

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 551**

51 Int. Cl.:

C07C 279/26 (2006.01)

C07C 277/02 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2012 PCT/KR2012/006327**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2012 E 12822708 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2742020**

54 Título: **Derivados de biguanida sustituidos en N1-amina cíclica-N5, métodos de preparación de los mismos y composición farmacéutica que comprende los mismos**

30 Prioridad:

08.08.2011 KR 20110078762
02.09.2011 KR 20110089267

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

05.03.2018

73 Titular/es:

IMMUNOMET THERAPEUTICS INC. (100.0%)
JLABS at Texas Medical Center, 2450 Holcombe
Blvd
Houston, TX 77021, US

72 Inventor/es:

KIM, SUNG WUK;
MIN, CHANG HEE;
PARK, SE HWAN;
KIM, DUCK;
LEE, JI SUN;
KIM, YONG EUN y
OH, JU HOON

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 657 551 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de biguanida sustituidos en N1-amina cíclica-N5, métodos de preparación de los mismos y composición farmacéutica que comprende los mismos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de biguanida sustituido en N1-amina cíclica-N5 que inhibe la proliferación de células de cáncer, metástasis de cáncer y reaparición de cáncer y presenta excelentes efectos en el tratamiento de diabetes mellitus y enfermedades metabólicas por activación de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK), incluso cuando se administra en una dosis pequeña en comparación con fármacos convencionales, un método de preparación del mismo, y una composición farmacéutica que comprende el derivado de biguanida sustituido en N1-amina cíclica-N5 como principio activo.

Técnica anterior

- 15 La AMPK (proteína cinasa activada por AMP) es una enzima que funciona controlando una vía metabólica para mantener el equilibrio entre el suministro de nutrientes y la demanda de energía, y así mantener la homeostasis de la energía en células y el cuerpo entero. La AMPK se activa a medida que aumenta la relación AMP/ATP en las células debido a un estado hipoxémico o deficiencia de glucosa. La AMPK activada induce la oxidación de ácidos grasos para producir una gran cantidad de ATP e inhibe los anabolismos que requieren el uso de ATP. Por tanto, la activación de AMPK potencia la sensibilidad a insulina, inhibe la generación de glucosa en el hígado, y mejora la absorción de glucosa en los músculos. Debido a sus acciones, la AMPK ha sido considerada una diana deseable para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II y enfermedades metabólicas. La AMPK inhibe la proliferación de células de cáncer y destruye células de cáncer regulando el metabolismo de la energía en las células de cáncer, además de en células normales. La AMPK activada en células de cáncer muestra una actividad contra el cáncer fosforilando mTORC1, p53, ácido graso sintasa y similares para regular el ciclo celular, polaridad celular, autofagia, apoptosis, etc.

- 25 Se ha usado metformina para tratar diabetes mellitus independiente de insulina (es decir, diabetes mellitus de tipo II), ya que es más eficaz en reducir la glucosa en sangre, no desarrolla hipoglucemia o hiperinsulinemia y puede prevenir complicaciones entre agentes terapéuticos orales para tratar diabetes mellitus. En los últimos años, la metformina ha sido ampliamente investigada. Por tanto, se informó que la metformina activa la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) inhibiendo la acción del complejo 1 del sistema de transporte de electrones en las mitocondrias para obstruir la generación intracelular de energía e inhibir la activación de la vía de señalización de mTOR/S6K1 en la que se producen proteínas esenciales para la supervivencia para obstruir la proliferación de células de cáncer y el crecimiento tumoral (Mol. Cancer Ther. 9(5): 1092-1099 (2010)). Por consiguiente, la metformina ha recibido atención considerable como un agente antineoplásico para regular el catabolismo de células de cáncer. Por tanto, un estudio epidemiológico confirmó que la incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer se redujeron en pacientes tratados con metformina (BMJ, 330: 1304-1305 (2005)).

- 35 Mientras tanto, cada vez hay más evidencia clínica que indica que células madre de cáncer participan en la reaparición y metástasis de cáncer. Células madre de cáncer se refieren a células de cáncer que tienen auto-regeneración o capacidad de diferenciación que es característicamente innata a células madre. Las células madre de cáncer están presentes en el tejido de cáncer a un contenido del 0,2 % o menos, y se caracterizan por su lenta proliferación. Como muchos agentes antineoplásicos desarrollados hasta la fecha se dirigen a células de cáncer que proliferan rápidamente, las células madre de cáncer son resistentes a terapia antineoplásica convencional cuando células madre de cáncer se tratan con los agentes antineoplásicos, produciendo así malos pronósticos. Por otra parte, se informó que la metformina prevenía la reaparición de cáncer ya que actúa selectivamente sobre células madre de cáncer entre las células de cáncer de mama y elimina las células madre de cáncer (Cancer Res. 69(19): 7507-11 (2009)).

- 45 Por tanto, se encontró que la metformina previene la metástasis de cáncer interfiriendo con la motilidad e invasión de las células de cáncer ya que inhibe la expresión de Snail1, Slug, Twist, ZEB1/2 y TGF- β , que son factores de transcripción asociados a la transición de epitelial a mesenquimatosa (EMT), y promueve la expresión de E-cadherina para prevenir que las células de cáncer conduzcan a la EMT (Cell Cycle 10: 7, 1144-1151 (2011), Cell Cycle 9: 18, 3807-3814 (2010), Cell Cycle 9: 22, 4461-4468 (2010)).

- 50 Sin embargo, la metformina se administra generalmente tres veces al día, con una dosis única de aproximadamente 500 mg o más. Así, se requiere un comprimido que puede contener aproximadamente 1.500 mg o más de metformina con el fin de preparar la metformina en forma de un comprimido de liberación sostenida que va a administrarse una vez al día. En este caso, el comprimido es demasiado grande para ser tragado por los pacientes. Además, como un comprimido de una preparación de liberación sostenida actualmente disponible en el mercado contiene solo aproximadamente 750 mg de metformina, deben tomarse dos o más comprimidos de la preparación de liberación sostenida. Por tanto, se ha prohibido completamente el uso de fenformina, que pertenece al mismo grupo de biguanidas, desde finales de los años 70 debido a sus efectos secundarios graves tales como acidosis láctica.

El documento WO2011083998 informa de derivados de biguanida con efecto sobre la activación de AMPK α .

Por estos motivos, existe una necesidad de una sustancia basada en biguanida que presente mejor acción farmacológica que la metformina convencional y tenga propiedades fisicoquímicas mejoradas sin los efectos secundarios de la fenformina.

Divulgación de la invención

5 Problema técnico

La presente invención se refiere a proporcionar un derivado de biguanida novedoso que sea altamente eficaz en inhibir la proliferación de células de cáncer, metástasis de cáncer y reaparición de cáncer, incluso cuando se administra en una dosis pequeña en comparación con fármacos convencionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un método de preparación de los mismos.

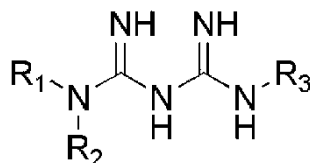
10 Por tanto, la presente invención se refiere a proporcionar una composición farmacéutica que incluye el compuesto anteriormente mencionado como principio activo que es altamente eficaz en reducir la glucosa en sangre y la concentración de lípidos para prevenir o tratar diabetes mellitus, obesidad, hiperlipemia, hígado graso, hipercolesterolemia, una enfermedad de las arterias coronarias, osteoporosis, síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico, etc.

15 Solución al problema

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de derivado de biguanida sustituido en N1-amina cíclica-N5 de fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



20 En la fórmula 1,

R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y azepano, en el que el piperazino está sustituido con alquilo C₁₋₆,

25 R₃ es cicloalquilo C₄₋₇; o alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo C₃₋₁₂ que está seleccionado del grupo que consiste en un fenilo y naftalenilo, en el que arilo C₃₋₁₂ está sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno está sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.

