s, 2H), 3H), 3.89 (m, 4H), 4.84 (s, 5.71 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
134	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-(métiletilamino)-3-ilmethyl)amino]-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1.18 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.74 (c, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.89 (t, 4H), 4.69 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
135	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(benciletilamino)-5-ethyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromuro de bencilicuoreo	1.15 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.78 (m s, 4H), 2.73 (c, 2H), 3.91 (c, 2H), 3.89 (t, 4H), 9.63 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
136	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ethyl-2-(ethylpiridin-3-ilmethyl)amino)-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1.15 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.73 (c, 2H), 3.98 (c, 2H), 3.89 (t, 4H), 4.68 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
137	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis(piridin-3-ilmethyl)amino)-5-ethyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1.15 (t, 3H), 1.56 (m s, 2H), 1.79 (m s, 4H), 2.73 (c, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.91 (s, 4H), 6.95 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.26 (m, 2H), 8.73 (m, 2H), 8.79 (s, 2H)	DMSO-d ₆
138	N-hidroxi-4-5-[4-(2-dipropilamino-5-ethyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0.86 (t, 8H), 1.17 (t, 3H), 1.59 (m s, 6H), 1.77 (m s, 4H), 2.71 (c, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.99 (m, 2.71 (c, 2H), 3.30 (m, 6H), 3.89 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
139	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)-5-ethyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromoetanol	1.17 (t, 3H), 1.57 (m s, 2H), 1.77 (m s, 4H), 2.71 (c, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.99 (m, 4H), 4.87 (t, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
140	N-hidroxi-4-5-[4-(2-((2-hidroxietil)methylamino)-5-isopropyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Bromoetanol	1.26 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 3.33 (m, 5H), 3.47 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.90-7.00 (b, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamina	Haluro de alquiló	RMN	Disolvente p. f.
141	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(metil(piridin-3-il)metil)amino)-1,3-tiazol-4-ii]fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1,20 (d, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,90 (b, 4H), 7,40 (b, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,47~8,56 (b, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
142	N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etanosulfonil)metilamino)-6-isopropil-1,3-tiazol-4-ii]fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Cloruro de etanosulfonilo	1,24 (m, 9H), 1,56 (m a, 2H), 1,79 (m a, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 8,00 (m, 4H), 5,74 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
143	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-((2-hidroxietilo)metilamino)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolio	Tiourea	Bromoetanol	0,84 (t, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 3,303 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1E)	DMSO-d ₆
144	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(metil(2-morfolinoo)ilamino)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolio	Tiourea	Cloroetilmorfolina	0,83 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,77 (m a, 4H), 2,42 (m a, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,52 (m a, 6H), 4,00 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,92 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
145	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(metil(piridin-3-il)metil)amino)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolio	Tiourea	3-bromometilpiridina	0,82 (t, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,52 (m a, 4H), 1,76 (m a, 4H), 2,70 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,48 (s, 1H)	DMSO-d ₆
146	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanolio	Tiourea	Bromuro de propilo	0,84 (m, 9H), 1,30 (m, 2H), 1,57 (m, 8H), 1,77 (m a, 4H), 2,68 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,43 (s, 1H)	DMSO-d ₆
147	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(metil(piridin-3-il)metil)amino)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	3-bromometilpiridina	1,10 (m, 2H), 1,51 (m, 6H), 1,76 (m a, 6H), 1,99 (m, 1H), 2,71 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,99 (t, 4H), 4,68 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
148	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(metil(2-morfolinoo)ilamino)-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1,11 (m a, 2H), 1,52-1,58 (m a, 6H), 1,77 (m a, 6H), 2,0 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 6H), 4,00 (m, 9H), 5,81 (s, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,50 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN		Disolvente p. f.
					(continuación)		
149	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0.85 (m, 6H), 1.08 (m, 2H), 1.48-1.77 (m a, 16H), 1.98 (m, 1H), 2.67 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.80 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
150	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-diethylamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanoilo	Tiourea	Yodocetano	0.84 (m, 3H), 1.14 (t, 6H), 1.30 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.92 (dd, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.49 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
151	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-ethylmetilamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanoilo	Tiourea	Yodocetano	0.85 (t, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.93 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
152	N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dimethylamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de hexanoilo	Tiourea	Yodometano	0.81 (t, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 3.97 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.91 (dd, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.50 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
153	N-hidroxi-4-[5-(4-5-ciclopentil-2-[metil-(2-morfolinooctil)amino]-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentiletilo	Tiourea	Clorotilmorfolina	1.58-1.59 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 6H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.50-2.51 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 6H), 4.02 (m, 4H), 5.76 (s, 2H), 4H), 5.79 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.47 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
154	N-hidroxi-4-[5-(4-5-isobutil-2-[metil-(2-morfolinooctil)amino]-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isocaproilo	Tiourea	Clorotilmorfolina	0.88 (d, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.80-1.82 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.54 (m, 6H), 4.02 (m, 4H), 5.76 (s, 2H), 6.94-6.97 (m, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.48 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
155	N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-clorooctil)-2-dimethylamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de 4-clorobutirilo	Tiourea	Yodometano	1.58-1.66 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 4H), 3.14 (s, 6H), 3.15 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.02 (m, 4H), 5.72 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.45 (s, 1H)	DMSO-d ₆	
156	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-diethylamino-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentiletilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0.88-0.88 (m, 6H), 1.58-1.81 (m, 10H), 1.78 (m, 8H), 3.32-3.39 (m, 5H), 4.2-4.5 (m, 4H), 6.95-7.18 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.83 (d, 2H)	DMSO-d ₆	

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tiobamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p. f.
157	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Bromuro de propilo	0,84-0,88 (m, 8H), 1,24 (d, 8H), 1,57-1,63 (m, 8H), 1,77-1,79 (m, 4H), 3,28-3,38 (m, 5H), 3,97-4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,89-6,95 (m, 4H), 7,41-4,59 (m, 4H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
158	N-hidroxi-4-5-[4-(5-étil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tiourea	Bromuro de étilo	1,15 (t, 3H), 1,23 (t, 8H), 1,58 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 4H), 7,13-7,16 (m, 4H), 7,93 (d, 2H), 7,69 (d, 2H)	DMSO-d ₆
159	N-hidroxi-4-[5-(4-5-isopropil-2-[metil-2-metilinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Cloroetilmorfolina	1,22 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,83 (m, 8H), 2,55 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,98 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,90 (m, 4H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
160	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Yodoetano	1,12-1,18 (m, 8H), 1,58 (m, 8H), 1,78 (m, 8H), 1,98-2,00 (m, 2,68 (d, 2H), 3,38-3,40 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 6,91-6,95 (d-d, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,53 (s, 1H)	DMSO-d ₆
161	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Yodometano	1,20 (d, 8H), 1,56 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,98 (s, 8H), 3,34 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 4H), 5,77 (s, 2H), 6,90-6,98 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,47 (s, 1H)	DMSO-d ₆
162	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Yodoetano	1,14 (m, 8H), 1,20 (d, 8H), 1,56 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 5,89 (s, 2H), 6,91-7,59 (m, 8H), 9,51 (s, 1H)	DMSO-d ₆
163	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	Yodometano	0,10-0,18 (m, 2H), 1,44-1,57 (m, 8H), 1,70-1,79 (m, 8H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,69 (d, 2H), 2,98 (s, 6H), 3,97-4,02 (m, 4H), 5,77 (s, 2H), 6,90-6,94 (dd, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,48 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplos 164 a 176

El compuesto (20) preparado de acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo Preparativo 4 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título que se muestran en la Tabla 5.

- 5 La Tabla 5 muestra los compuestos del título, los reactivos y los datos de la RMN-¹H.

[Tabla 5]

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioureia	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
164	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioureia	1,5-Dibromopentano	1,56 (m, 2H), 1,63 (m s, 6H), 1,78 (m s, 4H), 3,60 (m s, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,66 (d, 2H)	DMSD-d ₆ + TFA-d ₅
165	N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de propionilo	Tioureia	Bis dibromo éster	1,56 (m, 2H), 1,78 (m s, 4H), 2,21 (s, 3H), 3,60 (m s, 4H), 3,74 (m s, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (d, 2H)	DMSD-d ₆ + TFA-d ₅
166	N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de butirilo	Tioureia	1,5-Dibromopentano	1,09 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,81 (m s, 6H), 1,77 (m s, 4H), 2,56 (c, 2H), 3,58 (m s, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,64 (d, 2H)	DMSD-d ₆ + TFA-d ₅
167	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tioureia	1,5-Dibromopentano	1,01 (m s, 2H), 1,43 (m s, 4H), 1,58 (m s, 2H), 1,83 (m s, 8H), 1,78 (m s, 4H), 1,94 (m, 1H), 2,58 (d, 2H), 3,61 (m s, 4H), 4,05 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,66 (d, 2H)	DMSD-d ₆ + TFA-d ₅
168	N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tioureia	Bis dibromo éster	1,02 (m s, 2H), 1,43 (m s, 4H), 1,58 (m s, 2H), 1,86 (m s, 2H), 1,78 (m s, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,58 (d, 2H), 3,61 (m s, 4H), 3,74 (m s, 4H), 4,05 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,65 (d, 2H)	DMSD-d ₆ + TFA-d ₅
169	N-hidroxi-4-[5-[4-(5-isopropil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tioureia	Bis dibromo éster	1,22 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 3,26 (m, s a, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 5,71 (s a, 2H), 8,95 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
170	N-hidroxi-4-[5-4-[5-ciclopentilmetil-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi]benzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tioureia	Mecloretamina	1,11 (m s, 2H), 1,52-1,58 (m s, 6H), 1,77 (m s, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 5,81 (s a, 2H), 8,93 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,50 (s s, 1H)	DMSO-d ₆
171	N-hidroxi-4-[5-[4-(5-vinil-2-morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de 4-clorobutirilo	Tioureia	Bis dibromo éster	1,55 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 3,17 (d, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 5,74 (s, 2H), 6,92 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)					
Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN
172	N-hidroxi-4-[5-[4-(5-ciclopentil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de ciclopentiletílico	Tiourea	Bis dibromo etil eter	1,58-1,60 (m, 7H), 1,74-1,81 (m, 7H), 2,51 (m, 4H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 4H), 4,00-4,02 (m, 4H), 5,77 (s, DMSO-d ₆ 1H), 6,92-8,98 (m, 4H), 7,92 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,48 (s, DMSO-d ₆ 1H)
173	N-hidroxi-4-[5-[4-(5-isobutil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de isocaproilo	Tiourea	Bis dibromo etil eter	0,88 (d, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 3,35 (m, 8H), 3,70 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,77 (s, 2H), 6,94 (s, DMSO-d ₆ 1H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 9,48 (s, 1H)
174	N-hidroxi-4-[5-[4-[5-etyl-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de butílico	Tiourea	Mecloretamina	1,19 (t, 3H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 3,38 (m, 6H), 4,01 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,93-8,98 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 9,46 (s, 1H)
175	N-hidroxi-4-[5-[4-(2-morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de propionilo	Tiourea	Bis dibromo etil eter	1,58 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 3,92 (m, 8H), 3,98 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 8,35 (s, 1H)
176	N-hidroxi-4-[5-[4-[5-isopropil-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi]pentoxi]benzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tiourea	Mecloretamina	1,23 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 3,33 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,93-8,97 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)

Ejemplos 177 a 213

El compuesto (12) preparado de acuerdo con el mismo procedimiento que el del Ejemplo Preparativo 1-6 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose los compuestos del título que se muestran en la Tabla 6.

