



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 897**

51 Int. Cl.:

C07C 233/00 (2006.01) **C07C 235/00** (2006.01)
C07C 237/00 (2006.01) **C07D 207/08** (2006.01)
C07D 207/30 (2006.01) **C07D 207/46** (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01) **C07D 211/30** (2006.01)
C07D 211/32 (2006.01) **C07D 215/38** (2006.01)
C07D 233/66 (2006.01) **C07D 233/90** (2006.01)
C07D 239/02 (2006.01) **C07D 241/00** (2006.01)
C07D 241/02 (2006.01) **C07D 249/04** (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01) **C07D 249/14** (2006.01)
C07D 261/06 (2006.01) **C07D 263/34** (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98957349 .8**

86 Fecha de presentación : **20.10.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1032556**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2000**

54 Título: **Compuestos farmacéuticamente activos y métodos de uso.**

30 Prioridad: **21.10.1997 US 64830 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940, US**

72 Inventor/es: **Durant, Graham, J. y
Padmanabhan, Seetharamaiyer**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos farmacéuticamente activos y métodos de uso.

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud es una continuación en parte de la solicitud provisional estadounidense 60/064.830, presentada el 21 de octubre de 1997, solicitud que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

10 Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticamente activos, incluyendo compuestos de acilguanidina, y a usos y a composiciones farmacéuticas que utilizan o comprenden uno o más de tales compuestos. Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento o la profilaxis de una lesión neurológica y de trastornos neurodegenerativos.

2. Antecedentes

La muerte (degeneración) de células nerviosas puede provocar efectos potencialmente devastadores e irreversibles para un individuo y pueden producirse por ejemplo como resultado de un accidente cerebrovascular, infarto de miocardio u otro traumatismo o isquemia cerebral o de la médula espinal. Adicionalmente, los trastornos neurodegenerativos implican la muerte (degeneración) de células nerviosas tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down y enfermedad de Korsakoff.

Se han investigado tratamientos para tratar la degeneración de células nerviosas y los trastornos relacionados, por ejemplo, limitando el grado de muerte de células nerviosas que puede producirse de otro modo en un individuo. Véanse, por ejemplo, N. L. Reddy *et al.*, *J. Med. Checo.*, 37: 260-267 (1994); y el documento WO 95/20950.

El compuesto MK-801 ha mostrado buenos resultados en una variedad de modelos *in vivo* de accidente cerebrovascular. Véanse B. Meldrum, *Cerebrovascular Brain Metab. Rev.*, 2:27-57 (1990); D. Choi, *Cerebrovascular Brain Metab. Rev.*, 2:105-147 (1990). Véase también Merck Index, monografía 3392, 11ª ed., 1989. Por ejemplo, el MK-801 muestra una buena actividad en pruebas audiogénicas en ratones, un modelo reconocido para la evaluación de fármacos neuroprotectores. Véanse, por ejemplo, M. Tricklebank *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, 167:127-135 (1989); T. Seyfried, *Federation Proceedings*, 38(10):2399-2404 (1979).

Sin embargo, el MK-801 también ha mostrado toxicidad y el desarrollo clínico adicional del compuesto es actualmente incierto. Véase J. W. Olney *et al.*, *Science*, 244:1360-1362 (1989); W. Koek *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 252:349-357 (1990); F.R. Sharp *et al.*, *Society for Neuroscience Abstr.*, resumen nº 482.3 (1992).

Por tanto, sería muy deseable tener nuevos agentes neuroprotectores, particularmente agentes para limitar el grado o tratar de otro modo la muerte (degeneración) de células nerviosas tal como puede producirse con un accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o traumatismo cerebral o de la médula espinal, o para tratar trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down y enfermedad de Korsakoff.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de acilguanidina seleccionados de:

N-(4-metilbenzoi)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(1-naftil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(2,5-dibromofenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;

N-(4-metilbenzoi)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;

ES 2 297 897 T3

- N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
- N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
- 5 N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
- N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;
- N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
- 10 N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
- 15 N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- N-(fenilacetil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
- N-(fenilacetil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- 20 N-(fenilacetil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
- N-(fenilacetil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
- 25 N-(fenilacetil)-N'-(4-isopropilfenil)-N'-metilguanidina;
- N-(adamantan-1-carbonil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
- N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
- 30 N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
- N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- 35 N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
- N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(2,5-dibromofenil)guanidina;
- N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)-N'-metilguanidina;
- 40 N-(4-clorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
- N-(4-clorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
- 45 N-(4-clorobenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;
- N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
- N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- 50 N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
- N-(4-clorobenzoil)-N'-(2,5-dibromofenil)guanidina;
- 55 N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
- N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;
- N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
- 60 N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
- 65 N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
- N-(tiofen-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;

ES 2 297 897 T3

- N-(tiofen-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
5 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
10 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-metil-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
15 N-(furan-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
20 N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
25 N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)-N'-metilguanidina;
N-(piridin-3-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(piridin-3-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
30 N-(piridin-3-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(piridin-3-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
35 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
40 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;
N-(1-naftoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
45 N-(1-naftoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(1-naftoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
50 N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(4-butoxibenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
55 N-(4-butoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(4-butoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;
N-(4-etoxibenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
60 N-(4-etoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(bencil)guanidina;
65 N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-fenetil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;

ES 2 297 897 T3

- N-(4-metilbenzoi)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
N-(4-metilbenzoi)-N'-(1-naftilmetil)guanidina;
5 N-(4-metilbenzoi)-N'-(2-(4-clorofenil)etil)guanidina;
N-(4-metilbenzoi)-N'-(5-fenilpentil)guanidina;
N-(4-metilbenzoi)-N'-(3-fenoxipropil)guanidina;
10 N-(3,4-diclorobenzoi)-N'-(bencil)guanidina;
N-(3,4-diclorobenzoi)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
15 N-(4-clorobenzoi)-N'-(2-fenetil)guanidina;
N-(4-clorobenzoi)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoi)-N'-(2-fenetil)guanidina;
20 N-(4-metoxibenzoi)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoi)-N'-(2-(4-clorofenilet)guanidina;
25 N-(4-metoxibenzoi)-N'-(1-naftilmetil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoi)-N'-(3,4,5-trimetoxibencil)guanidina;
N-(4-etoxibenzoi)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
30 N-(4-etoxibenzoi)-N'-(2-fenetil)guanidina;
N-(4-etoxibenzoi)-N'-(2-(4-clorofenil)etil)guanidina;
35 N-(4-etoxibenzoi)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
N-(4-etoxibenzoi)-N'-(1-naftilmetil)guanidina;
N-(4-butoxibenzoi)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
40 N-(4-butoxibenzoi)-N'-(2-fenetil)guanidina;
N-(4-butoxibenzoi)-N'-(2-(4-clorofenil)etil)guanidina;
45 N-(4-butoxibenzoi)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
N-(4-butoxibenzoi)-N'-(2-(3-indol)etil)guanidina;
N-(3,4,5-trimetoxibenzoi)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
50 N-(3,4,5-trimetoxibenzoi)-N'-(2-(3-indol)etil)guanidina;
N-(3,4,5-trimetoxibenzoi)-N'-(2-fenilet)guanidina;
55 N-(1-naftoil)-N'-(bencil)guanidina;
N-(1-naftoil)-N'-(2-fenilet)guanidina;
N-(1-naftoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
60 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(bencil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(2-fenilet)guanidina;
65 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
N-(4-metilbenzoi)-N'-(ciclohexil)-N''-metilguanidina;