30 En esta memoria descriptiva, un grupo "sustituido" se refiere a un grupo en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con al menos un grupo de átomo no de hidrógeno, a condición de que el grupo cumpla los requisitos electrónicos de la valencia y forme un compuesto químicamente estable de la sustitución. A menos que se describa explícitamente como "sin sustituir" en esta memoria descriptiva, debe entenderse que todos los sustituyentes estarán sin sustituir o sustituidos con otro sustituyente. Los sustituyentes R₁ a R₃ en el derivado de biguanida según la presente invención pueden cada uno estar re-sustituidos con al menos uno de los sustituyentes anteriormente definidos.

35 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi" se refiere a -OH.

40 El término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado lineal y ramificado que generalmente tiene un número especificado de átomos (por ejemplo, 1 a 12 átomos). Ejemplos del grupo alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. El alquilo puede unirse a un grupo parental o un sustrato en cualquier átomo de anillo, a menos que la unión viole los requisitos electrónicos de la valencia. Asimismo, el grupo alquilo puede incluir al menos un sustituyente no de hidrógeno, a menos que la sustitución viole los requisitos electrónicos de la valencia. Por ejemplo, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo tal como -CH₂(halo), -CH(halo)₂ o C(halo)₃, que significa un grupo metilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con halógeno. Ejemplos del término grupo "haloalquilo" incluyen, sin limitación, trifluorometilo, triclormetilo, tribromometilo y triyodometilo.

- El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, a condición de que el alquilo sea el mismo que se ha definido anteriormente. Ejemplos del grupo alcoxi incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, s-pentoxi, etc. El alcoxi puede unirse a un grupo parental o un sustrato en cualquier átomo de anillo, a menos que la unión viole los requisitos electrónicos de la valencia. Asimismo, el grupo alcoxi puede incluir al menos un sustituyente no de hidrógeno, a menos que la unión viole los requisitos electrónicos de la valencia. Por ejemplo, el término "haloalcoxi" se refiere a -O-CH₂(halo), -O-CH(halo)₂ o -O-C(halo)₃, que significa un grupo metilo en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con halógeno. Ejemplos del término grupo "haloalcoxi" incluyen, sin limitación, trifluorometoxi, triclorometoxi, tribromometoxi y triyodomexi.
- El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico y dicíclico saturado que generalmente tiene el número especificado de átomos que incluyen un anillo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono como miembro de anillo). El cicloalquilo puede unirse a un parental o sustrato en cualquier átomo de anillo, a menos que la unión viole los requisitos electrónicos de la valencia. Asimismo, el grupo cicloalquilo puede incluir al menos un sustituyente no de hidrógeno, a menos que la sustitución viole los requisitos electrónicos de la valencia.
- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico y dicíclico que tiene átomos de anillo de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterocicloalquilo puede unirse a un parental o sustrato en cualquier átomo de anillo, a menos que la unión viole los requisitos electrónicos de la valencia. Asimismo, el grupo heterocicloalquilo puede incluir al menos un sustituyente no de hidrógeno, a menos que la sustitución viole los requisitos electrónicos de la valencia. Ejemplos del grupo heterocicloalquilo incluyen, sin limitación, aziridina, azetidina, imidazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, indolilo, indolinilo, etc.
- El término "arilo" se refiere a grupos aromáticos monovalentes y bivalentes, que incluyen grupos aromáticos monocíclicos de respectivamente 5 y 6 miembros, y "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos monovalentes y bivalentes, respectivamente, que incluyen grupos aromáticos monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Ejemplos del grupo "heteroarilo" incluyen, sin limitación, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, triazinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzofuranilo, furinilo e indolizínilo.
- Según otra realización a modo de ejemplo,
- R₁ y R₂ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros,
- R₃ puede ser cicloalquilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido con arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂,
- en el que cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno puede estar sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.
- Según una realización a modo de ejemplo,
- arilo C₃₋₁₂ puede ser un fenilo o naftalenilo,
- heteroarilo C₃₋₁₂ puede ser un furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo o pirimidinilo,
- arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno está sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.
- Según otra realización a modo de ejemplo desvelada en el presente documento,
- R₁ y R₂ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo y aziridinilo,
- R₃ puede ser cicloalquilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido con arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂,
- en el que cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ pueden estar sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno puede estar sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.

Según todavía otra realización a modo de ejemplo, se desvela un compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo del siguiente modo,

5 R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, azepano y aziridino,

R₃ es cicloalquilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₁₂ que está sin sustituir o sustituido con arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ que está seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, naftaleno, furano, tiofeno, piridino, pirrolo e imidazolo,

10 en el que heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ está sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno está sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.

Según todavía otra realización a modo de ejemplo como se desvela en el presente documento,

R₁ y R₂ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y azepano,

15 R₃ puede ser cicloalquilo C₃₋₇; o alquilo C₁₋₁₂ que está sin sustituir o sustituido con arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ que está seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, naftaleno, furano, tiofeno y piridino,

20 en el que heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno puede estar sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.

Según todavía otra realización a modo de ejemplo, se desvela un compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo del siguiente modo,

25 R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y azepano, en el que piperazino está sustituido con alquilo C₁₋₆,

R₃ es cicloalquilo C₄₋₇; o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ que está seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, naftaleno, furano, tiofeno y piridino, en el que arilo C₃₋₁₂ o heteroarilo C₃₋₁₂ está sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, haloalquilo y haloalcoxi.

30 Según una realización a modo de ejemplo, el compuesto de fórmula 1 puede ser N1-piperidin-N5-(3-trifluorometil)encilbiguanida; N1-piperidin-N5-metilbiguanida; N1-piperidin-N5-propilbiguanida; N1-piperidin-N5-isopropilbiguanida; N1-piperidin-N5-butilbiguanida; N1-piperidin-N5-hexilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-ciclopentilbiguanida; N1-piperidin-N5-ciclopentilbiguanida; N1-azepano-N5-ciclopentilbiguanida; N1-piperidin-N5-ciclohexilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-cicloheptilbiguanida; N1-piperidin-N5-cicloheptilbiguanida; N1-azepano-N5-cicloheptilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(piridin-3-ilmetil)biguanida; N1-piperidina -N5-(piridin-3-ilmetil)biguanida; N1-pirrolidina - N5-(furano-2-ilmetil)biguanida; N1-piperidin-N5-(furano-2-ilmetil)biguanida; N1-piperidin-N5-(tiofen-2-ilmetil)biguanida; N1-piperidin-N5-(naftalen-1-il)metilbiguanida; N1-piperidin-N5-bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-metil)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-metoxi)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3-fluoro)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-fluoro)bencilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(4-cloro)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-cloro)bencilbiguanida; N1-azepano-N5-(4-cloro)bencilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(4-bromo)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-bromo)bencilbiguanida; N1-morfolin-N5-(3-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-azetidino-N5-(4-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(4-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-azetidino-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-(4-metil)piperazino-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-fluoro-3-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-cloro-3-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3-fluoro-4-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3-cloro-4-trifluorometil)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(4-fluoro-3-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3-cloro-4-trifluorometoxi)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(2,6-difluoro)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3,4-difluoro)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(2,4-dicloro)bencilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(3,4-dicloro)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(3,4-dicloro)bencilbiguanida; N1-piperidin-N5-(tiofen-2-il)etilbiguanida; N1-pirrolidin-N5-(fenetil)biguanida; N1-piperidin-N5-(fenetil)biguanida; N1-azepano-N5-(fenetil)biguanida; N1-azepano-N5-((4-fluoro)fenetil)biguanida; o N1-azepano-N5-((4-cloro)fenetil)biguanida.

55 Mientras tanto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula 1 según la presente invención puede ser una sal de adición de ácido formada usando un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Por ejemplo, el ácido orgánico puede incluir ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, monoamida de

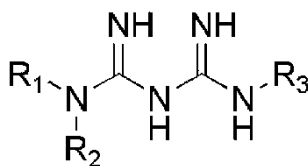
ácido succínico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido antranílico, ácido dicloroacético, ácido aminooxiacético, ácido benzenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, el ácido inorgánico puede incluir, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico y ácido bórico. Por ejemplo, la sal de adición de ácido anteriormente descrita puede prepararse por un método de preparación típico de una sal, que incluye a) mezclar directamente el compuesto de fórmula 1 y un ácido, b) disolver uno de los compuestos y un ácido en un disolvente o un disolvente hidratado y mezclar la disolución resultante con el otro elemento, o c) disolver el compuesto de fórmula 1 y un ácido en un disolvente o disolvente hidratado, respectivamente, y mezclarlos.