- 5 La Tabla 6 muestra los compuestos del título, los reactivos y los datos de la RMN-¹H.

[Tabla 6]

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
177	N-hidroxi-4-[5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentilamino]benzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tioacetamida	-	1,23 (d, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 9,19 (s, 1H)	DMSO-d ₆
178	N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi)etoxi]etoxibenzamidina	"	"	-	1,25 (d, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 4,14 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 7,40 (m, 4H)	CDCl ₃
179	N-hidroxi-4-[3-hidroxi-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3- tiazol-4-il)fenoxi]3-metilpentiloxi]benzamidina	"	"	-	1,26, (d, 6H), 1,32 (s, 3H), 2,06 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 5,01 (s a, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,50 (d, 2H)	CDCl ₃
180	N-hidroxi-4-(2-[2-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]-1-metiletilamino)etoxi)benzamidina	"	"	-	1,10 (d, 3H), 1,23 (d, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
181	N-hidroxi-4-3-[4-(3-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi)propil)piperazin-1-il]propoxibenzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 1,85 (m, 4H), 2,40 (m a, 12H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 9,51 (s, 1H)	DMSO-d ₆
182	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentanolaminobenzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 1,77 (s a, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 4,02 (s a, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,58-7,80 (m, 4H), 9,51 (s, 1H), 10,00 (s, 1H)	DMSO-d ₆
183	N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4- il)fenoxi]pentilmethylaminobenzamidina	"	"	-	1,22 (d, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,95 (m, 4H), 9,23 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	RMN		Disolvente p.f.
				Haluro de alquilo	Haluro de alquilo	
184	N-hidroxi-4-(4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]-2-butenoiloxibenzenamidina	Cloruro de isovalerilo	Tioacetamida	-	1,23 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 4,63 (s a, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,08 (s a, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
185	N-hidroxi-4-[4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoximetil]benzoxi]benzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,46 (m, 6H), 7,73 (d, 2H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
186	N-hidroxi-4-(2-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]etilamino)benzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 2,59 (s, 3H), 3,01 (s a, 4H), 3,33 (m, 1H), 4,09 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
187	N-hidroxi-2-fluoro-4-[5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentiloxy]benzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 5,70 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 9,51 (s, 1H)	DMSO-d ₆
188	2,N-dihidroxi-4-[5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentiloxy]benzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 6,25 (s, 2H), 6,36 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 9,81 (s, 1H), 12,40 (s, 1H)	DMSO-d ₆
189	N-hidroxi-4-[5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentiloxy]-3-metoxibenzenamidina	"	"	-	1,24 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,77 (s, 4,02 (m, 4H), 5,77 (s, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 9,48 (s, 1H)	DMSO-d ₆
190	N-hidroxi-2-ciclohexilamino-4-[5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentiloxy]benzamidina	"	"	-	1,23 (m, 12H), 1,54 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,99 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 6,09 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 9,48 (s, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)

Ejemplo	Nombre	(continuación)				Disolvente p.f.
		Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	
191	N-hidroxi-4-{5-[3-fluoro-4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentiloxi}benzamidina	"	"	-	1,17 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (s, a, 4H), 2,98 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,44 (s, 1H)	DMSO-d ₆
192	N-hidroxi-2-fluoro-4-[5-[3-fluoro-4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentiloxi]benzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tioacetamida	-	1,17 (d, 6H), 1,57 (s a, 2H), 1,79 (s a, 4H), 2,98 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 6,82-6,89 (m, 4H), 7,27-7,40 (m, 2H), 9,52 (s, 1H)	DMSO-d ₆
193	N-hidroxi-4-{3-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]propoxi}benzamidina	"	"	-	1,24 (d, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
194	N-hidroxi-4-{4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]butoxi}benzamidina	"	"	-	1,26 (d, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,45 (s, 1H)	DMSO-d ₆
195	N-hidroxi-3-{5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]pentilamino}benzamidina	"	"	-	1,24 (d, 6H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,77-1,79 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,2-3,4 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 3H), 3,99-4,03 (m, 2H), 6,57-6,98 (m, 4H), 7,00 (d, 2H), 7,44 (d, 2H)	
196	N-hidroxi-4-{4-[4-(2-ciclohexil-5-etyl-1,3-tiazol-4-yl)fenoxi]butoxi}benzamidina	Cloruro de butirilo	Amida del ácido ciclohexanocarboxiloico	-	1,22 (t, 3H), 1,39-1,44 (m, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 4,18 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H)	DMSO-d ₆
197	N-hidroxi-4-[5-(4-ethyl-2-[2-hidroxietil]metilamino)-1,3-tiazol-4-yl]propoxi]benzamidina	"	Tiourea	Bromoetanol	1,17 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,39-3,79 (m, 4H), 4,16-4,20 (m, 4H), 5,72 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,40- 7,84 (m, 4H), 9,47 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	Disolvente p.f.
(continuación)						
198	N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[2-hidroxietil]metilamino)-1,3-tiazol-4-(fenoxy)butoxi]benzamidina	"	"	-	1,15 (t, 3H), 1,90 (m, 4H), 2,64 (c, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,40-3,80 (m, 4H), 4,10-4,15 (m, 4H), 7,9-7,15 (m, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,73 (d, 2H)	DMSO-d ₆
199	N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-(fenoxy)propoxi]bencoximido]benzamidina	"	Tiourea	3-bromometilpiridina	1,86 (t, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,11-4,25 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,06 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,94 (s, 1H)	DMSO-d ₆
200	N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-(fenoxy)butoxi]bencoximido]benzamidina	"	"	-	1,19 (t, 3H), 1,79-1,89 (m, 4H), 2,72-2,74 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 4,7-4,15 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,95 (s, 1H)	DMSO-d ₆
201	N-hidroxi-4-[4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-ili)fenoximetyl]bencoximido]benzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tioisobutiliamida	-	1,14 (m, 2H), 1,32 (d, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,85 (d, 2H), 3,38 (m, 1H), 5,14 (s, 4H), 5,73 (s, 2H), 7,01 (d, 7,08 (d, 2H), 7,48 (s, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 9,48 (s, 1H)	DMSO-d ₆
202	N-hidroxi-4-[4-[4-(5-butil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-ili)fenoximetyl]bencoximido]benzamidina	Cloruro de hexanolio	Tioisobutiliamida	-	0,85 (t, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,35 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 5,15 (s, 4H), 5,74 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,48 (s, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 9,49 (s, 1H)	
203	N-hidroxi-4-[4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-amino-1,3-tiazol-4-ili)fenoximetyl]bencoximido]benzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Tiourea	-	1,07-1,09 (m, 2H), 1,47-1,50 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,62 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,68 (d, 2H)	DMSO-d ₆

Ejemplo	Nombre	(continuación)				Disolvente p.f.
		Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de alquilo	RMN	
204	N-hidroxi-4-[4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoximetyl]benciloxy]-2-fluorobenzamidina	"	"	-	1,05 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,63 (d, 2H), 5,15-5,26 (d, 4H), 7,5-7,24 (m, 3H), 7,41-7,62 (m, 8H)	DMSO-d ₆
205	N-hidroxi-4-[4-[4-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoximetyl]benciloxy]-2-fluorobenzamidina	Cloruro de acetilo	"	Yodometano	2,86 (s, 3H), 5,16 (m, 4H), 6,00 (s, a, 2H), 7,02 (m, 4H), 7,48 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 9,57 (s, a, 1H)	DMSO-d ₆
206	N-hidroxi-4-[6-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoximetyl]piridin-2-ilmetoxi]benzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tioacetamida	-	1,26 (d, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 5,25 (m, 4H), 5,75 (s, a, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,99 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 9,49 (s, a, 1H)	DMSO-d ₆
207	N-hidroxi-2-fluoro-4-[5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]butoxi]benzamidina	"	"	-	1,25 (d, 6H), 1,89 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,46 (m, 3H)	DMSO-d ₆
208	N-hidroxi-2-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoximetyl]benciloxy]-2-fluorobenzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 5,28 (s, 4H), 5,80 (s, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 9,57 (s, 1H)	DMSO-d ₆
209	N-hidroxi-4-[3-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoximetyl]benciloxy]-2-fluorobenzamidina	"	"	-	1,23 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,42-7,46 (m, 5H), 7,55-7,61 (m, 3H), 9,46 (s, 1H)	DMSO-d ₆
210	N-hidroxi-4-[4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoximetyl]benciloxy]-2-fluorobenzamidina	Cloruro de ciclopentilpropionilo	Anida del ácido ciclohexanocarbótilico	-	1,10 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,46 (a, 9H), 1,77 (a, 4H), 2,02 (m, 3H), 2,83 (d, 2H), 2,90 (m, 1H), 5,16 (m, 4H), 5,81 (s, a, 2H), 7,02 (m, 4H), 7,48 (m, 4H), 7,76 (m, 4H), 9,57 (s, a, 1H)	DMSO-d ₆

(continuación)					
Ejemplo	Nombre	Cloruro de ácido	Tioamida	Haluro de RMN alquilo	Disolvente p. f.
211	N-hidroxi-4-[6-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]hexiloxi]benzamidina	Cloruro de isovalerilo	Tioacetamida	1,24 (d, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,99-4,02 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 9,49 (s, 1H)	DMSO-d ₆
212	N-hidroxi-4-[5-[2-ethyl-5-hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-ii)fenoxi]pentiloxi]benzamidina	Cloruro de butirilo	"	1,13 (t, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,97-4,10 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,69-7,86 (m, 4H), 8,81 (s, 1H), 9,26 (s, 1H)	DMSO-d ₆
213	N-hidroxi-4-[5-[2-ethyl-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-ii)-5-propoxifenoxy]pentiloxi]benzamidina	Cloruro de butirilo	Tioacetamida	1,03 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 4,1-4,8 (m, 6H), 5,73 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,59-7,93 (m, 4H), 9,47 (s, 1H)	DMSO-d ₆

Ejemplo Experimental 1: Efectos inhibidores sobre la diferenciación osteoclástica

El efecto de los derivados de benzamidina de la presente invención sobre el proceso de proliferación y diferenciación osteoclástica se evaluó a través de un cocultivo con osteoblastos.

1-1. Preparación de las células**5 a) Preparación de las células de la médula ósea**

Se ectomizaron asépticamente las tibias y fémures de ratones ddY macho de 6~8 semanas para recoger células de la médula ósea mediante el uso de una jeringa (21G, Korea Green Cross).