- N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)-N''-metilguanidina;
 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(5-fenilpentil)guanidina;
 5 N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
 N-(2-metilbenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
 N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
 10 N-(2-metilbenzoil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(2-fenoxipropil)guanidina;
 15 N-(4-butoxibenzoil)-N'-(5-fenilpentil)guanidina;
 N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-fenoxietil)guanidina;
 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(2-fenoxietil)guanidina;
 20 N-(4-etoxibenzoil)-N'-[(2-benciltio)etil]guanidina;
 N-(4-etoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;
 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos.

Los compuestos de la invención son útiles para varias aplicaciones terapéuticas. En particular, la invención incluye métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de lesiones/estados neurológicos tales como epilepsia, estados neurodegenerativos y/o muerte (degeneración) de células nerviosas que resultan de o asociados con por ejemplo hipoxia, hipoglucemia, isquemia cerebral o de la médula espinal, isquemia retiniana, traumatismo cerebral o de la médula espinal o deficiencias neurológicas posquirúrgicas y similares así como dolor neuropático. La invención incluye también métodos para tratar la necropatía periférica. Los compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento de una persona susceptible de o que padece accidente cerebrovascular o infarto de miocardio o deficiencias neurológicas relacionadas con paro cardíaco, una persona que padece o susceptible de lesión cerebral o de la médula ósea, o una persona que padece los efectos de la degeneración o isquemia retiniana, o una persona que padece flujo sanguíneo o suministro de nutrientes disminuido al tejido retiniano o nervio óptico, traumatismo retiniano, glaucoma o lesión del nervio óptico. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar y/o prevenir diversas enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Korsakoff, parálisis cerebral y/o demencia asociada a la edad. Los compuestos de la invención serán además útiles para tratar y/o prevenir migrañas, zóster (herpes zóster), epilepsia, vómitos y/o síntomas de abstinencia narcótica. Los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de diversos tipos de dolor, incluyendo por ejemplo dolor crónico. Los métodos de tratamiento de la invención en general comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención a un animal, incluyendo un mamífero, particularmente un ser humano. Los compuestos particularmente preferidos de la invención muestran una buena actividad en un ensayo audiogénico anticonvulsivo *in vivo* en ratones por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 11 posterior, preferiblemente una inhibición de aproximadamente el 20% o superior a una dosis de un compuesto de la invención de 20 mg/kg, más preferiblemente una inhibición de aproximadamente el 50% o superior a una dosis de 20 mg/kg en un ensayo audiogénico anticonvulsivo *in vivo* de este tipo.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención y un vehículo adecuado para las composiciones.

55 Otros aspectos de la invención se dan a conocer a continuación.

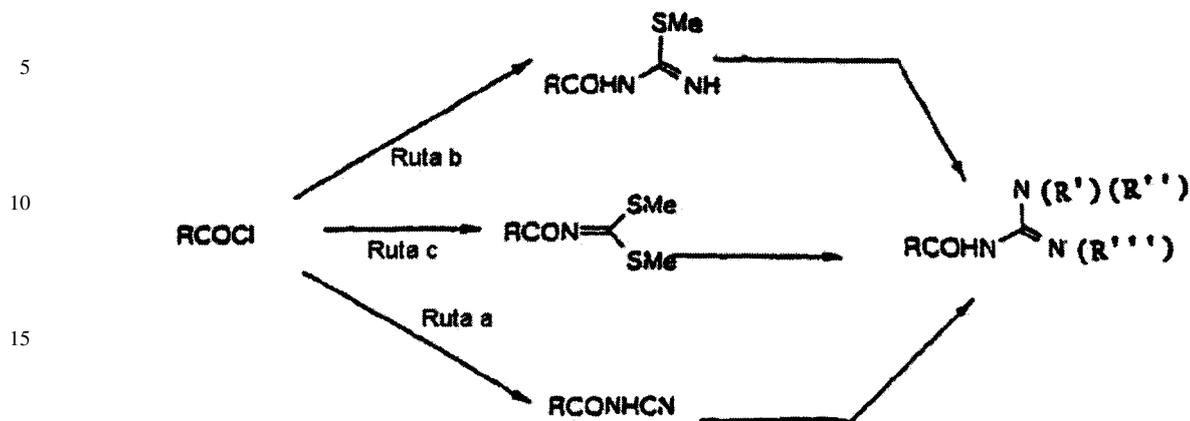
Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto ahora que los compuestos de la invención son útiles para aplicaciones terapéuticas, incluyendo para tratar una lesión neurológica o un trastorno neurodegenerativo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de manera adecuada mediante una o más rutas diversas que se representan de manera general en el siguiente esquema.

65

Esquema



Más específicamente, tal como se representa de manera general en la "ruta a" anterior, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto precursor de amina adecuado con un compuesto de cianamida sustituida adecuado que proporciona el grupo R deseado.

Puede emplearse una amina secundaria para preparar compuestos en los que R^2 es distinto de hidrógeno. Por ejemplo, puede emplearse una N-metilnilina u otra N-alquilnilina para proporcionar un sustituyente R^2 de alquilo.

Los compuestos de cianamida adecuados incluirán compuestos de ariloilcianamida (es decir aril(C=O)NHCN) tal como benzoilcianamida sustituida o no sustituida y similares; una arilalcanoilcianamida tal como fenilacetilcianamida sustituida o no sustituida ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{NHCN}$) y similares; una alcanoilcianamida cíclica tal como adamantancarboxilcianamida y similares; o una (carbonil)cianamida heteroaromática o una (carbonil)cianamida heterocíclica tal como (2-tiofencarbonil)cianamida, (2-furanilcarbonil)cianamida, (3-piridilcarbonil)cianamida, y similares; o un reactivo de aralquilo, heteroaralquilo o alquilo heterocíclico tal como por ejemplo fenilacetato de metilo y similares. Véanse los ejemplos posteriores.