Según una realización a modo de ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula 1 puede ser una sal de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, monoamida de ácido succínico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido antranílico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido dicloroacético, ácido aminooxiacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico y ácido bórico.

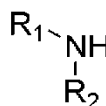
El compuesto de fórmula 1 según la presente invención puede prepararse por varios métodos.

Según una realización a modo de ejemplo, hay un método de preparación de un compuesto de fórmula 1, que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con dicianoamida en al menos un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula 3; y hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4 en al menos un disolvente orgánico para obtener el compuesto de fórmula 1:

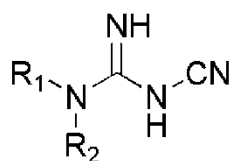
[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



[Fórmula 3]

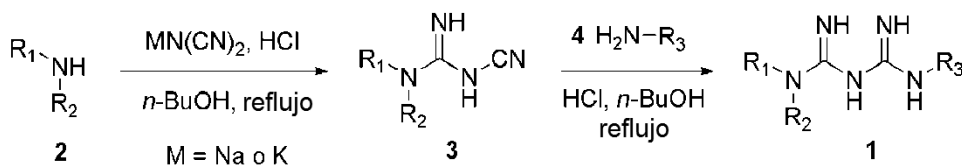


[Fórmula 4] H₂N-R₃

En la fórmula 1 a 4, R₁, R₂ y R₃ son los mismos que se definen en la fórmula 1.

Por ejemplo, el método de preparación puede ilustrarse en el siguiente Esquema 1, y se describirá por operaciones, del siguiente modo.

Esquema 1



En el método de preparación del compuesto de fórmula 1, el compuesto de cianoguanidina de fórmula 3 usado como producto intermedio puede obtenerse haciendo reaccionar la amina cíclica de fórmula 2 con una dicianoamida tal como dicianamida de sodio o potasio en al menos un disolvente orgánico, en presencia de un ácido. Entonces, el

compuesto de fórmula 1 puede obtenerse sometiendo a reflujo el compuesto de cianoguanidina obtenido de fórmula 3 con el compuesto de fórmula 4 en agua, al menos un disolvente orgánico o mezcla del mismo.

Una cantidad de la dicianamida usada para la preparación del compuesto de cianoguanidina de fórmula 3 es equivalente a aproximadamente 1 a 3 moles con respecto al compuesto de fórmula 2, una cantidad del ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido 4-toluenosulfónico, etc.) es equivalente a aproximadamente 1 a 2 moles con respecto al compuesto de fórmula 2, y puede usarse metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, acetonitrilo, benceno, tolueno, 1,4-dioxano y N,N-dimetilamida, etc., como disolvente orgánico. La temperatura de reacción está en el intervalo de 60 a 140 °C, y el tiempo de reacción está en el intervalo de 3 a 24 horas.

Después de disolver el compuesto de cianoguanidina de fórmula 3 obtenido anteriormente en agua, se añaden al menos un disolvente orgánico (es decir, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, acetonitrilo, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilamida, etc.) o mezcla del mismo, el compuesto de fórmula 4 y el ácido (es decir, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido 4-toluenosulfónico, etc.), y entonces se agita a reflujo. Aquí, una cantidad del compuesto de fórmula 4 es equivalente a aproximadamente 1 a 2 moles con respecto al compuesto de fórmula 3, y una cantidad del ácido es equivalente a aproximadamente 1 a 2 moles con respecto al compuesto de fórmula 3. La temperatura de reacción está en el intervalo de la temperatura de reflujo del disolvente usado (es decir, 120 a 140 °C para butanol), y el tiempo de reacción está en el intervalo de 6 a 24 horas. Cuando la reacción se completa, se filtra la disolución de reacción resultante. A partir de aquí, el pH del filtrado puede entonces controlarse a aproximadamente 4 a 5 usando un ácido tal como ácido clorhídrico. Entonces, la disolución resultante puede concentrarse y purificarse dando el compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención.

El compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo producido de esta forma puede presentar actividad contra el cáncer que incluye inhibición de metástasis de cáncer y reparación de cáncer, y puede también tener un efecto en reducir la glucosa en sangre y la concentración de lípidos por activación de AMPK α , incluso cuando se administra en una dosis pequeña en comparación con fármacos convencionales, como se confirmará en los siguientes ejemplos. Por tanto, el compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser eficazmente usado para tratar cáncer, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hígado graso, enfermedad de las arterias coronarias, osteoporosis, síndrome del ovario poliquístico y síndrome metabólico.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una medicina que incluye el compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hígado graso, enfermedad de las arterias coronarias, osteoporosis, síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico, dolor muscular, daño de miocitos y rabdomiólisis, que incluye el compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, el uso del compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para prevenir o tratar la enfermedad, y un método para prevenir o tratar la enfermedad que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto.

Según una realización a modo de ejemplo, la diabetes mellitus puede ser diabetes mellitus independiente de insulina.

La composición farmacéutica de la presente invención incluye al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, además del principio activo. Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable conocido, que es útil para formular un compuesto farmacéuticamente activo para administración, y es sustancialmente no tóxico y no sensible en las condiciones usadas. Una relación exacta del excipiente se determina por la práctica farmacéutica estándar, además de la solubilidad, características químicas y vía para administración seleccionada del compuesto activo.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una forma adecuada para un método de administración deseado usando un adyuvante fisiológicamente adecuado y aceptable tal como un excipiente, un agente disgregante, un edulcorante, un aglutinante, un agente de recubrimiento, un agente de hinchamiento, un agente lubricante, un agente de brillo o un aromatizante.

La composición farmacéutica puede formularse como un comprimido, una cápsula, una píldora, un gránulo, un polvo, una inyección o un líquido, pero la presente invención no se limita a éstos.

La formulación y el vehículo farmacéuticamente disponible de la composición farmacéutica pueden ser apropiadamente seleccionados según las técnicas conocidas en la técnica y por ejemplo, pueden seleccionarse con referencia a los siguientes documentos: (Urquhart et al., Lancet, 16:367, 1980); (Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms-Disperse Systems, 2nd ed., vol. 3, 1998); (Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems, 7^a ed., 2000); (Martindale, The Extra Pharmacopeia, 31^a ed.); (Remington's Pharmaceutical

Sciences, ediciones 16^a-20^a); (The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, eds., 9^a ed., 1996); y (Wilson and Gisvolds' Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Delgado and Remers, eds., 10^a ed., 1998). Por tanto, los principios de formulación de una composición farmacéutica pueden describirse, por ejemplo, con referencia a los siguientes documentos: (Platt, Clin Lab Med, 7:289-99, 1987); (Aulton, Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, Churchill Livingstone, NY, 1988); (Extemporaneous Oral Liquid Dosage Preparations, CSHP, 1998); y ("Drug Dosage", J Kans Med Soc, 70(1):30-32, 1969).

Según una realización a modo de ejemplo, la composición farmacéutica puede usarse junto con un segundo fármaco.

Según la presente invención, el término "segundo fármaco" se refiere a otro principio farmacéuticamente activo, además del derivado de biguanida según la presente invención. El compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención pueden usarse para tratar una variedad de enfermedades, como se ha descrito anteriormente. Como resultado, el compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención pueden usarse junto con un segundo fármaco para tratar eficazmente enfermedades respectivas. Por ejemplo, el segundo fármaco puede ser un agente antihiper glucémico, un agente contra la obesidad, un agente antineoplásico, etc.

Cuando el compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención y el segundo fármaco son capaces de administrarse del mismo modo, el compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden formularse junto con el segundo fármaco para proporcionarse en forma de una preparación de material compuesto.

Mientras tanto, según la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, con una afección, trastorno o enfermedad específica. Por ejemplo, un mamífero incluye un ser humano, un orangután, un ratón, una rata, un perro, una vaca, un pollo, un cerdo, una cabra, una oveja, etc., pero la presente invención no se limita a éstos.