10 Las células de la médula ósea se suspendieron en 5 ml de medio α -MEM (Gibco BRL Co.) que contenía bicarbonato de sodio (2,0 g/l), estreptomicina (100 mg/l) y penicilina (100.000 unidades/ml). Las células recogidas se centrifugaron a 600 \times g durante 5 minutos para recoger toda la cantidad. Para retirar los eritrocitos de dentro de las células de la médula ósea se añadieron 3 ml de Tris HCl (NH₄Cl al 0,83%, pH 7,5) y se mezcló bien. Despues de centrifugar las células anteriores, se contó el número de células de la médula ósea y después, las células de la médula ósea se utilizaron inmediatamente para el sistema de cocultivo con osteoblastos.

b) Preparación de los osteoblastos

15 Se ectomizaron asépticamente bóvedas craneales de ratones ICR neonatos de 1~2 días, se lavaron con solución PBS y se incubaron con una mezcla de solución de enzimas (colagenasa al 0,2% y dispasa al 0,1%) a 37°C en agitador suave. Este procedimiento se retiró secuencialmente (10, 10, 10, 20, 20 y 20 minutos) y después se recolectaron las células de las bóvedas craneales que tenían las características de los osteoblastos liberados en su mayoría de los grupos de digestión III-VI y se lavaron con el medio (α -MEM libre de suero). Las células lavadas se 20 cultivaron en medio α -MEM que contenía FBS al 10% durante 2~3 días. Despues del subcultivo, estas células se usaron para este experimento y se diluyeron para alcanzar la concentración de 1×10^6 células/ml para el almacenamiento a -70°C.

1-2. Medición de la diferenciación osteoclástica**a) Preparación de la muestra de ensayo**

25 Los derivados de benzamidina de la presente invención se disolvieron en un agua destilada estéril o etanol para preparar las concentraciones deseadas después de la dilución. Se determinó el volumen final de la muestra de ensayo añadido al medio en la proporción de 1:1000.

b) Reacción con muestras de ensayo a través del sistema de cocultivo

30 Las células de la médula ósea preparadas anteriormente y los osteoblastos de las bóvedas craneales se cocultivaron durante la diferenciación osteoclástica. Tanto las células de la médula ósea (25.000 células/cm²) como los osteoblastos (10.000 células/cm²) se sembraron en una placa de 96 pocillos en un medio α -MEM que contenía FBS con la muestra de ensayo y después se cultivaron con materiales de ensayo durante 7 días. También se añadieron continuamente factores de diferenciación al medio, tales como dexametasona (10^{-7} M) y vitamina D₃ (10^{-8} M), desde el primer día de cultivo. El medio se cambió por medio fresco que contenía una mezcla de las muestras 35 de ensayo y los factores de diferenciación cada 2~3 días.

c) Evaluación de la diferenciación osteoclástica**1) Preparación de la solución de tinción de fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP)**

Se utilizó la TRAP como un marcador para medir los osteoclastos considerando sus características que muestran una reacción positiva a la solución de tinción de TRAP. La solución de tinción de TRAP se preparó de manera que 40 5 mg de fosfato de naftol AS-MS (Sigma N-4875), un sustrato y 25 mg de agente colorante (sal de violeta rojo rápido LB) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (aproximadamente 0,5 ml), se añadió solución tampón de NaHCO₃ 0,1 N (50 ml) que contenía ácido tartárico 50 mM y la mezcla de reacción se almacenó en el refrigerador antes de su uso.

2) Procedimiento de tinción

45 Despues de cultivar las células durante 7 días, se retiró el medio de los pocillos, las células se lavaron una vez con solución de PBS y se fijaron a PBS que contenía formalina al 10% durante 2~5 minutos. Las células se fijaron de nuevo en una solución mixta de etanol y acetona (1/1) durante aproximadamente 1 minuto y se secaron. Las células se trataron adicionalmente con solución de tinción de TRAP solución durante 15 minutos y se lavaron con PBS. Los resultados experimentales se midieron mediante el recuento del número de osteoclastos con 3 o más núcleos que muestran reacción positiva a la TRAP en un examen microscópico. Cada una de los ensayos se confirmó más de 50 tres veces para obtener datos más fiables.

Como se muestra en la tabla 7 a continuación, el efecto inhibidor de cada grupo experimental en la diferenciación de

los osteoclastos frente a los controles se expresó mediante el valor del porcentaje de inhibición.

[Tabla 7]

Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis	Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis
Ejemplo 1	87,0	Ejemplo 32	59,4
Ejemplo 2	78,4	Ejemplo 33	49,5
Ejemplo 3	41,4	Ejemplo 34	28,7
Ejemplo 4	81,1	Ejemplo 35	69,8
Ejemplo 5	87,5	Ejemplo 36	46,4
Ejemplo 6	-	Ejemplo 37	52,9
Ejemplo 7	94,5	Ejemplo 38	56,8
Ejemplo 8	88,3	Ejemplo 39	37,5
Ejemplo 9	100	Ejemplo 40	60,1
Ejemplo 10	1,8	Ejemplo 41	64,0
Ejemplo 11	53,2	Ejemplo 42	90,9
Ejemplo 12	-	Ejemplo 43	98,6
Ejemplo 13	73,5	Ejemplo 44	96,6
Ejemplo 14	89,2	Ejemplo 45	97,7
Ejemplo 15	68,3	Ejemplo 46	96,9
Ejemplo 16	64,3	Ejemplo 47	90,0
Ejemplo 17	59,1	Ejemplo 48	72,1
Ejemplo 18	24,8	Ejemplo 49	77,1
Ejemplo 19	42,6	Ejemplo 50	79,8
Ejemplo 20	35,6	Ejemplo 51	74,8
Ejemplo 21	-	Ejemplo 52	0
Ejemplo 22	92,6	Ejemplo 53	0
Ejemplo 23	47,7	Ejemplo 54	94,2
Ejemplo 24	57,8	Ejemplo 55	67,8
Ejemplo 25	26,5	Ejemplo 56	58,7
Ejemplo 26	42,9	Ejemplo 57	60,4
Ejemplo 27	56,5	Ejemplo 58	-
Ejemplo 28	29,6	Ejemplo 59	-
Ejemplo 29	96,3	Ejemplo 60	28,2
Ejemplo 30	47,7	Ejemplo 61	0

(continuación)

Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis	Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis
	1 µm		1 µm
Ejemplo 31	35,6	Ejemplo 62	19,1
Ejemplo 63	56,5	Ejemplo 101	43,7
Ejemplo 64	43,7	Ejemplo 102	96,4
Ejemplo 65	46,0	Ejemplo 103	25,4
Ejemplo 66	38,5	Ejemplo 104	40,0
Ejemplo 67	81,4	Ejemplo 105	61,1
Ejemplo 68	83,0	Ejemplo 106	0
Ejemplo 69	99,6	Ejemplo 107	53,2
Ejemplo 70	32,7	Ejemplo 108	25,4
Ejemplo 71	-	Ejemplo 109	80,5
Ejemplo 72	67,9	Ejemplo 110	100
Ejemplo 73	54,2	Ejemplo 111	99,5
Ejemplo 74	92,6	Ejemplo 112	76,8
Ejemplo 75	40,2	Ejemplo 113	86,7
Ejemplo 76	99,0	Ejemplo 114	50,9
Ejemplo 77	83,3	Ejemplo 115	96,0
Ejemplo 78	97,5	Ejemplo 116	51,3
Ejemplo 79	96,4	Ejemplo 117	2,7
Ejemplo 80	96,4	Ejemplo 118	82,9
Ejemplo 81	29,5	Ejemplo 119	92,6
Ejemplo 82	8,9	Ejemplo 120	35,7
Ejemplo 83	23,8	Ejemplo 121	69,4
Ejemplo 84	100	Ejemplo 122	55,8
Ejemplo 85	5,3	Ejemplo 123	26,3
Ejemplo 86	52,9	Ejemplo 124	87,9
Ejemplo 87	58,1	Ejemplo 125	73,0
Ejemplo 88	15,9	Ejemplo 126	71,2
Ejemplo 89	81,2	Ejemplo 127	41,5
Ejemplo 90	61,9	Ejemplo 128	75,5
Ejemplo 91	92,9	Ejemplo 129	64,7
Ejemplo 92	49,0	Ejemplo 130	55,8
Ejemplo 93	63,7	Ejemplo 131	69,0

(continuación)

Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis	Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis
	1 µm		1 µm
Ejemplo 94	77,2	Ejemplo 132	-
Ejemplo 95	47,1	Ejemplo 133	76,6
Ejemplo 96	64,3	Ejemplo 134	63,7
Ejemplo 97	42,6	Ejemplo 135	48,6
Ejemplo 98	94,7	Ejemplo 136	49,2
Ejemplo 99	-	Ejemplo 137	62,7
Ejemplo 100	63,0	Ejemplo 138	91,0
Ejemplo 139	84,1	Ejemplo 163	88,1
Ejemplo 140	18,9	Ejemplo 164	67,4
Ejemplo 141	74,8	Ejemplo 165	66,9
Ejemplo 142	54,1	Ejemplo 166	81,2
Ejemplo 143	69,5	Ejemplo 167	99,0
Ejemplo 144	94,4	Ejemplo 168	87,0
Ejemplo 145	96,2	Ejemplo 169	83,3
Ejemplo 146	94,4	Ejemplo 170	93,9
Ejemplo 147	81,1	Ejemplo 171	96,2
Ejemplo 148	90,1	Ejemplo 172	87,8
Ejemplo 149	79,2	Ejemplo 173	9,0
Ejemplo 150	95,4	Ejemplo 174	-
Ejemplo 151	93,0	Ejemplo 175	61,9
Ejemplo 152	83,8	Ejemplo 176	-
Ejemplo 153	96,4	Ejemplo 177	96,1
Ejemplo 154	9,3	Ejemplo 178	36,8
Ejemplo 155	-	Ejemplo 179	100
Ejemplo 156	15,6	Ejemplo 180	32,6
Ejemplo 157	92,3	Ejemplo 181	54,1
Ejemplo 158	-	Ejemplo 182	81,1
Ejemplo 159	-	Ejemplo 183	65,6
Ejemplo 160	83,7	Ejemplo 184	74,5
Ejemplo 161	89,1	Ejemplo 185	89,4
Ejemplo 162	87,4	Ejemplo 186	71,0
Ejemplo 187	92,5	Ejemplo 202	85,6

(continuación)

Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis	Muestra	% de actividad inhibidora sobre la osteolastogénesis
	1 µm		1 µm
Ejemplo 188	82,6	Ejemplo 203	68,8
Ejemplo 189	38,7	Ejemplo 204	45,7
Ejemplo 190	27,3	Ejemplo 205	-
Ejemplo 191	8,8	Ejemplo 206	-
Ejemplo 192	70,5	Ejemplo 207	14,4
Ejemplo 193	54,1	Ejemplo 208	-
Ejemplo 194	19,8	Ejemplo 209	14,3
Ejemplo 195	42,3	Ejemplo 210	68,8
Ejemplo 196	82,0	Ejemplo 211	44,0
Ejemplo 197	-	Ejemplo 212	-
Ejemplo 198	36,9	Ejemplo 213	91,8
Ejemplo 199	82,9		
Ejemplo 200	38,7		
Ejemplo 201	85,6		

Como se muestra en la tabla 7, los resultados indican que los derivados de benzamidina inhibieron significativamente la diferenciación de los osteoclastos en una concentración baja.