Los reactivos de cianamida pueden prepararse fácilmente, por ejemplo mediante la reacción del reactivo de cloruro de carbonilo sustituido correspondiente con cianamida en condiciones adecuadas, por ejemplo en presencia de una base con agitación a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción. Entonces puede neutralizarse la disolución de reacción con la cianamida sustituida así formada y aislarse el producto mediante procedimientos convencionales. Véanse los ejemplos posteriores para condiciones a modo de ejemplo.

Normalmente se hace reaccionar una sal (por ejemplo una sal de HCl) del compuesto precursor de amina con el reactivo de cianamida sustituida. Puede hacerse reaccionar el precursor de amina con el reactivo de cianamida sustituida en un disolvente adecuado tal como clorobenceno, tolueno o xileno con calentamiento (por ejemplo temperatura de reflujo) hasta la finalización de la reacción, por ejemplo 2 o más horas.

Tal como se representa de manera general en la "ruta b" anterior, los compuestos de la invención también pueden prepararse mediante la reacción de una carbonilisotiurea sustituida ($\text{RCONHC}(\text{=NH})\text{SCH}_3$ en la ruta b anterior) y un compuesto precursor de amina sustituida, normalmente una amina alifática sustituida tal como una arilalquilamina, por ejemplo $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Esta "ruta b" es particularmente adecuada para la síntesis de compuestos que contienen un grupo alquileo.

El reactivo de isotiurea puede prepararse fácilmente mediante la reacción de S-metilisotiurea con un cloruro de carbonilo sustituido deseado tal como un compuesto de cloruro de benzoilo en presencia de una base y en un disolvente adecuado tal como dietil éter acuoso a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Para las condiciones a modo de ejemplo, véanse el ejemplo 5, parte I; ejemplo 6, parte I; ejemplo 7, parte I; y ejemplo 8, parte I, posteriores. El derivado de isotiurea así formado se hace reaccionar entonces con la amina sustituida en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como tolueno, clorobenceno u otro disolvente aromático con calentamiento, por ejemplo temperatura de reflujo. Véanse el ejemplo 5, parte I; ejemplo 6, parte I; ejemplo 7, parte I; y ejemplo 8, parte I, posteriores para las condiciones a modo de ejemplo.

Tal como se representa de manera general en la "ruta c" anterior, los compuestos de la invención que contienen un sustituyente N" que es distinto de hidrógeno pueden prepararse de manera adecuada mediante la reacción de un carbimidoditiolato sustituido ($\text{RCON}=\text{C}(\text{SCH}_3)_2$ en la ruta c anterior) y reacciones secuenciales de compuestos precursores de amina sustituida. El carbimidoditiolato sustituido puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de amida sustituida deseado con disulfuro de carbono en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y en presencia de una base tal como hidruro de sodio. El compuesto de carbimidoditiolato sustituido aislado se hace reaccionar con un ligero exceso molar de una amina sustituida deseada (que proporciona el grupo R deseado). La tiourea resultante se

hace reaccionar adicionalmente con una amina sustituida para proporcionar una sustitución N^o. Véase el ejemplo 9 posterior para las condiciones a modo de ejemplo.

5 Tal como se trató anteriormente, la presente invención incluye métodos para tratar prevenir ciertos trastornos neurológicos, incluyendo las consecuencias de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y lesión cerebral o craneal traumática, epilepsia o enfermedades neurodegenerativas que comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un sujeto incluyendo un mamífero, tal como un primate, especialmente un ser humano, que necesite tal tratamiento. En particular, la invención proporciona métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de la muerte (degeneración) de células nerviosas que resulta por ejemplo de hipoxia, hipoglucemia, isquemia cerebral o de la médula espinal, traumatismo cerebral o de la médula espinal, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o ahogamiento. Los candidatos típicos para el tratamiento incluyen por ejemplo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y/o personas que padecen deficiencias neurológicas por paro cardíaco, pacientes con lesión cerebral o de la médula ósea, pacientes que están sometiéndose a cirugía grave tal como cirugía cardíaca en la que la isquemia cerebral es una complicación potencial y pacientes tales como diversos que padecen síndrome de descompresión debido a embolia gaseosa en el torrente circulatorio. Los candidatos para el tratamiento también incluirán aquellos pacientes que están sometiéndose a una intervención quirúrgica que implica circulación extracorporeal tal como por ejemplo un procedimiento de derivación. Los sujetos que padecen o susceptibles de necropatía periférica pueden tratarse según la invención mediante la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas I a X o fórmulas I' a X'.

20 La invención proporciona en particular métodos para el tratamiento que comprenden la administración de uno o más compuestos de la invención a un paciente que está sometiéndose a cirugía u otro procedimiento en el que la isquemia cerebral o de la médula espinal es un riesgo potencial. Por ejemplo, la endoarteriectomía carotídea es una intervención quirúrgica empleada para corregir la aterosclerosis de las arterias carótidas. Los riesgos principales asociados con el procedimiento incluyen la embolización intraoperatoria y el peligro de hipertensión en el cerebro tras un flujo sanguíneo cerebral aumentado, que puede dar como resultado un aneurisma o hemorragia. Por tanto, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención podrá administrarse preoperatoria o perioperatoriamente para reducir tales riesgos asociados con la endoarteriectomía carotídea, u otras deficiencias neurológicas posquirúrgicas.

30 La invención incluye además métodos para la profilaxis frente a las deficiencias neurológicas que resultan de por ejemplo cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria y cirugía de reemplazo de la válvula aórtica, u otro procedimiento que implique circulación extracorporeal. Esos métodos comprenderán la administración a un paciente que está sometiéndose a tales intervenciones quirúrgicas de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención, normalmente o bien preoperatoria o bien perioperatoriamente.

35 La invención también proporciona métodos para la profilaxis y el tratamiento frente a una lesión neurológica para pacientes que sufren un infarto de miocardio, un procedimiento que puede dar como resultado una lesión isquémica en el paciente. Tales métodos comprenderán la administración a un paciente que está sometiéndose a tal intervención quirúrgica de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención, normalmente o bien preoperatoria o bien perioperatoriamente.

40 También se proporcionan métodos para tratar o prevenir el dolor neuropático tal como lo pueden experimentar pacientes con cáncer, personas que tienen diabetes, amputados y otras personas que pueden experimentar dolor neuropático. Estos métodos para el tratamiento comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un paciente que necesite tal tratamiento.