Por tanto, el término "tratar" incluye aliviar un síntoma, temporalmente o permanentemente, eliminando las causas del síntoma, y previniendo o impidiendo la manifestación del síntoma o progresión de la afección, trastorno o enfermedad anteriormente descrito, pero la presente invención no se limita a éstos.

Una cantidad eficaz del principio activo de la composición farmacéutica según la presente invención se refiere a una cantidad requerida para tratar una enfermedad. Por tanto, la cantidad eficaz del principio activo puede ajustarse según diversos factores tales como los tipos y gravedad de la enfermedad, tipos y contenidos de principio activo, y otros componentes incluidos en la composición, tipos de formulación, edad, peso corporal, afecciones médicas generales, sexo y dieta de un sujeto, duración y vía de administración, una tasa de liberación de la composición, duración del tratamiento, y el número de fármacos usados juntos. En el caso de un adulto, por ejemplo, el compuesto de fórmula 1 puede administrarse en una dosis total de 50 a 3.000 mg/kg cuando se administra de una vez a varias veces al día.

Efectos ventajosos de la invención

El derivado de biguanida sustituido en N1-amina cíclica-N5 de fórmula 1 según la presente invención es altamente eficaz en inhibir la proliferación de células de cáncer, metástasis de cáncer y reaparición de cáncer, incluso cuando se administra en una dosis pequeña en comparación con el fármaco convencional, y también es altamente eficaz en reducir la glucosa en sangre y la concentración de lípido. Por tanto, el derivado de biguanida de fórmula 1 según la presente invención puede ser eficazmente usado para tratar diabetes mellitus, obesidad, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hígado graso, enfermedad de las arterias coronarias, osteoporosis, síndrome del ovario poliquístico y síndrome metabólico, además de cáncer.

Modo para la invención

Las ventajas y características de la presente invención y el método de ponerlas de manifiesto serán explícitas a partir de los siguientes ejemplos descritos en detalle. Sin embargo, debe entenderse claramente que la presente invención no se limita a éstas, sino que puede ser integrada y puesta en práctica de otro modo diverso. Es obvio que los siguientes ejemplos son para completar la divulgación de la invención y para indicar el alcance de la presente invención para un experto completamente, y la presente invención se definirá solo por el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLOS

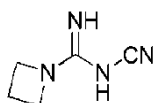
Solo los ejemplos incluidos en el alcance de la reivindicación 1 son parte de la invención, los otros ejemplos deben considerarse como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1: Síntesis de N1-piperidin-cianoguanidina

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (81,7 ml, 0,940 moles) a una disolución preparada disolviendo piperidina (92,8 ml, 0,940 moles) en butanol (300 ml) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió dicianamida de sodio (92,0 g, 1,03 moles) a la disolución mezclada, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 horas a reflujo.

- 5 Después de confirmarse el fin de la reacción, se eliminó el cloruro sódico formado filtrando la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró entonces a presión reducida. Se añadió agua destilada (100 ml) al concentrado y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido formado, y la torta de filtración se lavó con agua destilada (2x20 ml). La torta de filtración se secó a presión reducida para obtener un compuesto objetivo sólido blanco (93,3 g, 65 %).
- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,01 (s a, 2H), 3,39 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,42 (m, 4H); CL-EM *m/z* 153,2 [M+1]⁺; p.f. 163-165 °C

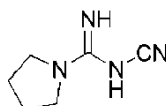
Ejemplo 2: Síntesis de N1-azetidín-cianoguanidina



- 15 Se preparó un compuesto objetivo sólido blanco (1,13 g, 52 %) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que se usó azetidina en lugar de la piperidina que se usó en el Ejemplo 1.

RMN ¹H (60 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,92 (s a, 2H), 3,91 (t, *J*=7,8 Hz, 4H), 2,16 (tt, *J*=7,8, 7,8 Hz, 2H); CL-EM *m/z* 125,2 [M+1]⁺; p.f. 188-189 °C

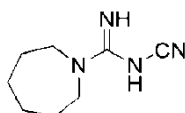
Ejemplo 3: Síntesis de N1-pirrolidín-cianoguanidina



- 20 Se preparó un compuesto objetivo sólido blanco (24,5 g, 63 %) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que se usó pirrolidina en lugar de la piperidina que se usó en el Ejemplo 1.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,88 (s a, 2H), 3,24 (m, 4H), 1,80 (m, 4H); CL-EM *m/z* 139,2 [M+1]⁺; p.f. 232-235 °C

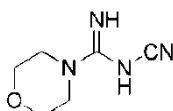
Ejemplo 4: Síntesis de N1-azepano-cianoguanidina



- 25 Se preparó un compuesto objetivo sólido blanco (10,1 g, 60 %) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que se usó azepano en lugar de la piperidina que se usó en el Ejemplo 1.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,88 (s a, 2H), 3,38 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,45 (m, 4H); CL-EM *m/z* 167,2 [M+1]⁺; p.f. 168-170 °C

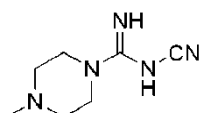
Ejemplo 5: Síntesis de N1-morfolín-cianoguanidina



- 30 Se preparó un compuesto objetivo sólido blanco (2,04 g, 58 %) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que se usó morfolina en lugar de la piperidina que se usó en el Ejemplo 1.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,12 (s a, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,35 (m, 4H); CL-EM *m/z* 155,1 [M+1]⁺; p.f. 171-173 °C

Ejemplo 6: Síntesis de N1-(4-metilpiperazín)cianoguanidina

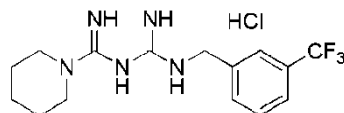


35

Se preparó un compuesto objetivo sólido blanco (1,01 g, 49 %) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que se usó 4-metilpiperazina en lugar de la piperidina que se usó en el Ejemplo 1.

RMN ^1H (600MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 (s a, 2H), 3,39 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 2,24 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 2,15 (s, 3H); CL-EM m/z 168,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 192-194 °C

5 Ejemplo 7: Preparación de clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3-trifluorometil)bencilbiguanida

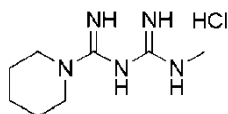


10 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,14 ml, 1,58 mmoles) a una disolución obtenida disolviendo (3-trifluorometil)bencilamina (0,28 mg, 1,58 mmoles) en *n*-butanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió el compuesto (0,3 mg, 1,97 mmoles) preparado en la etapa (1-1) anterior a la mezcla de reacción y se agitó durante 12 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Entonces, el concentrado se disolvió mientras que se añadía una disolución de ácido clorhídrico 6 N / metanol (3 ml), y se obtuvo un compuesto objetivo sólido blanco (596 mg, 70 %) usando acetato de etilo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (s a, 1H), 7,62-7,55 (m, 4H), 7,40 (s a, 1H), 6,74 (s a, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM m/z 328,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 259-260 °C.

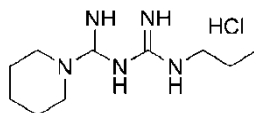
15 Se prepararon los compuestos objetivo de los siguientes Ejemplos 8 a 61 del mismo modo que en el Ejemplo 7, excepto que los compuestos de cianoguanidina y de amina sintetizados en los Ejemplos 2 a 6, que se corresponden con los compuestos objetivo, se usaron en lugar de la N1-piperidin-cianoguanidina que se sintetizó en el Ejemplo 1 y la (3-trifluorometil)bencilamina que se usó en el Ejemplo 7.

Ejemplo 8: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-metilbiguanida



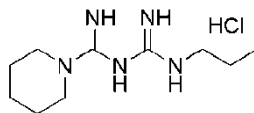
20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (s a, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,49 (m, 4H); CL-EM m/z 184,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-212 °C.

Ejemplo 9: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-propilbiguanida



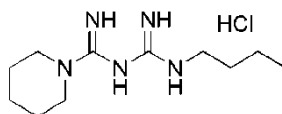
25 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (s a, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,65 s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,49 (m, 4H); CL-EM m/z 184,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-212 °C.