5 Ejemplo Experimental 2: Efecto sobre la formación de hueso

Los osteoblastos, tratados en este experimento, se prepararon a partir de los osteoblastos como se han preparado anteriormente.

2-1: Experimento 1

10 El osteoblasto, aislado del tratamiento enzimático secuencial de bóvedas craneales de ratones ICR neonatos, se cultivó en medio α-MEM que contenía SFB al 10% durante 4~5 días. El osteoblasto también se cultivó durante 24 horas después de la siembra de las células en una placa de 12 pocillos (10^5 células/pocillo) y el medio se intercambió con el medio de diferenciación osteogénica que contenía β-glicerofosfato 10^{−3} mM y ácido ascórbico 50 µg/ml.

15 Las sustancias de ensayo a la concentración de 0,1 µM y 0,1 nM se añadieron al medio anterior para evaluar el efecto que promueve la formación de hueso. El medio de diferenciación que contiene las sustancias de ensayo se cambió cada 3 o 4 días durante 14 a 21 días hasta confirmar la mineralización de nódulos.

20 La célula se aclaró dos veces con agua destilada y se fijó mediante las soluciones de formalina al 10% durante 30 minutos. Se trató la placa con rojo de alizarina S y solución Von-Kossa para medir el calcio y el fosfato depositados en la matriz celular y la actividad de las sustancias de ensayo sobre la formación de hueso se analizó mediante la determinación del área teñida.

Además, con el fin de la estimación cuantitativa del rojo de alizarina S en la matriz de células, el rojo de alizarina S teñido se extrajo mediante el tratamiento con solución de fosfato de sodio 10^{−3} mM (pH 7,0), que contiene cloruro de cetilpiridinio al 10%, durante 15-30 minutos en el incubador con agitación y después se estimó la cantidad de calcio depositada mediante el cálculo de la absorbancia del rojo de alizarina S extraído a 564 nm.

2-2: Experimento 2

Se cargaron 1×10^5 de las células de las bóvedas craneales por pocillo de ratones ICR neonatos en una placa de 12 pocillos y se cultivaron durante 24 horas. El medio de diferenciación osteogénica que contiene β -gliceroftosfato 10 mM y ácido ascórbico 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se cambió en el estado de confluencia de la célula y se añadieron los compuestos para investigar sus actividades sobre los osteoblastos.

El medio de diferenciación que contiene las sustancias de ensayo se cambió cada 3 días y el periodo de cultivo se prolongó aproximadamente 15 días.

Se retiró de las células el medio que contiene los compuestos de ensayo al final del cultivo y después, las células se lavaron con agua destilada esterilizada, una vez o dos veces y se fijaron a solución de formalina al 10% durante aproximadamente 30-60 minutos. Estas placas fijadas se lavaron de nuevo una o dos veces y se tiñeron con rojo de arizarina S 40 mM durante 10 minutos después de secar las placas. Estas placas teñidas se aclaron 3-5 veces para eliminar los residuos de rojo de arizarina S. Para medir la cantidad de rojo de arizarina S depositado, se añadieron 570 μl de cloruro de cetilpiridinio al 10% (p/v) en las placas, se extrajeron y se tiñeron con rojo de arizarina S durante 15-30 minutos en la incubadora con agitación a 37°C. Por último, la cantidad de calcio se estimó mediante el cálculo de la absorbancia del rojo de arizarina S extraído a 564 nm.

Los resultados se enumeran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

Muestra	Actividad de la formación de hueso (%)		Muestra	Actividad de la formación de hueso (%)	
	0,1 μM	0,1 μM		0,1 μM	0,1 μM
Ejemplo 7	9,61	1,24	Ejemplo 110	9,37	9,76
Ejemplo 9	13,68	6,14	Ejemplo 119	10,23	9,62
Ejemplo 14	12,06	10,56	Ejemplo 124	12,9	6,44
Ejemplo 22	8,56	10,33	Ejemplo 129	11,54	11,18
Ejemplo 47	11,31	9,4	Ejemplo 138	6,32	8,81

Como se muestra en la Tabla 8, los derivados de benzamidina de la presente invención tienen excelentes actividades sobre los osteoblastos y por tanto estos compuestos son eficaces sobre el proceso de formación de hueso.

Ejemplos Experimentales 3: Efecto terapéutico en el modelo de ratona osteoporótica ovariectomizada de cada sustancia de ensayo

Los efectos terapéuticos de cada uno de los derivados de benzamidina se evaluaron en las ratonas ddY ovariectomizadas. Los derivados de benzamidina se dosificaron a partir de las 4 semanas después de la operación durante 4 semanas y se observaron los cambios en el volumen de hueso trabecular (VHT) del fémur a través de histomorfometría.

3-1. Animales y cría

Se utilizaron ratones ddY hembra (de 6 semanas de edad tras la recepción, SLC, Japón) después de la aclimatación durante 7 días. Se distribuyeron los animales 5 por jaula de policarbonato en un ambiente control de temperatura (20-25°C) y humedad (30-35%). El ciclo de luz:oscuridad era de 12 horas:12 horas y el alimento (Samyang, Corea) y el agua se suministran con acceso libre.

3-2. Administración de fármacos

Se utilizaron sales de derivados de benzamidina (ácido metanosulfónico o HCl) para las sustancias de ensayo de la presente invención. Las sustancias de ensayo se disuelven y/o suspenden en agua destilada inyectable y se administran en un volumen de dosificación de 10 ml/kg por sonda oral. Todas las sustancias de ensayo se dosifican a partir de las 4 semanas después de la operación durante 4 semanas a 50 mg/kg/día.

3-3. Ovariectomía

Para inducir la osteoporosis deficiente en estrógeno, se retiran los ovarios bilaterales y después se cierra mediante procedimientos de rutina. La operación se realizó con anestesia de clorhidrato de ketamina y clorhidrato de xilazina.

3-4. Histología

El fémur izquierdo de cada ratón se separó en el sacrificio y se fijó en formalina tamponada neutra (NBF) al 10%, a continuación, se descalcificó en solución de descalcificación (ácido fórmico al 24,4% e hidróxido de sodio al 0,5 N) durante 5 días (la solución de descalcificación mixta se cambió una vez al día durante 5 días). Despues de la descalcificación, los fémures se incluyeron en parafina, se seccionaron (3~4 μ m) y se tiñeron con tinción de hematoxilina-eosina.

3-5. Histomorfometría

El VHT se calculó mediante el análisis de imagen automatizado (analySIS Image Processing; SIS, Alemania) con magnificación de $\times 200$ del área uniforme de las regiones epifisarias de la tróclea (se excluyeron las regiones de placa de crecimiento) de las muestras de ensayo histológicas preparadas. El VHT se calculó como niveles porcentuales (%).

3-6. Cambios frente al control de vehículo

Los cambios del VHT comparados con el del control de vehículo se calculan como en la siguiente Ecuación 1 para ayudar a la comprensión de la eficacia de las sustancias de ensayo.

15 Ecuación 1

$$\text{Cambios porcentuales} = [(VHT \text{ de a} - VHT \text{ de b})/VHT \text{ de b}] \times 100$$

a: grupos con dosificación de las sustancia de ensayos

b: control de vehículo

Los resultados se enumeran en la Tabla 9.

20 [Tabla 9]

Muestra	Cambios en el VHT (% de cambios frente al control de vehículo)
Ejemplo 13	81,97
Ejemplo 21	75,49
Ejemplo 23	28,03
Ejemplo 43	154,8
Ejemplo 47	139,8
Ejemplo 111	69,26
Ejemplo 119	144,2
Ejemplo 124	72,82
Ejemplo 138	164,17
Ejemplo 145	91,68
Ejemplo 165	37,52
Ejemplo 167	55,2
Ejemplo 168	56,6
Ejemplo 169	186
Ejemplo 177	88,66
Ejemplo 184	146,66
Ejemplo 185	152,06
Ejemplo 187	117,19
Ejemplo 188	91,96
Ejemplo 152	71,48

Como se muestra en la tabla 9, los resultados experimentales indican que las sustancias de ensayo tienen efectos inhibidores sobre la disminución de los volúmenes óseos inducidos por la ovariectomía. Los VHT de los grupos con

dosificación de las sustancias de ensayo aumentaron de manera espectacular en comparación con el del control de vehículo.

Por tanto, se considera que las sustancias de ensayo han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la osteoporosis.

5 **Ejemplos Experimentales 4: Efecto promotor de la consolidación de las fracturas en modelo de rata con Fractura de costilla inducida**

Los compuestos de benzamidina se analizaron por su efecto terapéutico sobre la fractura de hueso en modelos de ratas sometidas a fractura de costilla. Los derivados de benzamidina se dosificaron a partir de los 2 días después de la operación durante 2 semanas y se observaron los cambios en el volumen y la histología del callo.

10 **4-1. Animales de experimentación y gestión de la cría**

Se utilizaron un total de 54 ratas SD (8 semanas de edad tras la recepción, Jung Ang Lab. Animal Co., Corea). Mientras se alojaban en una densidad de tres en una jaula de plástico, los animales de experimentación se mantuvieron en una sala de cría con la temperatura (20-25°C) y la humedad (30-35%) controladas. En los ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, a las ratas se les permitió tener libre acceso al alimento y al agua del grifo.

15 **4-2. Preparaciones y administración de la muestra**

Se disolvieron completamente 200 mg de compuestos de benzamidina (ácido metanosulfónico o clorhídrico) en 5 ml de agua destilada esterilizada. Los derivados de benzamidina de las soluciones se administraron oralmente en dosis de 200 mg por kg de peso corporal una vez al día durante 2 semanas a partir de los 2 días de la cirugía.

4-3. Inducción de la fractura de costilla

20 Las costillas 8^a y 9^a de cada animal se expusieron mediante una operación general con anestesia de ketamina HCl y xilazina HCl y las costillas expuestas se diseccionaron transversalmente utilizando unas tijeras quirúrgicas. Después de la fractura de las costillas, las heridas quirúrgicas se cerraron con sutura de la piel general.

4-4. Volumen del callo óseo

25 Las costillas 8^a y 9^a de cada animal se separaron en el sacrificio y después el eje largo y el eje corto del callo se calcularon como unidades de mm. El volumen del callo se calculó como en la siguiente Ecuación 2.

Ecuación 2

$$\text{Volumen del callo (mm}^3\text{)} = (a \times b^2)/2$$

a: diámetro largo del callo óseo
b: diámetro corto del callo óseo

30 Los resultados se enumeran en la Tabla 10.

[Tabla 10]

Muestra	Cambios en el volumen del callo (mm ³)
Control de vehículo	37,22 ± 8,23
Ejemplo 13	23,15 ± 7,85 *
Ejemplo 47	27,56 ± 6,94 **
Ejemplo 115	24,06 ± 9,64 *
Ejemplo 119	25,92 ± 10,35 **
Ejemplo 138	27,34 ± 5,46 *
*: p <0,01 comparado con el del control de vehículo	
**: p <0,05 comparado con el del control de vehículo	

Como se muestra en la tabla 10, los resultados experimentales indican que el volumen del callo de los grupos con dosificación de las sustancias de ensayo disminuyó significativamente (p<0,01 o p<0,05) en comparación con el del control de vehículo.