45 La invención también proporciona métodos para el tratamiento y la profilaxis frente a degeneración o isquemia retiniana y que da como resultado una pérdida de visión. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse por vía parenteral o mediante otro procedimiento tal como se describe en el presente documento a un sujeto que padece o susceptible de lesión isquémica que puede afectar de manera adversa a la función retiniana, por ejemplo, presiones intraoculares significativamente elevadas, enfermedades tales como oclusión de la vena o arteria retiniana, diabetes u otras enfermedades isquémicas relacionadas con los ojos. La administración posisquémica también puede limitar el daño retiniano. La invención incluye también métodos para el tratamiento y la profilaxis frente al flujo sanguíneo o suministro de nutrientes disminuido al tejido retiniano o nervio óptico, o el tratamiento o la profilaxis frente a traumatismo retiniano o lesión del nervio óptico. Los sujetos para el tratamiento según tales métodos terapéuticos de la invención pueden padecer o ser susceptibles de isquemia retiniana que está asociada con aterosclerosis, insuficiencia capilar venosa, retinopatías venosas o arteriales obstructivas, degeneración macular senil, glaucoma o edema macular cistoide, o la isquemia retiniana puede estar asociada a un tumor o lesión del mamífero. La inyección intravítrea de un compuesto de la invención también puede ser una vía de administración preferida para proporcionar un tratamiento más directo para la retina isquémica.

60 La invención también proporciona métodos para el tratamiento de un sujeto que padece zóster así como el tratamiento de una persona que padece o susceptible de migrañas, particularmente para aliviar el dolor y el malestar asociados con estos trastornos. Tal como se trató anteriormente, los compuestos de la invención también son útiles para tratar personas que padecen diversos tipos de dolor, incluyendo dolor crónico. Estos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención a un paciente que necesite tratamiento.

La invención proporciona además un método de tratamiento de la enfermedad de Korsakoff, un estado inducido por el alcoholismo crónico, que comprende administrar a un sujeto incluyendo un mamífero, particularmente un ser humano, uno o más compuestos de la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad. Se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad para la atenuación de la pérdida celular, hemorragias y/o cambios de aminoácidos asociados con la enfermedad de Korsakoff.

Tal como se trató anteriormente, la invención incluye también métodos para tratar una persona que padece o susceptible de parálisis cerebral, vómitos, síntomas de abstinencia narcótica y demencia asociada a la edad, que comprenden administrar a un sujeto incluyendo un mamífero, particularmente un ser humano, uno o más compuestos de la invención en una cantidad eficaz para tratar el estado.

La invención incluye también métodos para el tratamiento de infecciones, incluyendo infecciones de bacterias Gram negativas y Gram positivas, que comprenden administrar una combinación de 1) un antibiótico aminoglucósido, y 2) un compuesto de la invención. Una amplia variedad de antibióticos aminoglucósidos son adecuados para su uso en las formulaciones de la invención. Normalmente, los antibióticos aminoglucósidos adecuados contienen dos o más aminoazúcares (aminoglucósidos) conectados a un núcleo de amino-ciclitol. Antibióticos aminoglucósidos a modo de ejemplo preferidos para su uso en formulaciones de la presente invención incluyen agentes clínicos tales como gentamicina, amikacina, kanamicina, estreptomycin, paromomicina, neomicina, netilmicina y tobramicina. Otros aminoglucósidos adecuados incluyen seldomicinas, sisomicinas, aurimicina, lividomicinas, estreptotricinas, hibrimicinas, coralimocina, butirosina, estreptomutinas, nebramicinas, tenebrimicinas, ribostamicinas, destomicinas, trehalosaminas, miomicinas, fortimicinas, mutamicinas y kasugamicina. Se dan a conocer también antibióticos aminoglucósidos adecuados en las patentes estadounidenses números 5.508.269; 4.645.760; y 4.380.625. Sin embargo, debe apreciarse que la presente invención no se limita a ningún antibiótico aminoglucósido particular, y la invención puede aplicarse a cualquier antibiótico aminoglucósido conocido ahora o descubierto o desarrollado posteriormente. El aminoglucósido y uno o más compuestos de la invención pueden administrarse simultáneamente, en las mismas o diferentes formulaciones farmacéuticas, o secuencialmente. Preferiblemente, los componentes de la combinación se administran sustancialmente de manera simultánea, por ejemplo en una composición farmacéutica unitaria que contiene los dos componentes. Los métodos y las composiciones preferidos que comprenden un aminoglucósido en combinación con un compuesto de la invención serán eficaces frente a infecciones tratadas previamente con antibióticos aminoglucósidos, pero con la ventaja significativa de una disminución en la aparición de ototoxicidad con respecto al uso de un antibiótico aminoglucósido solo.

Tal como se trató anteriormente, los compuestos preferidos de la invención en una prueba audiogénica anticonvulsiva *in vivo* convencional, tal como el ensayo audiogénico en ratones del ejemplo 11 posterior, en el que se inyectan por vía intraperitoneal ratones DBA/2 con una edad de aproximadamente 20-23 días con un compuesto de prueba 30 minutos antes de colocarse en una campana con exposición a un estímulo auditivo de onda sinusoidal de 12 KHz a 110-120 db. Las referencias en el presente documento a "ensayo audiogénico" *in vivo* pretenden hacer referencia a ese protocolo. Los compuestos generalmente preferidos muestran una inhibición del 20% o más (con respecto a los sujetos tratados sólo con control de vehículo) a una dosis de 20 mg/kg, más preferiblemente una inhibición de aproximadamente el 50% o superior a una dosis de 20 mg/kg en un ensayo audiogénico *in vivo* de este tipo. Tal como se trató anteriormente, se ha reconocido la actividad en el ensayo audiogénico como un indicador de que un compuesto de prueba tiene propiedades neuroprotectoras. Véase, por ejemplo, M. Tricklebank *et al.*, European Journal of Pharmacology, citado anteriormente; T. Seyfried, Federation Proceedings, citado anteriormente.