Ejemplo 10: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-isopropilbiguanida



30 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (s a, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,65 s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,49 (m, 4H); CL-EM m/z 184,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-212 °C.

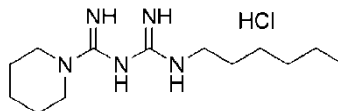
Ejemplo 11: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-butilbiguanida



RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (s a, 3H), 6,99 (s a, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,71 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,32 (m, 2H), 0,87 (m, 3H); CL-EM m/z 226,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 113-114 °C.

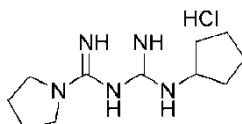
35

Ejemplo 12: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-hexilbiguanida



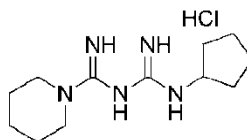
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (s a, 2H), 3,41 (m, 4H), 2,65 s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,49 (m, 4H); CL-EM m/z 184,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-212 °C.

5 Ejemplo 13: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-ciclopentilbiguanida



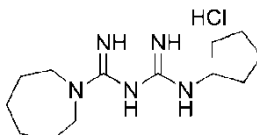
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (s a, 1H), 7,12 (s a, 2H), 6,57 (s a, 1H), 3,89 (m, 1H), 1,85 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 1,48 (m, 6H); CL-EM m/z 224,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 200-201 °C.

Ejemplo 14: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-ciclopentilbiguanida



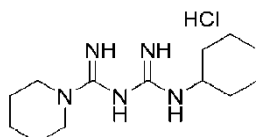
10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s a, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 6H); CL-EM m/z 238,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 154-155 °C.

Ejemplo 15: Clorhidrato de N1-azepano-N5-ciclopentilbiguanida



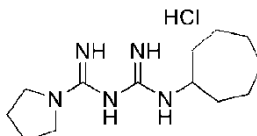
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (s a, 1H), 6,94 (s a, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,51 (m, 6H); CL-EM m/z 252,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 224-225 °C.

Ejemplo 16: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-ciclohexilbiguanida



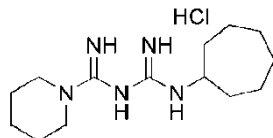
20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (s a, 2H), 7,13 (s a, 1H), 6,45 (s a, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 6H), 1,27-1,05 (m, 5H); CL-EM m/z 252,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 214-215 °C.

Ejemplo 17: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-cicloheptilbiguanida



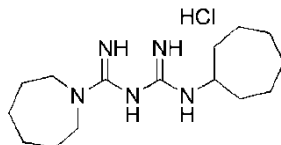
25 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,20 (s a, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 1,83 (m, 6H), 1,48 (m, 10H); CL-EM m/z 252,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 265-266 °C.

Ejemplo 18: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-cicloheptilbiguanida



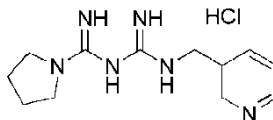
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s a, 2H), 3,55-3,40 (m, 5H), 1,54 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 16H); CL-EM m/z 265,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 237-238 °C

5 Ejemplo 19: Clorhidrato de N1-azepano-N5-cicloheptilbiguanida



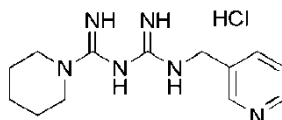
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,23 (s a, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 10H), 1,37 (m, 2H); CL-EM m/z 280,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 237-238 °C.

Ejemplo 20: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-(piridin-3-ilmetil)biguanida



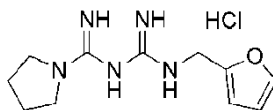
10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (s a, 1H), 8,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,91 (s a, 1H), 4,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,21 (m, 4H), 1,80 (m, 4H); CL-EM m/z 247,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 201-203 °C.

Ejemplo 21: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(piridin-3-ilmetil)biguanida



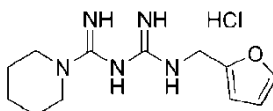
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 (s a, 2H), 8,81 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,61 (s a, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 4H); CL-EM m/z 260,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 197-199 °C.

Ejemplo 22: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-(furano-2-ilmetil)biguanida



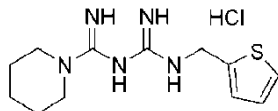
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,27 (s a, 2H), 6,70 (s a, 2H), 6,40 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (m, 4H), 1,85 (m, 4H); CL-EM m/z 236,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 242-243 °C.

Ejemplo 23: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(furano-2-ilmetil)biguanida



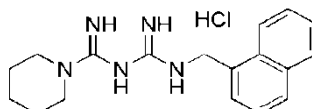
25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,39 (s a, 2H), 6,64 (s a, 2H), 6,41 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,38 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,49 (m, 4H); CL-EM m/z 250,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 251-252 °C.

Ejemplo 24: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(tiofen-2-ilmetil)biguanida



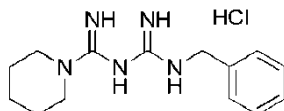
5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (s a, 1H), 7,41 (dd, $J = 5,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,01 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,71 (s a, 2H), 4,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,41 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,56 (m, 4H); CL-EM m/z 266,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 220-221 $^\circ\text{C}$.

Ejemplo 25: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(naftalen-1-il)metilbiguanida



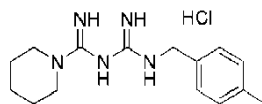
10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (s a, 2H), 6,69 (s a, 2H), 4,78 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,39 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,48 (m, 4H); CL-EM m/z 210,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 241-242 $^\circ\text{C}$.

Ejemplo 26: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-bencilbiguanida



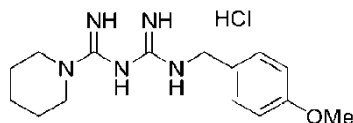
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s a, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,54 (m, 4H); CL-EM m/z 260,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 156-158 $^\circ\text{C}$.

15 Ejemplo 27: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-metil)bencilbiguanida



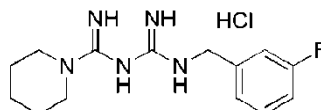
20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (s a, 1H), 7,27 (s a, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,62 (s a, 1H), 4,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM m/z 274,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 241-243 $^\circ\text{C}$.

20 Ejemplo 28: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-metoxi)bencilbiguanida



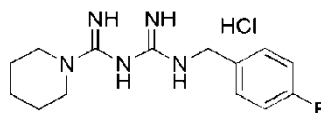
25 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (s a, 1H), 7,34 (s a, 2H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,68 (s a, 1H), 4,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 4H); CL-EM m/z 290,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 213-214 $^\circ\text{C}$.

25 Ejemplo 29: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3-fluoro)bencilbiguanida



30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s a, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,97 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,57 (m, 2H); CL-EM m/z 278,2 $[\text{M}+1]^+$; mp 171-172 $^\circ\text{C}$.

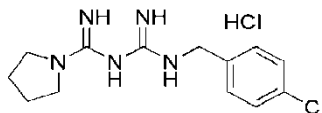
Ejemplo 30: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-fluoro)bencilbiguanida



30

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (s a, 1H), 7,37 (s a, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,8, 6,0$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 9,0, 7,8$ Hz, 2H), 6,72 (s a, 2H), 4,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,46 (m, 4H); CL-EM m/z 278,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 250-251 $^\circ\text{C}$.

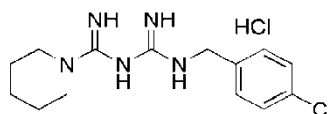
Ejemplo 31: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-(4-cloro)encilbiguanida



5

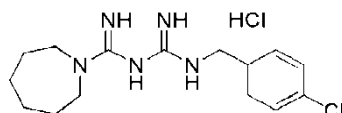
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (s a, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (s a, 1H), 6,68 (s a, 2H), 4,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,87 (m, 4H); CL-EM m/z 280,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 250-251 $^\circ\text{C}$.