35

Por tanto, se considera que las sustancias de ensayo tienen efectos facilitadores sobre la desaparición del volumen del callo inducido por fractura de costilla.

4-5. Observación histopatológica

La octava costilla que incluye los sitios de fractura de cada rata se separó y se fijó en formalina tamponada neutra al 10% y después se descalcificó en solución de descalcificación (ácido fórmico al 24,4% e hidróxido de sodio 0,5 N) durante 5 días (la solución mixta de descalcificación se cambió una vez al día durante 5 días). Después de la descalcificación, la costilla se incluyó en parafina, se seccionó (3~4 µm) y se tiñó con hematoxilina-eosina o tricrómico de Masson para la observación del callo.

Se detectó el volumen osteoide (VO/callo) en las regiones del callo de las muestras de ensayo histológicas preparadas como niveles de % utilizando el análisis de imagen automatizado (AnalySIS Image Processing, SIS, Alemania) con microscopía.

Los resultados se enumeran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Muestra	Cambios en el volumen osteoide del callo (VO/callo, %)
Control de vehículo	35,88 ± 5,06
Ejemplo 13	43,19 ± 4,47 **
Ejemplo 47	45,69 ± 7,07
Ejemplo 115	41,94 ± 6,33
Ejemplo 119	50,18 ± 8,42 *
Ejemplo 138	53,83 ± 7,84 *

*: p<0,01 comparado con el del control de vehículo

**: p<0,05 comparado con el del control de vehículo

Como se muestra en la tabla 11, los resultados experimentales indican que el volumen osteoide del callo de los grupos con dosificación de sustancias de ensayo aumentó significativamente (p <0,01 o p <0,05) en comparación con el del control de vehículo.

Por tanto, se considera que las sustancias de ensayo tienen efectos favorables sobre la facilitación de la osificación en el callo inducido por fractura de costilla.

20 Ejemplo Experimental 5: Efecto terapéutico en modelo de ratón de asma inducido con ovoalbúmina

Los compuestos de benzamidina se analizaron por su efecto terapéutico sobre la inflamación alérgica en modelos de ratón de asma inducida por ovoalbúmina. Comenzando el día de la inmunización, los compuestos de benzamidina se dosificaron durante 17 días consecutivos. Los animales de experimentación fueron reexpuestos a la ovoalbúmina 14 días después de la sensibilización y después se sacrificaron 3 días después de la reexposición. Se observaron los cambios en el peso del pulmón, los componentes celulares de la sangre periférica y el fluido de lavado broncoalveolar, y la histopatología del pulmón.

5-1. Animales de experimentación y gestión de la cría

Un total de 110 ratones C57BL/6 hembras (7 semanas de edad, SLC, Japón) se adaptaron a un ambiente de laboratorio durante 6 días antes de utilizarse en experimentos formales. Mientras se alojaban en una densidad de cinco en una jaula de plástico, los animales de experimentación se criaron en una sala de cría con la temperatura (20-25°C) y la humedad (30-35%) controladas. En los ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, a los ratones se les permitió tener libre acceso al alimento y al agua del grifo. Mientras que el asma se indujo en 100 ratones mediante ovoalbúmina, 10 ratones se utilizaron como un grupo no tratado.

5-2. Preparación y administración de la muestra

35 Se disolvieron completamente 200 mg de compuestos de benzamidina (ácido metanosulfónico o clorhídrico) en 5 ml de agua destilada esterilizada. El compuesto de benzamidina de las soluciones se administró oralmente en dosis de 200 mg por kg de peso corporal una vez al día desde el día de la sensibilización con ovoalbúmina. Al grupo de control se le administraron volúmenes iguales de agua destilada esterilizada de la misma manera.

5-3. Acción sobre el asma mediante la inmunización y la exposición a la ovoalbúmina

Una solución de 200 µg de ovoalbúmina (grado VI; Sigma, San Luis, MO, EE.UU.) y 180 mg de hidróxido de aluminio (Al(OH)_3 , gel de polvo seco; Aldrich, Milwaukee, EE.UU.) en 4 ml de solución salina fisiológica se dejó en reposo a 4°C durante la noche y se administró a los animales de experimentación (200 µl, inyección abdominal)

5 para su sensibilización. En cuanto al grupo no tratado, se inyectó una solución de solamente hidróxido de aluminio en solución salina. 15 días después de la sensibilización, se pulverizó una solución de ovoalbúmina al 1,5% en el aire utilizando un nebulizador, seguido de la exposición de los animales de experimentación a la pulverización durante 10 minutos para inducir el asma en los mismos. El grupo no tratado se expuso solamente a la solución salina de la misma manera. Todos los animales de experimentación se sacrificaron 3 días después de la exposición.

10 5-4. Medición de peso del pulmón

En el último día del experimento, los pulmones se separaron de los órganos adyacentes. Los pulmones retirados se pesaron entre los animales individuales, el peso relativo de los pulmones se calculó como un porcentaje del peso corporal mediante la siguiente Ecuación 3.

Ecuación 3

15
$$\text{Peso relativo del pulmón (\%)} = (\text{Peso absoluto del pulmón}/\text{Peso corporal}) \times 100$$

Los resultados se enumeran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Grupo	Cambios en el peso de pulmón	
	Absoluto (g)	Relativo (%)
Tratamiento simulado (?)	0,110 ± 0,009	0,694 ± 0,049
Control de vehículo	0,134 ± 0,012 *	0,780 ± 0,103 **
Ejemplo 13	0,108 ± 0,009 #	0,695 ± 0,075
Ejemplo 47	0,122 ± 0,010 **, ##	0,706 ± 0,059
Ejemplo 115	0,114 ± 0,009 #	0,705 ± 0,046
Ejemplo 119	0,113 ± 0,010 #	0,720 ± 0,103
Ejemplo 138	0,113 ± 0,011 #	0,691 ± 0,065 ##
Ejemplo 169	0,113 ± 0,003 #	0,696 ± 0,032 ##
Ejemplo 185	0,116 ± 0,003 #	0,720 ± 0,061

*: p<0,01 comparado con el del tratamiento simulado
 **: p<0,05 comparado con el del tratamiento simulado
 #: p<0,01 comparado con el del control de vehículo
 ##: p<0,05 comparado con el del control de vehículo

20 Como se muestra en la tabla 12, se detectan aumentos significativos ($p<0,01$ o $p<0,05$) de los pesos absolutos y relativos de los pulmones en el control de vehículo en comparación con los del tratamiento simulado. Sin embargo, disminuyeron significativamente ($p<0,01$ o $p<0,05$) o espectacularmente en los grupos de dosificación de sustancias de ensayo en comparación con los del control de vehículo.

Por tanto, se considera que las sustancias de ensayo inhiben el aumento de peso del pulmón inducido por cambios asmáticos.

25 5-5. Cambios en el recuento total de leucocitos en la sangre periférica y en el FLBA

a) Recuento total de leucocitos en la sangre periférica

En el último día del experimento, todos los animales de experimentación se anestesiaron con éter y se sometieron a laparotomía para exponer la vena cava abdominal, de la cual se tomó 1 ml de sangre. Utilizando un hemocitómetro se midió una muestra de sangre para el recuento de leucocitos totales en unidades de $a \times 10^3/1 \text{ mm}^3$.

b) Recuento total de leucocitos en el FLVA

En el último día del experimento, se examinaron las secreciones presentes en bronquios y alvéolos por su constitución citológica. Después de anestesiarlos con éter, los animales de experimentación fueron operados para abrir la región cervical y el tórax. La vena yugular se dejó sangrar, seguido de intubación endotraqueal. Se inyectaron 3 ml de tampón fosfato salino dos veces a través del tubo y el tórax se masajeó durante 30 segundos para obtener una suspensión de células de los pulmones. Utilizando un hemocitómetro, se midió una muestra de sangre para el recuento de los leucocitos totales en unidades de $a \times 10^5/1 \text{ ml}$.

Los resultados se enumeran en la Tabla 13.

[Tabla 13]

Grupo	Leucocitos totales en la sangre periférica ($\times 10^3/1 \text{ mm}^3$)	Leucocitos totales en el FLBA ($\times 10^5/1 \text{ ml}$)
Tratamiento simulado	10,27 \pm 0,93	51,75 \pm 2,15
Control de vehículo	14,49 \pm 0,88 *	75,68 \pm 4,67 *
Ejemplo 13	14,06 \pm 1,07 *	72,75 \pm 4,88
Ejemplo 47	12,55 \pm 1,35 *, #	62,40 \pm 7,56 *, #
Ejemplo 119	13,83 \pm 1,27 *	74,75 \pm 6,33 *
Ejemplo 138	13,60 \pm 0,83 *, #	68,83 \pm 5,29 *, ##
Ejemplo 169	13,20 \pm 2,22 *	72,25 \pm 7,95 *
Ejemplo 185	11,90 \pm 1,45 **, #	66,47 \pm 7,41 *, #

*: p<0,01 comparado con el del tratamiento simulado
 **: p<0,05 comparado con el del tratamiento simulado
 #: p<0,01 comparado con el de control de vehículo
 ##: p<0,05 comparado con el de control de vehículo

Como se muestra en la tabla 13, se detectan aumentos significativos (p<0,01) de los leucocitos totales en la sangre periférica y en el FLBA en el control de vehículo en comparación con los del tratamiento simulado, respectivamente. Sin embargo, disminuyeron significativamente (p<0,01 o p<0,05) o espectacularmente en los grupos de dosificación de sustancias de ensayo en comparación con los del control de vehículo, respectivamente.

Por tanto, se considera que las sustancias de ensayo tienen efectos favorables sobre la inhibición de las respuestas inflamatorias inducidas por los cambios asmáticos.

Ejemplo Experimental 6: Ensayo de citotoxicidad

El efecto citotóxico de los derivados de benzamidina se evaluó mediante el experimento que se describe a continuación.

La sustancia de ensayo se diluyó en un disolvente apropiado a una concentración de 10^{-2}M . Esta sustancia se diluyó en medio de cultivo a una concentración de 10^{-5} y se cargó en una microplaca de 96 pocillos en una dosis de 100 μl por pocillo. Las células que se utilizarían en el ensayo citotóxico se sembraron en una microplaca de 96 pocillos en una dosis de 1×10^4 células/100 μl por pocillo y se cultivaron durante 72 horas. Se añadieron 25 μl de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio] disuelto en PBS a 2 mg/ml antes de 4 horas del final del cultivo. Despues de la reacción, se centrifugaron las placas, se decantó el medio y se añadieron 100 μl de DMSO para disolver el formazán. Por último, se midió la absorbancia de las placas desarrolladas a 540 nm. Las tasas de supervivencia de las células se mostraron mediante el % de concentración en comparación con el grupo control.