La invención proporciona también métodos para determinar la actividad de unión de compuestos de la invención así como métodos diagnósticos de la actividad de unión *in vitro* e *in vivo* usando uno o más compuestos radiomarcados de la invención, por ejemplo, un compuesto de la invención que está marcado con ¹²⁵I, tritio, ³²P, ⁹⁹Tc o similares, preferiblemente ¹²⁵I. Por ejemplo, un compuesto de la invención que tiene un fenilo u otro sustituyente de arilo que es un anillo sustituido con uno o más grupos ¹²⁵I puede administrarse a un mamífero y explorarse entonces el sujeto para determinar la unión del compuesto. Específicamente, puede emplearse tomografía computerizada por emisión de fotón único ("SPECT") para detectar tal unión. Un análisis de este tipo del mamífero puede ayudar por ejemplo en el diagnóstico y tratamiento de isquemia cerebral aguda. Es decir, un compuesto marcado de la invención se unirá de manera selectiva al tejido isquémico de por ejemplo el cerebro de un sujeto para diferenciar entre tejido isquémico y no isquémico y evaluar de este modo el traumatismo u otra lesión del cerebro.

Por consiguiente, la invención incluye compuestos de la invención que contienen un radiomarcador tal como ¹²⁵I, tritio, ³²P, ⁹⁹Tc o similares, preferiblemente ¹²⁵I. Tales compuestos radiomarcados pueden prepararse de manera adecuada mediante procedimientos conocidos en la técnica sintética. Por ejemplo, un compuesto de la invención que tiene un grupo aromático, tal como fenilo, que tiene un sustituyente de anillo de bromo o cloro puede emplearse en una reacción de marcado por intercambio para proporcionar el compuesto correspondiente que tiene un sustituyente de anillo de ¹²⁵I.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento junto con otros medicamentos. Por ejemplo, para el tratamiento de una víctima de accidente cerebrovascular o una persona susceptible de accidente cerebrovascular, puede administrarse uno o más compuestos de fórmula I de manera adecuada junto con un fármaco seleccionado como diana para la interacción en el mecanismo de coagulación de la sangre tal como estreptoquinasa, tPA, uroquinasa y otros agentes que lisan los coágulos. También, uno o más compuestos de la invención pueden administrarse junto con agentes tales como heparina y compuestos a base de heparina relacionados, acenocumarol u otros anticoagulantes conocidos.

ES 2 297 897 T3

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía intranasal, vía oral o mediante inyección, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa, o por medios transdérmicos, intraoculares o enterales. La dosis óptima puede determinarse por medios convencionales. Los compuestos de la invención se administran de manera adecuada a un sujeto en forma protonada y soluble en agua, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, hemisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, citrato, maleato, mesilato, etc.

Los compuestos de la invención pueden emplearse o bien solos o bien en combinación con uno o más otros agentes terapéuticos tal como se trató anteriormente, como una composición farmacéutica en mezcla con un excipiente convencional, es decir, sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para la aplicación parenteral, enteral o intranasal que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos y no son perjudiciales para los receptores de las mismas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen pero no se limitan a agua, disoluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, esencia de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres petroterales de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y si se desea mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, aromatizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan perjudicialmente con los compuestos activos.

Para la aplicación parenteral, son particularmente adecuadas las disoluciones, preferiblemente disoluciones acuosas o acuosas así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluyendo supositorios. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes.

Para la aplicación enteral, son particularmente adecuados los comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar o cápsulas que tienen talco y/o aglutinante de vehículo de hidrato de carbono o similares, siendo el vehículo preferiblemente lactosa y/o almidón de maíz y/o almidón de patata. Puede usarse un jarabe, elixir o similar en el que se emplea un vehículo edulcorado. Pueden formularse composiciones de liberación sostenida incluyendo aquellas en las que el componente activo está protegido con recubrimientos degradables de diferente manera, por ejemplo, mediante microencapsulación, múltiples recubrimientos, etc.

Para las aplicaciones tópicas, las formulaciones pueden prepararse en una pomada o crema tópica que contiene uno o más compuestos de la invención. Cuando se formula como una pomada, pueden emplearse de manera adecuada uno o más compuestos de la invención con una base o bien parafínica o bien miscible en agua. El uno o más compuestos también pueden formularse con una base de crema de aceite en agua. Otras formulaciones tópicas adecuadas incluyen por ejemplo pastillas para chupar y parches dérmicos.

Se prefiere la administración intravenosa o parenteral, por ejemplo, administración subcutánea, intraperitoneal o intramuscular. Los compuestos de esta invención son particularmente valiosos en el tratamiento de sujetos mamíferos, por ejemplo, seres humanos, para proporcionar profilaxis y/o tratamiento neuroprotector. Normalmente, tales sujetos incluyen aquellos afectados por enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down y enfermedad de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento aquellos sujetos que padecen o con probabilidad de padecer disfunciones del sistema nervioso que resultan de, por ejemplo, epilepsia o degeneración de las células nerviosas que es el resultado de hipoxia, hipoglucemia, isquemia cerebral o de la médula espinal o traumatismo cerebral o de la médula espinal. Tal como se trató anteriormente, los candidatos típicos para el tratamiento incluyen pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, lesión cerebral o de la médula espinal, pacientes que están sometidos a cirugía grave en la que la isquemia cerebral o de la médula espinal es una complicación potencial y pacientes tal como diversos que padecen síndrome de descompresión debido a embolia gaseosa en el torrente circulatorio.

Se apreciará que las cantidades preferidas reales de compuestos activos usados en un tratamiento dado variarán según el compuesto específico que esté utilizándose, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de aplicación, etc. Las tasas de administración óptimas para un protocolo de administración dado pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando pruebas de determinación de dosificación convencionales realizadas con respecto a las directrices anteriores. En general, una dosis eficaz adecuada de uno o más compuestos de la invención, particularmente cuando se usa(n) el/los compuesto(s) más potente(s) de la invención, estará en el intervalo de desde 0,01 hasta 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el intervalo de desde 0,01 hasta 20 miligramos por kilogramo de peso corporal de receptor por día, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 4 miligramos por kilogramo de peso corporal de receptor por día. La dosis deseada se administra de manera adecuada una vez al día, o varias subdosis, por ejemplo de 2 a 4 subdosis, se administran a intervalos apropiados a lo largo del día u otro programa apropiado. Tales subdosis pueden administrarse como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contienen desde 0,05 hasta 10 miligramos de compuesto(s) de la invención, por dosificación unitaria, preferiblemente desde 0,2 hasta 2 miligramos por dosificación unitaria.

Los compuestos de la invención también serán útiles como aceleradores del caucho. Véase la patente estadounidense número 1.411.713 para una discusión de aplicaciones de aceleradores del caucho.

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la invención, en los que el ejemplo 2 es un ejemplo de referencia no comprendido por la invención.