Ejemplo 32: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-cloro)encilbiguanida



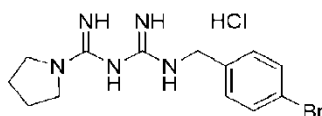
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) 4,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,34 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,47 (m, 4H); CL-EM m/z 238,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 169-170 $^\circ\text{C}$.

Ejemplo 33: Clorhidrato de N1-azepano-N5-(4-cloro)encilbiguanida



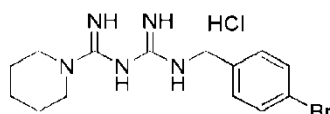
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,39 (s a, 1H), 7,38-7,32 (m, 7H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,47 (m, 4H); CL-EM m/z 308,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 222-223 $^\circ\text{C}$.

Ejemplo 34: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-(4-bromo)encilbiguanida



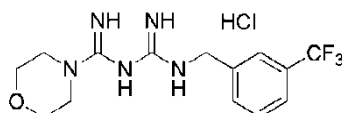
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (s a, 1H), 7,53 (s a, 2H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 1,84 (m, 4H); CL-EM m/z 324,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 267-268 $^\circ\text{C}$.

20 Ejemplo 35: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-bromo)encilbiguanida



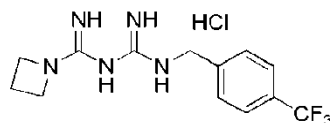
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (s a, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (s a, 2H), 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,73 (s a, 2H), 4,27 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 4H); CL-EM m/z 339,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 261-262 $^\circ\text{C}$.

25 Ejemplo 36: Clorhidrato de N1-morfolin-N5-(3-trifluorometil)encilbiguanida



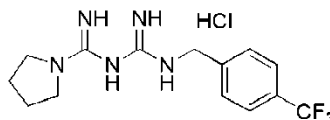
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (s a, 1H), 7,66-7,52 (m, 6H), 6,90 (s a, 1H), 4,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H); CL-EM m/z 330,5 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-212 $^\circ\text{C}$.

Ejemplo 37: Clorhidrato de N1-azetidín-N5-(4-trifluorometil)encilbiguanida



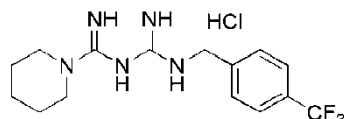
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 (s a, 2H), 6,86 (s a, 2H), 4,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,90 (m, 4H), 2,19 (m, 2H); CL-EM m/z 300,0 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 260-261 °C.

5 Ejemplo 38: Clorhidrato de N1-pirrolidín-N5-(4-trifluorometil)encilbiguanida



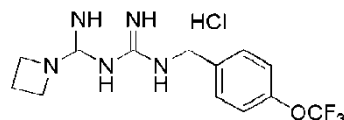
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,66 (s a, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,29 (s a, 2H), 6,77 (s a, 2H), 4,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (m, 2H); CL-EM m/z 314,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 268-270 °C.

10 Ejemplo 39: Clorhidrato de N1-piperidín-N5-(4-trifluorometil)encilbiguanida



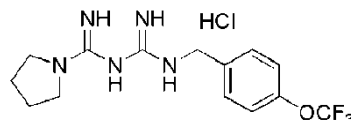
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,39 (s a, 2H), 6,77 (s a, 2H), 4,39 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,41 (m, 4H); CL-EM m/z 238,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 267-269 °C.

15 Ejemplo 40: Clorhidrato de N1-azetidín-N5-(4-trifluorometoxi)encilbiguanida



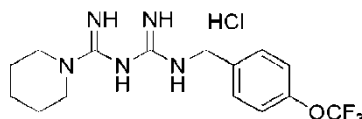
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,35 (m, 6H), 4,35 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,92 (m, 4H), 2,20 (m, 2H); CL-EM m/z 316,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 182-184 °C.

Ejemplo 41: Clorhidrato de N1-pirrolidín-N5-(4-trifluorometoxi)encilbiguanida



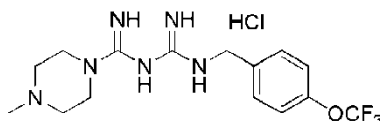
20 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (s a, 1H), 7,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,28 (s a, 2H), 6,71 (s a, 2H), 4,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,28 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (m, 2H); CL-EM m/z 330,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 242-243 °C.

Ejemplo 42: Clorhidrato de N1-piperidín-N5-(4-trifluorometoxi)encilbiguanida



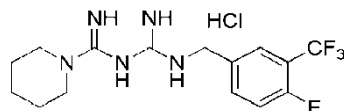
25 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (s a, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,37 (s a, 2H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,73 (s a, 2H), 4,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (m, 4H); CL-EM m/z 344,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 268-269 °C.

Ejemplo 43: Clorhidrato de N1-(4-metil)piperazin-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida



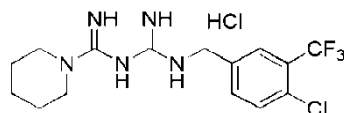
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (s a, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,89 (s a, 2H), 4,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); CL-EM m/z 259,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 255-257 °C.

5 Ejemplo 44: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-fluoro-3-trifluorometil)bencilbiguanida



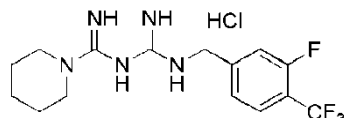
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 10,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s a, 2H), 6,80 (s a, 2H), 4,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM m/z 346,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 232-235 °C.

10 Ejemplo 45: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-cloro-3-trifluorometil)bencilbiguanida



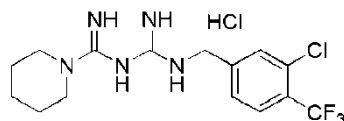
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44 (s a, 2H), 6,81 (s a, 2H), 4,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,30 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM m/z 362,0 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 259-261 °C.

15 Ejemplo 46: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3-fluoro-4-trifluorometil)bencilbiguanida



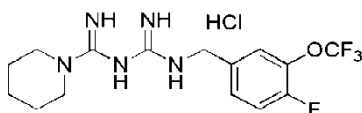
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (m, 2H), 7,45 (s a, 2H), 7,42 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,81 (s a, 2H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,33 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,42 (m, 4H); CL-EM m/z 346,1 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 264-266 °C.

20 Ejemplo 47: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3-cloro-4-trifluorometil)bencilbiguanida



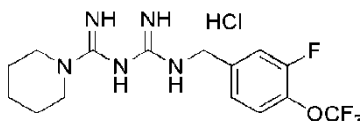
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (s a, 2H), 6,82 (s a, 2H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,42 (m, 4H); CL-EM m/z 362,0 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 254-256 °C.

25 Ejemplo 48: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(4-fluoro-3-trifluorometoxi)bencilbiguanida



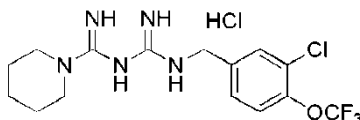
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 6,79 (s a, 2H), 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM m/z 362,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 233-235 °C.

Ejemplo 49: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)bencilbiguanida



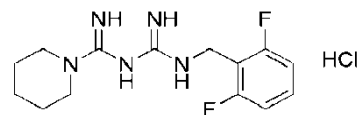
5 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (s a, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s a, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM *m/z* 362,2 [M+1]⁺; p.f. 266-268 °C.

Ejemplo 50: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3-cloro-4-trifluorometoxi)bencilbiguanida



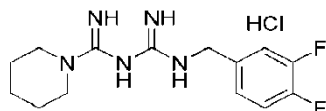
10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s a, 2H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H); CL-EM *m/z* 378,2 [M+1]⁺; p.f. 240-241 °C.

Ejemplo 51: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(2,6-difluoro)bencilbiguanida



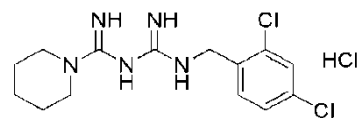
15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 6,67 (s a, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 4H); CL-EM *m/z* 296,3 [M+1]⁺; p.f. 229-232 °C.