Los resultados se muestran en la tabla 14.

[Tabla 14]

Muestra	Tasas de supervivencia de las células (10^{-6} M)		Muestra	Tasas de supervivencia de las células (10^{-6} M)	
	MC3T3-E1	ST2		MC3T3-E1	ST2
Ejemplo 47	54,2	24,0	Ejemplo 91	41,3	20,8

(continuación)

Muestra	Tasas de supervivencia de las células (10^{-6} M)		Muestra	Tasas de supervivencia de las células (10^{-6} M)	
	MC3T3-E1	ST2		MC3T3-E1	ST2
Ejemplo 8	76,9	46,2	Ejemplo 93	66,8	55,0
Ejemplo 11	87,2	33,1	Ejemplo 96	65,1	27,8
Ejemplo 15	81,8	42,3	Ejemplo 98	77,1	26,9
Ejemplo 16	39,6	30,1	Ejemplo 100	62,8	39,1
Ejemplo 32	100,0	55,1	Ejemplo 107	65,2	43,9
Ejemplo 35	73,6	56,3	Ejemplo 109	65,7	39,0
Ejemplo 37	74,4	40,5	Ejemplo 112	86,7	63,6
Ejemplo 40	100,0	53,3	Ejemplo 118	75,3	53,2
Ejemplo 41	84,6	48,7	Ejemplo 121	100,0	41,4
Ejemplo 45	75,9	37,0	Ejemplo 125	57,6	47,9
Ejemplo 46	100,0	48,3	Ejemplo 126	42,7	31,8
Ejemplo 48	100,0	51,2	Ejemplo 130	100,0	37,2
Ejemplo 49	83,5	39,0	Ejemplo 133	62,6	46,4
Ejemplo 50	81,0	61,0	Ejemplo 134	43,9	37,4
Ejemplo 51	95,5	66,5	Ejemplo 136	48,5	29,9
Ejemplo 57	52,1	19,9	Ejemplo 139	77,4	48,1
Ejemplo 63	52,5	29,3	Ejemplo 141	52,8	27,9
Ejemplo 67	68,9	40,0	Ejemplo 146	88,4	38,2
Ejemplo 86	100,0	48,6	Ejemplo 147	100,0	42,4
Ejemplo 87	97,3	49,8	Ejemplo 166	71,2	52,4
Ejemplo 88	94,3	48,7	Ejemplo 181	99,5	36,7

Como se muestra en la tabla 14, los derivados de benzamidina muestran poca citotoxicidad.

Los ejemplos de preparación de la presente invención son los siguientes.

5 Ejemplos de formulación

1. Preparación de polvos

Derivados de benzamidina 2 g

Lactosa 1 g

Se mezclaron 2 g de derivados de benzamidina de fórmula (1) con 1 g de lactosa, preparándose de esta manera el polvo de la mezcla y se rellena una bolsa hermética.

2. Preparación de comprimidos

Derivados de benzamidina	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Esterarato de magnesio	2 mg

Después de mezclar todos los componentes, los comprimidos se preparan mediante la formación de comprimidos por los procedimientos generalmente utilizados.

5 3. Preparación de cápsulas

Derivados de benzamidina	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Esterarato de magnesio	2 mg

Después de mezclar todos los componentes, las cápsulas se preparan rellenando con ellos cápsulas de gelatina con los procedimientos generalmente utilizados.

4. Preparación de inyecciones

Derivados de benzamidina	10 µg/ml
Ácido clorhídrico diluido BP	a pH 3,5
NaCl para inyecciones BP	Máx. 1 ml

10

Los derivados de benzamidina de fórmula 1 se disolvieron en un volumen adecuado de NaCl para inyecciones BP, después el pH de la solución se controló a pH 3,5 con ácido clorhídrico diluido BP. El volumen de la solución completa se fijó con NaCl para inyecciones BP y la solución se mezcló completamente. Se llenó con la solución una ampolla de tipo 1 fabricada con vidrio, después la ampolla se selló en la rejilla de aire superior por la fusión del vidrio. La ampolla sellada se sometió a autoclave en condiciones de 120°C durante 15 minutos o más para preparar la inyección esterilizada.

Aplicabilidad industrial

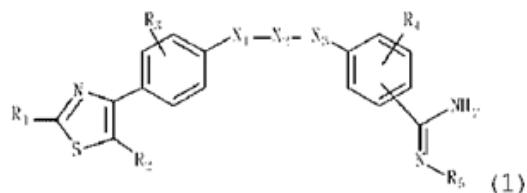
20

Los nuevos derivados de benzamidina de la presente invención suprimen notablemente la resorción ósea osteoclástica, estimulan la formación ósea osteoblástica en concentraciones muy bajas e inhiben la disminución de la masa ósea en modelos animales de osteoporosis y por tanto son útiles para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Además, los compuestos de la presente invención activan la pérdida de callo óseo y su osificación y por tanto son útiles para la prevención y el tratamiento de las fracturas óseas. Los compuestos de la presente invención también son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias alérgicas.

REIVINDICACIONES

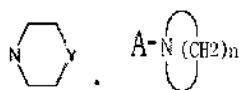
1. Un derivado de benzamidina de fórmula 1 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

Fórmula 1



en la que

- 5 R₁ es metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; *t*-butilo; pentilo; ciclopentilo; hexilo; ciclohexilo; fenilo; aminometilo; aminoetilo; amino; isobutilamida; guanidina; 1-propilpiperidino; 2-morfolinometilo; NR₆R₇; CH₂NR₆R₇;



en la que A es alquilo C₁~C₆ y n es un número entero de 2 a 6; piridinilo; 4-hidroxipiperidinometilo; ciclohexilaminometilo;

- 10 R₂ es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; propilo; butilo; isobutilo; metoximetilo; hidroximetilo; 2-metilpropilo; pentilo; clorometil; cloroetilo; ciclopentilo; ciclopentilmetilo; ciclohexilo; bencilo; vinilo;

R₃ y R₄, cada uno independientemente, son hidrógeno; halógeno; hidroxi; ciclohexilamino; metoxi; alcanoiloxi C₁~C₄; alcoxi alifático C₁~C₇ que está sustituido con carboxi, carboxi esterificado o carboxi amidado;

R₅ es hidrógeno o hidroxi;

- 15 R₆ y R₇, cada uno independientemente, son hidrógeno; metilo; etilo; propilo; bencilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 2-morfolinoetilo; 4-piridinilcarbonilo; 3-piridinilcarbonilo; isobutilcarbonilo; etanosulfonilo; metoxietilo; hidroxietilo; hidroxiacetilo; metoxiacetilo;

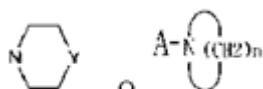
Y es oxígeno; azufre; NR₆; CH₂;

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

- 20 X₂ es propileno; pentileno; hexileno; heptileno; etileno-O-etileno; 3-hidroxi-3-metilpentileno; metiletileno-NH-etileno; etileno-NH-etileno; propileno que está interrumpido por piperazina; butileno carbonilo; 2-butenilo; metileno-fenileno-metileno; metileno-piridileno-metileno; 1,2-etileno-1,4-fenileno-1,2-etileno; 1,3-propileno-1,4-fenileno-1,3-propileno; 1,2-etileno-naftaleno-1,2-etileno; con la condición de que si X₁ y X₃ son oxígeno, X₂ es pentilo y R₃ y R₄ son hidrógeno, el compuesto de fórmula 1, en la que R₁ es metilo y R₂ es isopropilo, está excluido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

R₁ es metilo; etilo; isopropilo; ciclohexilo; fenilo; aminometilo; aminoetilo; amino; piridinilo; NR₆R₇; CH₂NR₆R₇;



en la que A es alquilo C₁~C₂ y n es un número entero de 4 a 5;

- 30 R₂ es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo; metoximetilo; hidroximetilo; clorometil; cloroetilo; ciclopentilo; ciclopentilmetilo; vinilo;

R₃ y R₄, cada uno independientemente, son hidrógeno; halógeno; hidroxi; metoxi;

R₅ es hidrógeno o hidroxi;

- 35 R₆ y R₇, cada uno independientemente, son hidrógeno; metilo; etilo; bencilo; piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 2-morfolinoetilo; 4-piridinilcarbonilo; 3-piridinilcarbonilo; isobutilcarbonilo; etanosulfonilo; hidroxietilo; metoxietilo;

Y es oxígeno; azufre; metilamina;

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

X₂ es propileno; pentileno; hexileno; etileno-O-etileno; etileno-NH-etileno; butileno-carbonilo; 2-butenilo; metileno-1,2-fenileno-metileno; metileno-1,3-fenileno-metileno; metileno-1,4-fenileno-metileno; metileno-piridinil-metileno;

- 40 sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

- 1) N-hidroxi-4-5-[4-(2-isopropil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 2) 4-5-[4-(2-isopropil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 3) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 5) 4) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 5) N-hidroxi-4-5-[4-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 6) N-hidroxi-4-5-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 7) N-hidroxi-4-5-[4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 8) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 10) 9) N-hidroxi-4-5-[4-(2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 10) 10) N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 11) 11) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etyl-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 12) 12) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 13) 13) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 15) 14) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 15) 15) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 16) 16) N-hidroxi-4-5-[4-(2-t-butil-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 17) 17) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 20) 18) N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-dietil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 19) 19) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 20) 20) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 21) 21) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 22) 22) N-hidroxi-4-5-[4-(2-ciclohexil-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 23) 23) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 25) 24) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etyl-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 25) 25) N-hidroxi-4-5-[4-(2,5-diisopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 26) 26) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 27) 27) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 28) 28) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 30) 29) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-5-propil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 30) 30) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 31) 31) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 32) 32) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 33) 33) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 35) 34) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 35) 35) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 36) 36) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 37) 37) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-t-butil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 40) 38) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 39) 39) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 40) 40) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 41) 41) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 42) 42) N-hidroxi-4-5-[4-(5-cloroetil)-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 43) 43) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 44) 44) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isobutil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 45) 45) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 46) 46) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 47) 47) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 48) 48) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 50) 49) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 50) 50) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-ciclohexil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 51) 51) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-pentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 52) 52) 4-5-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 53) 53) 4-5-[4-(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 54) 54) 4-5-[4-(2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 55) 55) 4-5-[4-(5-etyl-2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 56) 56) 4-5-[4-(5-etyl-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 57) 57) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 58) 58) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 60) 59) N-hidroxi-4-5-[4-(2-guanidino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 60) 60) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 61) 61) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 62) 62) N-hidroxi-4-5-[4-(2-guanidino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 63) 63) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-butil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
- 64) 64) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-guanidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,