Comentarios generales

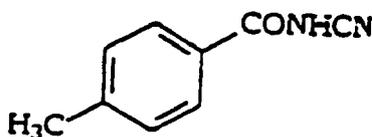
Se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos en un aparato Mel-Temp II y no están corregidos. Los rendimientos son de productos aislados y no se optimizaron. Los $^1\text{H-RMN}$ se ejecutaron en un espectrofotómetro Varian Gemini de 300 MHz y los desplazamientos químicos se notificaron en ppm (δ) con respecto a la señal residual del disolvente deuterado (CHD_2OD 3,30, CDCl_3 7,26). Las determinaciones de pureza para HPLC se llevaron a cabo usando un sistema de gradiente Beckman 126 con detección de UV a 220 nm. Gradiente lineal de 30 minutos: del 2 al 98% de CH_3CN en H_2O (TFA al 0,1%) Columna: Ultrasphere ODS (AC-2) 5 mm 4,6 X 250 mm con precolumna C-18, tasa de flujo 1 ml/min.

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-isopropilfenil)guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de $R=4\text{-CH}_3$, C_6H_4 ; cada $R^1=R^2=\text{H}$; $X=\text{enlace químico}$; $R^3=4\text{-isopropilfenilo}$)

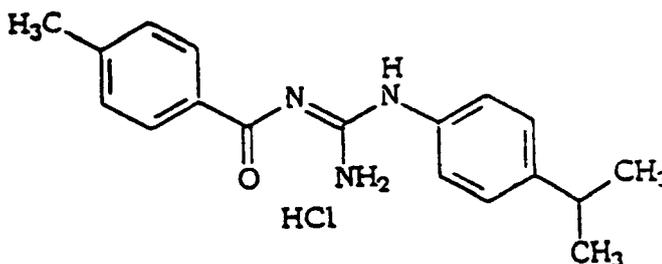
Parte I

4-Metilbenzoilcianamida



A una disolución de cianamida (1,05 g, 0,025 mmol) en 25 ml de hidróxido de sodio (10%) se añadió lentamente a una disolución de cloruro de 4-metilbenzoilo (3,3 ml, 0,025 mmol) en éter (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se enfrió la mezcla de reacción en un baño con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico (10%) hasta pH 2. Se filtró el sólido blanco separado, se lavó con agua, después con hexanos y se secó a alto vacío para dar la *N*-(4-metilbenzoil)cianamida (3,4 g); p.f. 140-142°C (p.f. según la bibliografía 149-150°C); pureza del 88% para HPLC; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 2,42 (s, 3H, CH_3), 7,38 (d, 2H, ArH), 7,78 (d, 2H, ArH).

Parte II

Clorhidrato de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-isopropilfenil)guanidina

Una mezcla de *N*-(4-metilbenzoil)cianamida (160 mg, 1 mmol) y clorhidrato de 4-isopropilfenilamina (185 mg [preparada a partir de 4-isopropilfenilamina y cloruro de hidrógeno (1 M en éter)]) en tolueno (4 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con tolueno y finalmente con hexanos para proporcionar el producto del título, (268 mg, 78%); p.f. 208-210°C; pureza del 99,3% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,28 (2s, 6H, CH_3), 2,42 (s, 3H, Ar- CH_3), 3,02 (m, 1H, CH), 7,38 (d, 2H, ArH), 7,42 (m, 4H, ArH), 8,0 (d, 2H, ArH).

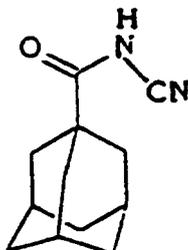
ES 2 297 897 T3

Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de *N*-(1-adamantancarboxil)-1-indolinilcarboxamidina, (fórmula II: sal clorhidrato de $R=1$ -adamantilo; cada $R^1=R^2=R^3=H$)

Parte I

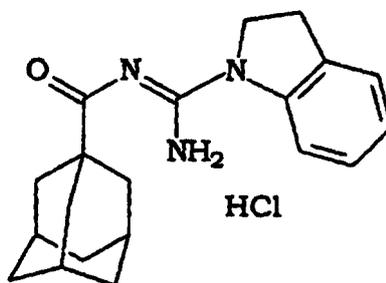
Adamantancarboxilcianamida



A una disolución de cianamida (2,52 g, 0,06 mol) en 24 ml de hidróxido de sodio (10%) se añadió lentamente a una disolución de cloruro de 1-adamantancarboxil (4 g, 0,02 mol) en éter (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con éter y se enfrió la fase acuosa en un baño con hielo y se acidificó con ácido clorhídrico (10%) hasta pH 2. Se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con agua, después con hexanos y se secó a alto vacío para dar la *N*-(1-adamantancarboxil)cianamida (3,2 g, 78%); p.f. 164-166°C (p.f. según la bibliografía 168-170°C); pureza del 94% para HPLC; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,45-2,16 (m, 15H, CH_2 y CH).

Parte II

Clorhidrato de *N*-(1-adamantancarboxil)-1-indolinilcarboxamidina



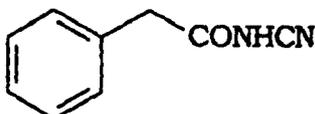
Una mezcla de *N*-(1-adamantancarboxil)cianamida (200 mg, 0,88 mmol) y clorhidrato de indolina (155 mg [preparado a partir de indolina y cloruro de hidrógeno (1 M en éter)]) en tolueno (4 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con tolueno y finalmente con hexanos para proporcionar el producto del título, (339 mg, 78%); p. f. 252-256°C; Pureza del 99% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,65 (m, 15H, CH_2 y CH), 3,2 (t, 2H, ArCH_2), 4,2 (t, 2H, NCH_2), 7,25 (m, 1H, arH), 7,36 (m, 2H, ArH), 7,42 (m, 1H, ArH).

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de *N*-(fenilacetil)-*N'*-(4-*t*-butilfenil)guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de $R=\text{C}_6\text{H}_5$; cada $R^1=R^2=H$; $X=\text{enlace químico}$; $R^3=4$ -*terc*-butilfenilo)

Parte I

Fenilacetilcianamida



ES 2 297 897 T3

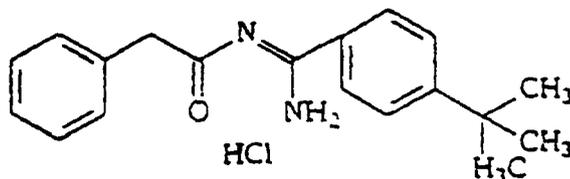
Se preparó este compuesto con un rendimiento del 83% mediante el método descrito en el ejemplo 2, parte I anterior usando cloruro de fenilacetilo en lugar de cloruro de adamantan-1-carbonilo. Fenilacetilcianamida: un sólido blanco; pureza del 92% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 2,3 (s, 2H), 7,25-7,45 (m, 5H).