15 Ejemplo 52: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3,4-difluoro)bencilbiguanida



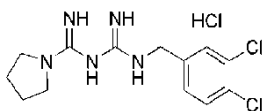
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,77 (s a, 2H), 4,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,46 (m, 4H); CL-EM *m/z* 296,3 [M+1]⁺; p.f. 230-232 °C.

Ejemplo 53: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(2,4-dicloro)bencilbiguanida



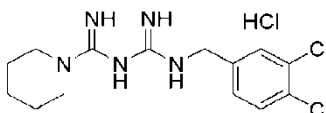
20 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (s a, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,76 (s a, 2H), 4,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 4H); CL-EM *m/z* 328,0 [M+1]⁺; p.f. 240-241 °C.

Ejemplo 54: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-(3,4-dicloro)bencilbiguanida



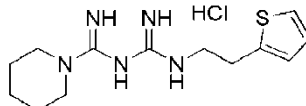
25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (s a, 2H), 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (m, 4H), 1,80 (m, 4H); CL-EM *m/z* 314,1 [M+1]⁺; p.f. 219-221 °C.

Ejemplo 55: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(3,4-dicloro)bencilbiguanida



RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (s a, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,8$, 1,8 Hz, 1H), 6,76 (s a, 2H), 4,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,32 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 4H); CL-EM m/z 328,0 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 242-244 °C.

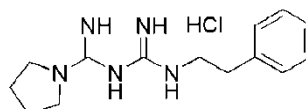
Ejemplo 56: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(tiofen-2-il)etilbiguanida



5

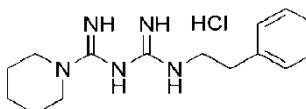
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,93 (s a, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,03 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,55 (m, 6H); CL-EM 280,2 m/z $[\text{M}+1]^+$; p.f. 176-178 °C.

Ejemplo 57: Clorhidrato de N1-pirrolidin-N5-(fenetil)biguanida



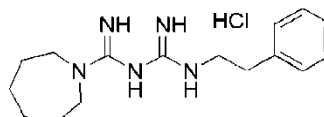
10 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 3,25-3,27 (m, 6H), 2,77 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H), 1,89 (m, 4H); CL-EM m/z 260,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 213-215 °C.

Ejemplo 58: Clorhidrato de N1-piperidin-N5-(fenetil)biguanida



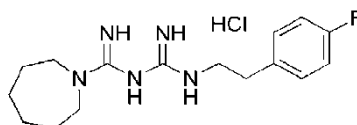
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32-7,21 (m, 7H), 3,41 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,53 (m, 4H); CL-EM m/z 274,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 235-237 °C.

Ejemplo 59: Clorhidrato de N1-azepano-N5-(fenetil)biguanida



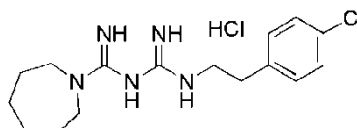
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31-7,21 (m, 8H), 3,46 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,52 (m, 4H); CL-EM m/z 288,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-213 °C.

20 Ejemplo 60: Clorhidrato de N1-azepano-N5-((4-fluoro)fenetil)biguanida



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (m, 3H), 7,12 (dd, $J = 8,8$, 8,8 Hz, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,51 (m, 4H); CL-EM m/z 306,3 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 211-212 °C.

Ejemplo 61: Clorhidrato de N1-azepano-N5-((4-cloro)fenetil)biguanida



25

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,06 (s a, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,50 (m, 4H); CL-EM m/z 322,2 $[\text{M}+1]^+$; p.f. 181-183 °C.

Ejemplos experimentales

Se evaluaron los compuestos sintetizados por los métodos descritos en los ejemplos de la presente invención para los efectos de activación de AMPK e inhibición de la proliferación de células de cáncer según los métodos descritos en los siguientes Ejemplos experimentales.

5 Ejemplo experimental 1: Medición del efecto de la activación de AMPK

Se usaron células MCF7 derivadas de células de cáncer de mama humano (comercialmente disponibles del banco de líneas celulares coreano), y se confirmó el efecto de la activación de AMPK (proteína cinasa alfa activada por 5'-AMP) del derivado de biguanida usando un kit de inmunoensayo de AMPK α (Invitrogen, Catálogo N.º KHO0651).

10 Se cultivaron células MCF7 en un medio DMEM complementado con 10 % de suero bovino fetal. A partir de aquí, las células MCF7 cultivadas se pusieron en una placa de 6 pocillos con aproximadamente 5×10^5 células por pocillo y se cultivaron en una estufa de incubación suministrada con 5 % de CO₂. Los medios de cultivo se trataron con los derivados sintetizados en los ejemplos a contenidos de 5, 10 y 50 μ M, y luego se cultivaron durante 24 horas. Se usó clorhidrato de metformina como control, y los medios de cultivo se trataron con clorhidrato de metformina 0,05, 0,5, 1, 2, 5 y 10 mM, y luego se probaron del mismo modo que se describe en los derivados sintetizados en los ejemplos. Posteriormente, las células se lisaron según un método presentado en el manual de operaciones del kit de inmunoensayo de AMPK α , y entonces dieron 20 μ g de un lisado celular mediante el ensayo de proteína. A partir de aquí, se obtuvo el efecto de activación de AMPK determinando el grado de fosforilación del 172º resto de treonina (Thr172) de AMPK α a partir del lisado celular según el método presentado en el manual de operaciones del kit de inmunoensayo de AMPK α . El grado de activación de AMPK por los derivados de biguanida se presentó como el grado de fosforilación de AMPK α en células cultivadas en presencia de los compuestos sintetizados en los ejemplos con respecto al grado de fosforilación de AMPK α en células cultivadas sin el tratamiento de los derivados de biguanida. Se representó un gráfico de curva que muestra la activación de AMPK según la concentración de los compuestos tratados basándose en los resultados de activación de AMPK α obtenidos, se calculó el valor de concentración (concentración de activación 150, CA150) del compuesto cuya activación de AMPK alcanzó el 150 % usando un programa GraphPad Prism 5.0, y los grados de activación de AMPK se obtuvieron cuando las concentraciones de los derivados de biguanida tratados fueron 10 μ M y 50 μ M y el clorhidrato de metformina fue 50 μ M.

Los resultados se enumeran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

30

[Tabla 1]

Ejemplo	Efecto de activación de AMPK		
	AC150 (uM)	10 uM (%)	50 uM (%)
Clorhidrato de metformina	188,3		130
7	1,0	582	677
8	9,0	139	500
11	>50		130
13	11,9	131	375
14	38,3	114	157
15	7,0	174	291
16	8,0	167	486
17	7,9	149	612
18	2,2	304	719
19	5,6	213	325
20	>50	71	89
22	18,3	101	293

ES 2 657 551 T3

Ejemplo	Efecto de activación de AMPK		
	AC150 (uM)	10 uM (%)	50 uM (%)
23	15,8	112	298
24	>50	64	112
25	8,0		428
27	2,3	435	947
28	3,9	258	628
29	>50		131
30	13,1	143	278
31	2,3	304	776
33	1,2		443
34	42,4	467	639
35	1,1	140	150
36	>50	516	656
37	24,2	100	107
38	1,4	116	213
39	0,9	476	615
40	3,9	673	1076
41	0,9	242	698
42	0,8	472	554
43	6,4	669	854
44	10,3	180	383
45	1,7	162	232
46	1,1	331	389
47	4,4	433	384
48	18,2	244	
49	0,8	158	147
50	8,8	259	
51	2,1	179	
52	3,8	327	703
53	3,5	238	831
54	0,8	315	
55	0,9	443	830
56	9,0	612	
57	8,1		391

Ejemplo	Efecto de activación de AMPK		
	AC150 (uM)	10 uM (%)	50 uM (%)
58	6,4	167	388
59	0,7	194	373
60	0,7	744	721
61	0,5	1130	

Ejemplo experimental 2: Medición del efecto para inhibir la proliferación de células de cáncer

Se usaron células HCT116 derivadas de cáncer colorrectal humano (comercialmente disponible del banco de líneas celulares coreano), y se confirmó el efecto para inhibir la proliferación de células de cáncer del derivado de biguanida midiendo el valor de concentración (concentración de inhibición del crecimiento celular, CIC50) al que el crecimiento celular se inhibió el 50 % usando un reactivo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-ditetrazolio (MTT).