- 65) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-bencil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 66) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-guanidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 67) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-ciclopentilmetil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 68) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(1-propilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 69) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(isobutiril)amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina
 5 70) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-morfolinometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 71) N-hidroxi-4-5-[4-(2-aminometil-5-bencil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 72) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(1-propilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 73) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-aminometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 10 74) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 75) N-hidroxi-4-5-[4-(5-hidroximetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 76) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metoximetil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 77) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 15 78) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 79) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 80) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 81) N-hidroxi-4-5-[4-(2-amino-5-ciclopentil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 82) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-aminometil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 20 83) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 84) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 85) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 86) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 87) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etylamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 25 88) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 89) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 90) N-hidroxi-4-5-[4-(2-hidroxiacetilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 91) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 92) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 30 93) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 94) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-metoxietil)amino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 95) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etanosulfonilamino-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 96) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 97) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-etylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 98) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 35 99) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-metoxiacetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 100) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 101) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(3-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 102) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(2-metoxietil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 103) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 40 104) N-hidroxi-4-5-[4-(2-etylamino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 105) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 106) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-etylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 107) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 108) N-hidroxi-4-5-[4-(5-bencil-2-etylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 45 109) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 110) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-etylamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 111) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 112) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(4-piridilcarbonil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 113) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-propilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 50 114) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 115) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 116) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 117) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-[(piridin-3-ilmetil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 118) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etanosulfonilmetilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 55 119) N-hidroxi-4-5-[4-(2-metil-2-(2-morfolinometil)amino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 120) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(2-hidroxietil)metilamino-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 121) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etyl-(2-hidroxietil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 122) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis-(2-metoxietil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 123) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 60 124) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etyl-1-(2-morfolinoetil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 125) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bencilmethylamino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 126) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-(metilpiridin-3-ilmetilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 127) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(benciletilamino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 128) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis-(2-hidroxietil)amino)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 65 129) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-((2-hidroxietil)metilamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 130) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(etyl-(2-hidroxietil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,

- 131) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 132) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(etil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 133) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bencilmethylamino)-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 134) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 135) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(benciletilamino)-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 136) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-(etil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 137) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis(piridin-3-ilmetil)amino)-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 138) N-hidroxi-4-5-[4-(2-dipropilamino-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 139) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)-5-etyl-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 140) N-hidroxi-4-5-[4-(2-((2-hidroxietil)methylamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 141) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 142) N-hidroxi-4-5-[4-(2-(etanosulfonilmethylamino)-5-isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 143) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-((2-hidroxietilo)methylamino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 144) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 145) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 146) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 147) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 148) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-(metil-(2-morfolinoetil)amino)-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 149) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 150) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 151) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-etylmetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 152) N-hidroxi-4-5-[4-(5-butil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 153) N-hidroxi-4-[5-(4-5-ciclopentil-2-[metil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 154) N-hidroxi-4-[5-(4-5-isobutil-2-[metil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 155) N-hidroxi-4-5-[4-(5-(2-cloroetil)-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 156) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 157) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dipropilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 158) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 159) N-hidroxi-4-[5-(4-5-isopropil-2-[metil-(2-morfolinoetil)amino]-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 160) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 161) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 162) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-dietilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 163) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 164) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 165) N-hidroxi-4-5-[4-(5-metil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 166) N-hidroxi-4-5-[4-(5-etyl-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 167) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-piperidino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 168) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentilmetil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 169) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-morfolino-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina
 170) N-hidroxi-4-5-4-[5-ciclopentilmetil-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi-pentoxibenzamidina,
 171) N-hidroxi-4-5-[4-(5-vinil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 172) N-hidroxi-4-5-[4-(5-ciclopentil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 173) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isobutil-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 174) N-hidroxi-4-5-4-[5-etyl-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi-pentoxibenzamidina,
 175) N-hidroxi-4-5-[4-(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 176) N-hidroxi-4-5-4-[5-isopropil-2-(4-metilpiperazino)-1,3-tiazol-4-il]fenoxi-pentoxibenzamidina,
 177) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentilaminobenzamidina,
 178) N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)etoxi]etoxibenzamidina,
 179) N-hidroxi-4-3-hidroxi-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]-3-metilpentoxibenzamidina,
 180) N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)-1-metiletilamino]etoxibenzamidina,
 181) N-hidroxi-4-3-[4-(3-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)propil)piperazin-1-il]propoxibenzamidina,
 182) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentanoilaminobenzamidina,
 183) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentilmetilaminobenzamidina,
 184) N-hidroxi-4-4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]-2-buteniloxibenzamidina,
 185) N-hidroxi-4-4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 186) N-hidroxi-4-2-[2-(4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi)etilamino]etoxibenzamidina,
 187) N-hidroxi-2-fluoro-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 188) 2,N-dihidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 189) N-hidroxi-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxi-3-metoxibenzamidina,
 190) N-hidroxi-2-ciclohexilamino-4-5-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 191) N-hidroxi-4-5-[3-fluoro-4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 192) N-hidroxi-2-fluoro-4-5-[3-fluoro-4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]pentoxibenzamidina,
 193) N-hidroxi-4-3-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]propoxibenzamidina,
 194) N-hidroxi-4-4-[4-(5-isopropil-2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 195) N-hidroxi-3-5-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoxi]pentilaminobenzamidina,
 196) N-hidroxi-4-4-[4-(2-ciclohexil-5-etyltiliazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,

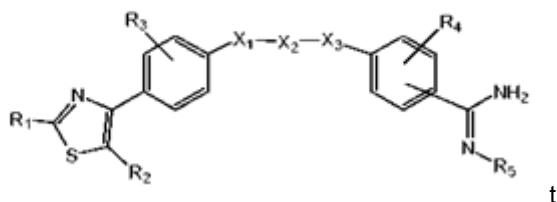
- 197) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[(2-hidroxietil)metilamino]tiazol-4-il)fenoxi]propoxibenzamidina,
 198) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[(2-hidroxietil)metilamino]tiazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 199) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[metil(piridin-3-il)metil]amino)tiazol-4-il)fenoxi]propoxibenzamidina,
 200) N-hidroxi-4-[5-(4-5-etil-2-[metil(piridin-3-il)metil]amino)tiazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 201) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-isopropiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 202) N-hidroxi-4-4-[4-(5-butil-2-isopropiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 203) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-aminotiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 204) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-aminotiazol-4-il)fenoximetil]benciloxi-2-fluorobenzamidina,
 205) N-hidroxi-4-4-[4-(2-metilaminotiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 206) N-hidroxi-4-6-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoximetil]piridin-2-ilmetoxibenzamidina,
 207) N-hidroxi-2-fluoro-4-5-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoxi]butoxibenzamidina,
 208) N-hidroxi-4-2-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 209) N-hidroxi-4-3-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 210) N-hidroxi-4-4-[4-(5-ciclopentilmetil-2-ciclohexiltiazol-4-il)fenoximetil]benciloxibenzamidina,
 211) N-hidroxi-4-6-[4-(5-isopropil-2-metiltiazol-4-il)fenoxi]hexiloxibenzamidina,
 212) N-hidroxi-4-5-[2-ethyl-5-hidroxi-4-(2-metiltiazol-4-il)fenoxi]pentiloxibenzamidina,
 213) N-hidroxi-4-5-[2-ethyl-4-(2-metiltiazol-4-il)-5-propoxifenoxy]pentiloxibenzamidina; o sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

20 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de cloruro de hidrógeno o la sal de ácido metanosulfónico.

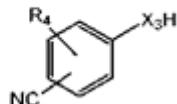
25 5. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula 1a o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende las etapas de

- 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,
 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7, y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con un compuesto de tioamida de fórmula 11 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol de fórmula 12, y
 30 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 12 preparado en la etapa 5) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1a.

Fórmula 1a



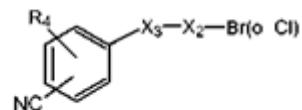
Fórmula 2



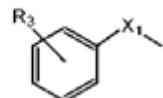
Fórmula 3

Br-X₂-Br (o Cl)

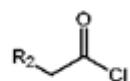
Fórmula 4



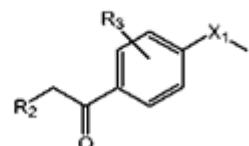
Fórmula 5



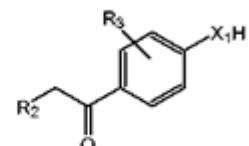
Fórmula 6



Fórmula 7

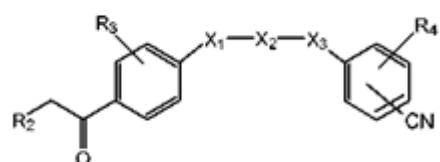


Fórmula 8

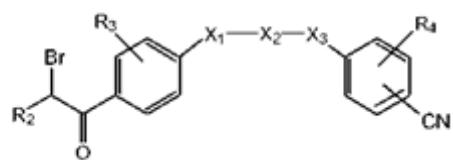


5

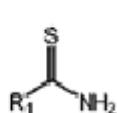
Fórmula 9



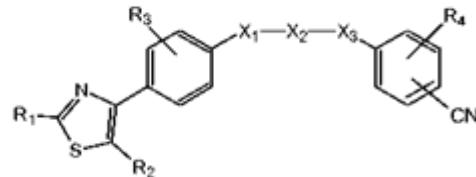
Fórmula 10



Fórmula 11

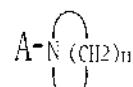


Fórmula 12



en las que

R₁ es metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; *t*-butilo; pentilo; hexilo; ciclopentilo; ciclohexilo; fenilo; amino; guanidino; piridinilo; o



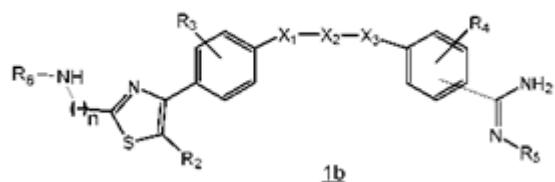
5

en la que A es alquilo C₁~C₆ y n es un número entero de 2 a 6; y R₂, R₃, R₄, R₅, X₁, X₂ y X₃ se definen en la reivindicación 1.

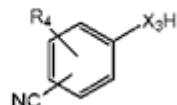
6. Un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula 1b o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de

- 10 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,
- 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7 y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
- 15 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
- 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
- 20 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con una tiourea de fórmula 13 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol de fórmula 14,
- 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 preparado en la etapa 5) con un compuesto de haluro de fórmula 15 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con una amina primaria de fórmula 16, y
- 25 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 16 preparado en la etapa 6) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1b.