5 Parte II

Clorhidrato de N-(fenilacetil)-N'-(4-t-butilfenil)guanidina

10

15



20 La síntesis de este compuesto se consiguió mediante el método expuesto en el ejemplo 1, parte II anterior con el uso de fenilacetilcianamida en lugar de 4-metilbenzoilcianamida y usando clorhidrato de 4-t-butilanilina en lugar de clorhidrato de 4-isopropilanilina respectivamente. Rendimiento del 69%; p.f. 182-186°C; Pureza del 86% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,38 (s, 9H, CH_3), 3,84 (s, 2H, CH_2), 7,3 (d, 2H, ArH), 7,3-7,45 (m, 5H, ArH), 7,6 (d, 2H, ArH).

25 Ejemplo 4

30

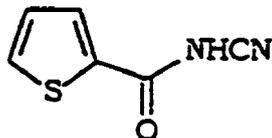
Preparación de clorhidrato de N-(2-tiofencarbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de R=2-tiofenilo; cada $R^1=R^2=H$; X=enlace químico; $R^3=4\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$)

35 Parte I

40

(2-Tiofencarbonil)cianamida

35



40

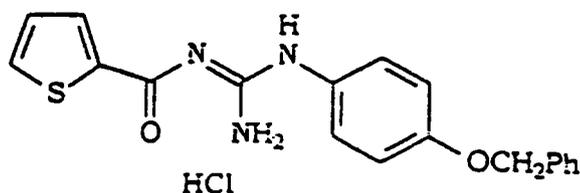
Se preparó este compuesto con un rendimiento del 73% mediante el método descrito en el ejemplo 2, parte I anterior usando cloruro de 2-tiofencarbonilo en lugar de cloruro de adamantan-1-carbonilo. N-(2-tiofencarbonil)cianamida: un sólido blanco; pureza del 96% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,2 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H).

45 Parte II

Clorhidrato de N-(2-tiofencarbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina

50

55



60 La síntesis de este compuesto se consiguió mediante el método expuesto en el ejemplo 1, parte II anterior con el uso de N-(2-tiofencarbonil)cianamida en lugar de N-(4-metilbenzoil)cianamida y usando 4-bencilcianamida y usando clorhidrato de 4-benciloxianilina en lugar de clorhidrato de 4-isopropilanilina respectivamente. Rendimiento del 61%; p.f. 198-202°C; Pureza del 93% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 5,18 (s, 2H, CH_2), 7,18 (d, 2H), 7,22-7,4 (m, 6H), 7,44 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

65

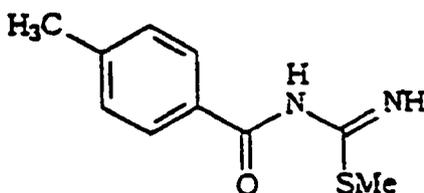
ES 2 297 897 T3

Ejemplo 5

Preparación de clorhidrato de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de $R=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; cada $R^1=R^2=H$; $X=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3=\text{C}_6\text{H}_5$)

Parte I

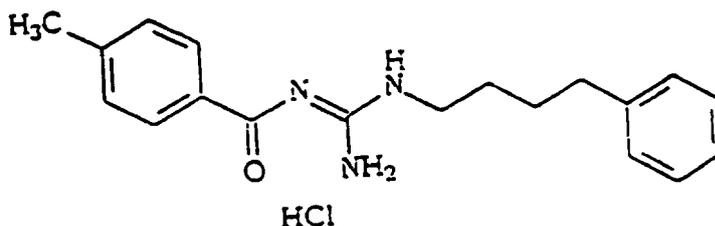
N-(4-metilbenzoil)-*S*-metilisotiourea



Una disolución de sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (6,9 g, 0,025 mol) en 30 ml de hidróxido de sodio (4%) se añadió una disolución de cloruro de 4-metilbenzoilo (3,4 g, 0,022 mol) en éter (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, después con hexanos y se secó a alto vacío. *N*-(4-metilbenzoil)-*S*-metilisotiourea: rendimiento 4,60 g (cuantitativo); pureza del 98% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 2,4 (s, 3H, CH_3), 2,6 (s, 3H, SMe), 7,2 (d, 2H, ArH), 8,1 (d, 2H, ArH).

Parte II

Clorhidrato de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)guanidina



Se añadió fenilbutilamina (0,75 ml, 4,75 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) a una suspensión del derivado de tiourea (1,04 g, 5 mmol), preparado en la parte I, en tolueno (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite hasta reflujo y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Se filtró la base libre separada tras el enfriamiento, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el sólido (1,3 g).

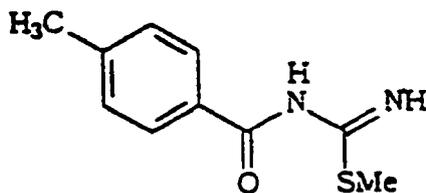
Se disolvió la base libre (1,3 g) en metanol (30 ml) y diclorometano (25 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió cloruro de hidrógeno (1 M en éter, 20 ml), se agitó durante 30 minutos, se concentró a presión reducida. Clorhidrato de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)guanidina: sólido blanco (1,43 g, 84%); p.f. 166-170°C; Pureza: 99% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,74 (m, 4H, CH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3), 2,69 (t, 2H, CH_2), 3,38 (t, 2H, CH_2), 7,2 (m, 5H, ArH), 7,4 (d, 2H, ArH), 7,9 (d, 2H, ArH).

Ejemplo 6

Preparación de clorhidrato de *N*-(4-metoxibenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de $R=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; cada $R^1=R^2=H$; $X=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3=\text{C}_6\text{H}_5$)

Parte I

N-(4-metoxibenzoil)-*S*-metilisotiourea

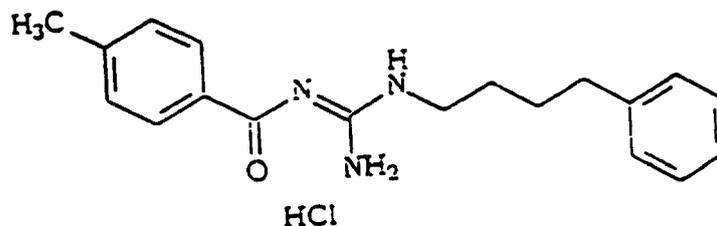


ES 2 297 897 T3

La síntesis de este compuesto se consiguió mediante el método expuesto en el ejemplo 5, parte I anterior con el uso de cloruro de 4-metoxibenzoílo en lugar de cloruro de 4-metilbenzoílo. N-(4-metoxibenzoil)-S-metilisotiourea: sólido blanco (rendimiento del 83%); Pureza del 99% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 2,57 (s, 3H, SCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 6,94 (d, 2H, ArH), 8,15 (d, 2H, ArH).