Primero, se pusieron células HCT116 en una placa de 96 pocillos y se cultivaron en un medio DMEM que contenía 10 % de suero bovino fetal durante 16 horas de manera que el recuento celular en cada pocillo fuera aproximadamente 5.000. Posteriormente, para obtener el valor de CIC50 de cada compuesto, se trataron medios de cultivo con 100 µM, 25 µM, 6,25 µM, 1,56 µM o 0,39 µM del compuesto, y luego se cultivaron durante 48 horas. En este momento, algunos de los compuestos se trataron con 200 µM en lugar de 100 µM. Se usó clorhidrato de metformina como control, y los medios de cultivo se trataron con clorhidrato de metformina 25, 12,5, 2,5, 0,5, 0,1 mM, y luego se probaron del mismo modo que se describe en los derivados sintetizados en los ejemplos. Con el fin de determinar si las células sobrevivieron después del tratamiento con el compuesto, se añadió MTT a los medios de cultivo que luego se cultivaron durante otras 3 horas. Se disolvieron los cristales de formazano formados usando sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se midió la absorbancia de la disolución resultante a 560 nm. Después del cultivo de 48 horas, la relación de la cifra de células cultivadas sobre una placa de pocillos no tratada con el compuesto con respecto a la cifra de células vivas en una placa de pocillos tratada con los compuestos sintetizados en los ejemplos se indicó como la viabilidad celular (%) según cada concentración tratada. Se representó un gráfico de curva de viabilidad celular y se calculó el valor de concentración (CIC50) del compuesto al que el crecimiento se inhibió el 50 % para confirmar el efecto de inhibición de la proliferación de células de cáncer. Por tanto, se mostró la viabilidad del crecimiento celular (%) cuando la concentración del derivado de biguanida tratado y el clorhidrato de metformina como control fueron 100 uM.

Los resultados de medir los efectos sobre la inhibición del crecimiento de células de cáncer se enumeran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

[Tabla 2]

Ejemplo	Efecto de la inhibición sobre el crecimiento de células de cáncer	
	IC50 (uM)	Inhibición del crecimiento celular (%) a 100 uM
Clorhidrato de metformina	2846	1,8
7	17,2	97,4
8	88,6	50,5
11	>100	42,7
13	>100	41,9
14	>100	30,4
15	>100	27,9
16	>100	49,1
17	41,0	60,8
18	23,1	64,3

ES 2 657 551 T3

Ejemplo	Efecto de la inhibición sobre el crecimiento de células de cáncer	
	IC50 (uM)	Inhibición del crecimiento celular (%) a 100 uM
19	35,7	94,7
20	>100	9,2
22	>100	43,9
23	>100	39,5
24	93,2	51,7
25	28,0	96,6
27	70,5	64,9
28	>100	28,3
30	>100	47,0
31	17,6	65,9
33	4,9	25,3
34	92,8	97,3
35	23,2	53,8
36	>100	97,2
37	39,3	23,5
38	32,4	61,6
39	16,2	78,9
40	36,9	97,8
41	25,6	97,4
42	16,2	96,8
43	>100	97,7
44	15,2	32,6
45	8,2	96,9
46	21,3	100,6
47	7,4	100,4
48	13,4	96,4
49	9,2	97,0
50	5,7	97,0
51	>100	96,8
52	76,4	46,5
53	9,1	63,7
54	21,1	98,0
55	10,3	97,7

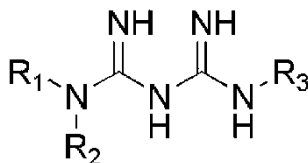
ES 2 657 551 T3

Ejemplo	Efecto de la inhibición sobre el crecimiento de células de cáncer	
	IC50 (uM)	Inhibición del crecimiento celular (%) a 100 uM
56	ND	97,6
57	>200	23,2 (a 200 uM)
58	43,2	32,3
59	21,9	56,6
60	22,4	73,7
61	19,8	94,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



5 en la que R₁ y R₂ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros seleccionado del grupo que consiste en un azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y azepano, en la que el piperazino está sustituido con alquilo C₁₋₆,

10 R₃ es cicloalquilo C₄₋₇; o alquilo C₁₋₆ que está sustituido con arilo C₃₋₁₂ que está seleccionado del grupo que consiste en un fenilo, y naftalenilo, en el que arilo C₃₋₁₂ está sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente no de hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y el sustituyente no de hidrógeno está sin sustituir o adicionalmente sustituido con halógeno.

2. El compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es

N1-piperidin-N5-(3-trifluorometil)bencilbiguanida;

N1-pirrolidin-N5-ciclopentilbiguanida;

15 N1-piperidin-N5-ciclopentilbiguanida;

N1-azepano-N5-ciclopentilbiguanida;

N1-piperidin-N5-ciclohexilbiguanida;

N1-pirrolidin-N5-cicloheptilbiguanida;

N1-piperidin-N5-cicloheptilbiguanida;

20 N1-azepano-N5-cicloheptilbiguanida;

N1-piperidin-N5-(naftalen-1-il)metilbiguanida;

N1-piperidin-N5-bencilbiguanida;

N1-piperidin-N5-(4-metil)bencilbiguanida;

N1-piperidin-N5-(4-metoxi)bencilbiguanida;

25 N1-piperidin-N5-(3-fluoro)bencilbiguanida;

N1-piperidin-N5-(4-fluoro)bencilbiguanida;

N1-pirrolidin-N5-(4-cloro)bencilbiguanida;

N1-piperidin-N5-(4-cloro)bencilbiguanida;

N1-azepano-N5-(4-cloro)bencilbiguanida;

30 N1-pirrolidin-N5-(4-bromo)bencilbiguanida;

N1-piperidin-N5-(4-bromo)bencilbiguanida;

N1-morfolin-N5-(3-trifluorometil)bencilbiguanida;

N1-azetidín-N5-(4-trifluorometil)bencilbiguanida;

N1-pirrolidin-N5-(4-trifluorometil)bencilbiguanida;

35 N1-piperidin-N5-(4-trifluorometil)bencilbiguanida;

N1-azetidín-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida;

- N1-pirrolidin-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida;
 N1-(4-metil)piperazin-N5-(4-trifluorometoxi)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(4-fluoro-3-trifluorometil)bencilbiguanida;
 5 N1-piperidin-N5-(4-cloro-3-trifluorometil)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(3-fluoro-4-trifluorometil)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(3-cloro-4-trifluorometil)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(4-fluoro-3-trifluorometoxi)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(3-fluoro-4-trifluorometoxi)bencilbiguanida;
 10 N1-piperidin-N5-(3-cloro-4-trifluorometoxi)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(2,6-difluoro)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(3,4-difluoro)bencilbiguanida;
 N1-piperidin-N5-(2,4-dicloro)bencilbiguanida;
 N1-pirrolidin-N5-(3,4-dicloro)bencilbiguanida;
 15 N1-piperidin-N5-(3,4-dicloro)bencilbiguanida;
 N1-pirrolidin-N5-(fenetil)biguanida;
 N1-piperidin-N5-(fenetil)biguanida;
 N1-azepano-N5-(fenetil)biguanida;
 N1-azepano-N5-((4-fluoro)fenetil)biguanida; o
 20 N1-azepano-N5-((4-cloro)fenetil)biguanida.
3. El compuesto de fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, monoamida de ácido succínico, ácido glutámico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido antranílico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido dicloroacético, ácido aminooxiacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico y ácido bórico.
- 25
4. El compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como una medicina.
- 30
5. Un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hígado graso, enfermedad de las arterias coronarias, osteoporosis, síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico, cáncer, dolor muscular, daño de miocitos y rabdomiólisis:
- 35
6. El compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, en el que la diabetes mellitus es diabetes mellitus independiente de insulina.
7. El compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, en el que el tratamiento de cáncer incluye inhibición de la reaparición o metástasis de cáncer.
- 40
8. El compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 5, en el que el cáncer es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de sangre y cáncer de hígado.