Fórmula 1b

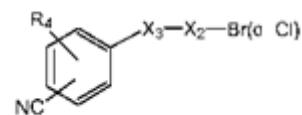


Fórmula 2

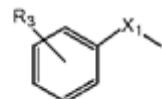


Fórmula 3 Br-X₂-Br (o Cl)

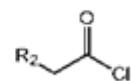
Fórmula 4



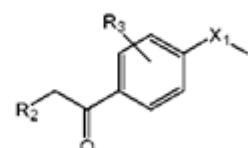
Fórmula 5



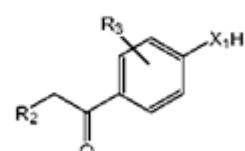
Fórmula 6



Fórmula 7

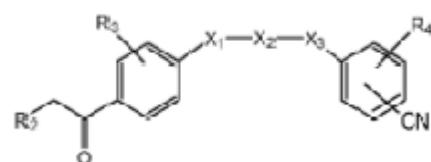


Fórmula 8

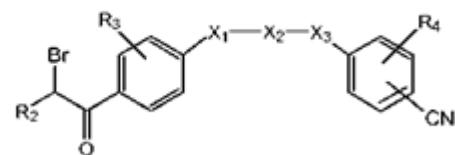


5

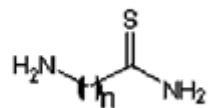
Fórmula 9



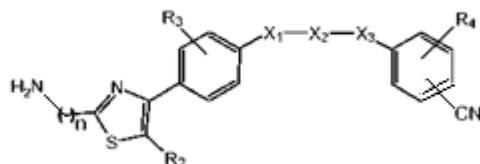
Fórmula 10



Fórmula 13

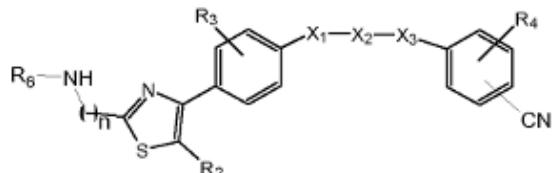


Fórmula 14



Fórmula 15 R6Cl(o Br)

Fórmula 16



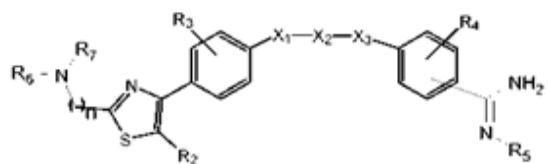
5 en las que

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X₁, X₂ y X₃ se definen en la reivindicación 1 y n es un entero de 0 a 6, con la condición de que R₆ no sea hidrógeno.

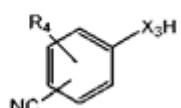
7. Un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula 1c o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo que comprende las etapas de

- 10 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,
- 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7 y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
- 15 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
- 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
- 20 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con una tiourea de fórmula 13 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol de fórmula 14,
- 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 preparado en la etapa 5) con un compuesto de haluro de fórmula 15 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con una amina primaria de fórmula 16,
- 25 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 16 preparado en la etapa 6) anterior con un compuesto de fórmula 17 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con una amina secundaria de fórmula 18, y
- 8) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 preparado en la etapa 7) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1c.

Fórmula 1c

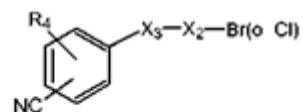


Fórmula 2

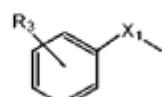


Fórmula 3 Br-X2-Br (o Cl)

Fórmula 4

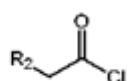


Fórmula 5

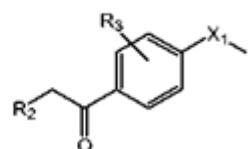


5

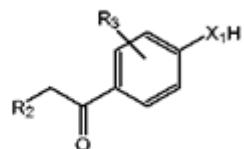
Fórmula 6



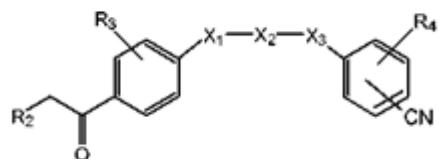
Fórmula 7



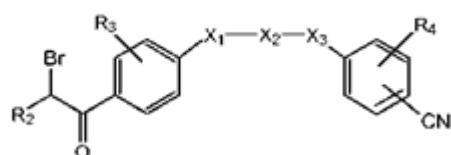
Fórmula 8



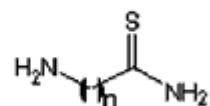
Fórmula 9



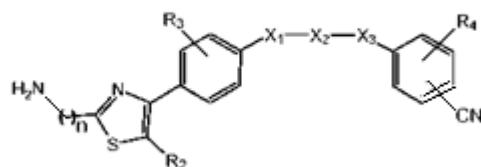
Fórmula 10



Fórmula 13



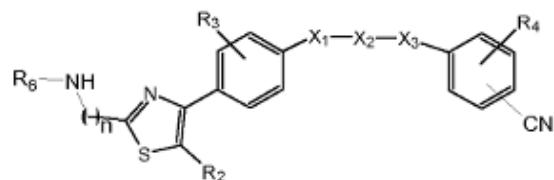
Fórmula 14



5

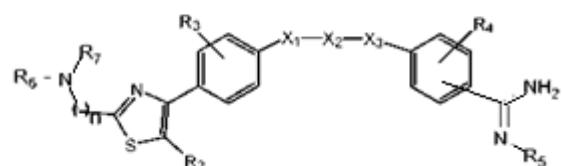
Fórmula 15 R6Cl(o Br)

Fórmula 16



Fórmula 17 R7Cl (o Br)

Fórmula 18



en las que

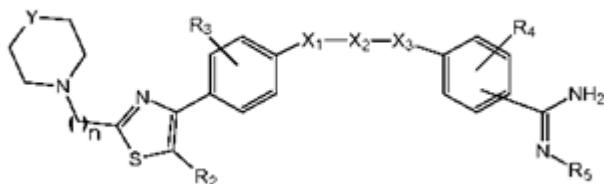
10 R2, R3, R4, R5, R6, R7, X1, X2 y X3 se definen en la reivindicación 1 y n es un entero de 0 a 6, con la condición

de que R₆ y R₇ y ninguno de los dos sea hidrógeno.

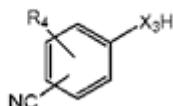
8. Un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula 1d o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas de

- 5 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3 en presencia de una base inorgánica para preparar un compuesto de fórmula 4,
 2) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 5 con un cloruro de ácido de fórmula 6 en presencia de un ácido inorgánico para preparar una fenona de fórmula 7 y hacer reaccionar la fenona de fórmula 7 con ácido para preparar un compuesto de fórmula 8,
 10 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 4 preparado en la etapa 1) con el compuesto de fórmula 8 preparado en la etapa 2) en presencia de una base inorgánica para preparar derivados de benzonitrilo de fórmula 9,
 15 4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 9 preparado en la etapa 3) con un agente de bromación para preparar un compuesto α -bromado de fórmula 10,
 5) hacer reaccionar el compuesto α -bromado de fórmula 10 preparado en la etapa 4) con una tiourea de fórmula 13 para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de aminotiazol de fórmula 14,
 16 6) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 14 preparado en la etapa 5) con el compuesto de fórmula 19 en el que ambos terminales están halogenados para preparar derivados de benzonitrilo con un anillo de tiazol sustituido con un anillo de heteroátomo de fórmula 20, y
 20 7) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 20 preparado en la etapa 6) con un compuesto de amina para preparar derivados de benzamidina de fórmula 1d.

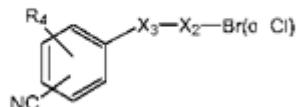
Fórmula 1d



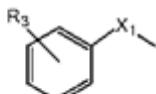
Fórmula 2

Fórmula 3 Br-X₂-Br (o Cl)

Fórmula 4

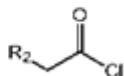


Fórmula 5

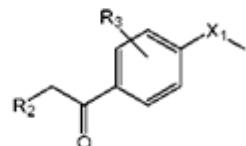


25

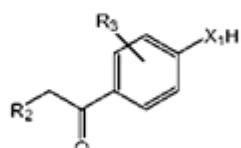
Fórmula 6



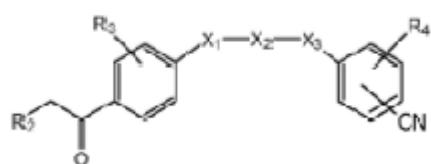
Fórmula 7



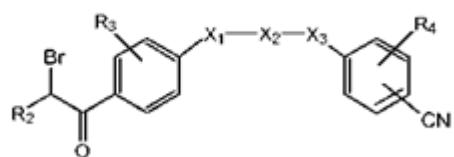
Fórmula 8



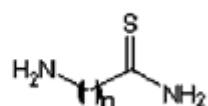
Fórmula 9



Fórmula 10

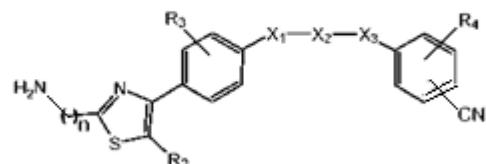


Fórmula 13

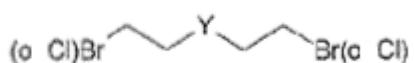


5

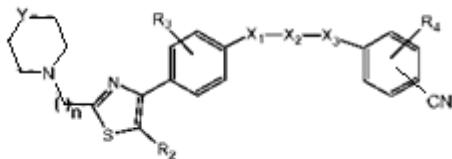
Fórmula 14



Fórmula 19



Fórmula 20



en las que

$R_2, R_3, R_4, R_5, X_1, X_2$ y X_3 se definen en la reivindicación 1 y n es un número entero de 0 a 6.

- 5 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el compuesto de fórmula 11 se selecciona entre el grupo que consiste en tioacetamida, tiopropionamida, tioisobutiramida, trimetiltioacetamida, tiohexanoamida, amida del ácido ciclohexanocarbólico, amida del ácido piperidin-4-carbólico.
- 10 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 en el que el compuesto de haluro de fórmula 15 y 17 se selecciona entre el grupo que consiste en yodometano, yodoetano, bromuro de propilo, 2-cloroethyl metil éter, 2-cloroetilmorfolina, 3-bromometilpiridina, 2-bromoetanol, cloruro de nicotinilo, bromuro de bencilo, cloruro de nicotinilo, cloruro de etanosulfonilo y cloruro de isonicotinilo.
- 15 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto en el que ambos terminales están halogenados de fórmula 19 es mecloretamina, dibromoetiléter o dibromopentano.
- 20 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que, en la conversión de benzonitrilo en benzamidina, en la que R_5 es OH, se utiliza clorhidrato de hidroxilamina como amina; y la amina se hace reaccionar en presencia de una base, en la que la base es una base orgánica seleccionada entre trietilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DBU, dietilmetilamina (Et_2NMe), N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina y 2,6-dimetilpiridina, o una base inorgánica seleccionada entre carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amida de sodio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y etóxido de sodio, a una temperatura de 60 a 80°C durante 1 a 9 horas en metanol, etanol, acetonitrilo o su mezcla con agua.
- 25 13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que, en la conversión de benzonitrilo en la benzamidina, en la que R_5 es H, la metoxiimina preparada a partir de una solución de clorhidrato de metanol a una temperatura de 10 a 30°C durante 24 a 48 horas, se hace reaccionar con una solución etanólica de amoníaco a una temperatura de 45 a 60°C durante 24 a 50 horas.
- 30 14. Una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
15. Una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de las fracturas óseas que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 35 16. Una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de las enfermedades inflamatorias alérgicas que comprenden el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la enfermedad inflamatoria es el asma alérgica.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 20. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis.
21. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la fractura ósea.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las enfermedades inflamatorias alérgicas tales como el asma.