Parte II

Clorhidrato de N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina



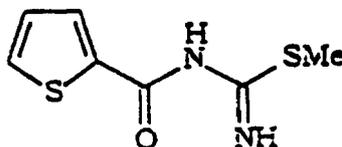
La preparación de este compuesto se llevó a cabo mediante el método descrito en el ejemplo 5, parte II anterior usando 4-metoxibenzoil-S-metilisotiourea en lugar de 4-metilbenzoil-S-metilisotiourea. Clorhidrato de N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina: sólido blanco (55%); p.f. 172-174°C; Pureza del 99% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 1,74 (m, 4H, CH₂), 2,67 (t, 2H, CH₂), 3,37 (t, 2H, CH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 7,10 (d, 2H, ArH), 7,22 (m, 5H, ArH), 7,97 (d, 2H, ArH).

Ejemplo 7

Clorhidrato de N-(2-tiofencarbonil)-N'-(2-feniletil)guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de R=2-tiofenilo; cada R¹=R²=H; X=CH₂CH₂; R³=C₆H₅)

Parte I

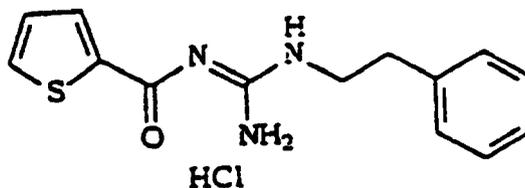
N-(2-tiofencarbonil)-S-metilisotiourea



La síntesis de este compuesto se consiguió mediante el método expuesto en el ejemplo 5, parte I anterior con el uso de cloruro de 2-tiofencarbonilo en lugar de cloruro de 4-metilbenzoílo. N-(2-tiofencarbonil)-S-metilisotiourea: sólido blanco (rendimiento del 73%); Pureza del 91,2% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 2,76 (s, 3H, SCH₃), 7,26 (m, 1H, ArH), 8,01 (d, 1H, ArH), 8,12 (d, 1H, ArH).

Parte II

Clorhidrato de N-(2-tiofencarbonil)-N'-(2-feniletil)guanidina



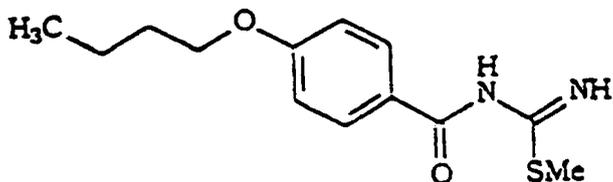
La preparación de este compuesto se llevó a cabo mediante el método descrito en el ejemplo 5, parte II anterior usando N-(2-tiofencarbonil)-S-metilisotiourea en lugar de 4-metilbenzoil-S-metilisotiourea y 2-feniletilamina en lugar de 4-fenilbutilamina respectivamente. Clorhidrato de N-(2-tiofencarbonil)-N'-(2-feniletil)guanidina: sólido blanco (58%); p. f. 198-200°C; Pureza del 97% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 3,00 (t, 2H, CH₂), 3,65 (t, 2H, CH₂), 7,2 (d, 1H, ArH), 7,28 (m, 5H, ArH), 7,97 (d, 2H, ArH).

Ejemplo 8

Clorhidrato de *N*-(4-butoxibenzoil)-*N'*-[2-(indol-3-il)etil]guanidina (fórmula I: sal clorhidrato de $R=4\text{-CH}_2\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{OC}_6\text{H}_4$; cada $R^1=R^2=\text{H}$; $X=\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3=3\text{-indolilo}$)

Parte I

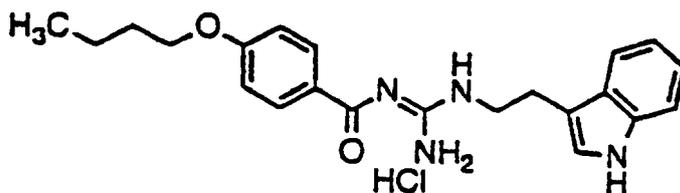
N-(4-butoxibenzoil)-*S*-metilisotiurea



Se preparó este compuesto siguiendo el método descrito en el ejemplo 6, parte I anterior usando cloruro de 4-butoxibenzoilo en lugar de cloruro de 4-metoxibenzoilo. *N*-(4-butoxibenzoil)-*S*-metilisotiurea: sólido blanco (85%); Pureza del 95% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 1,0 (t, 3H, CH_3), 1,50 (m, 2H, CH_2), 1,78 (m, 2H, CH_2), 2,56 (s, 3H, SCH_3), 4,03 (t, 2H, OCH_2), 6,93 (d, 2H, ArH), 8,14 (d, 2H, ArH).

Parte II

Clorhidrato de *N*-(4-butoxibenzoil)-*N'*-[2-(indol-3-il)etil]guanidina



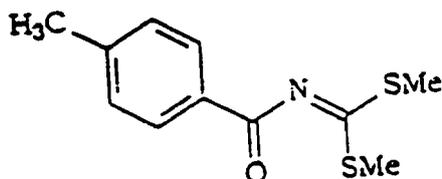
La preparación de este compuesto se llevó a cabo mediante el método descrito en el ejemplo 5, parte II anterior usando *N*-(4-butoxibenzoil)-*S*-metilisotiurea en lugar de 4-metilbenzoil-*S*-metilisotiurea y 3-(2-aminoetil)indol (triptamina) en lugar de 4-fenilbutilamina respectivamente. Clorhidrato de *N*-(4-butoxibenzoil)-*N'*-[2-(indol-3-il)etil]guanidina: sólido (rendimiento del 28%); p.f. 158-162°C; Pureza del 95% (HPLC); $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 0,99 (t, 3H, CH_3), 1,49 (m, 2H, CH_2), 1,76 (m, 2H, CH_2), 3,28 (t, 2H, CH_2), 3,69 (t, 2H, CH_2), 4,05 (t, 2H, CH_2), 7,04 (m, 4H, ArH), 7,2 (d, 1H), 7,32 (d, 1H, ArH), 7,56 (d, 1H, ArH), 7,86 (d, 2H, ArH).

Ejemplo 9

Clorhidrato de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)-*N''*-metilguanidina (fórmula I: sal clorhidrato de $R=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; el primer $R^1=\text{CH}_3$, el segundo $R^1=\text{H}$; $R^2=\text{H}$; $X=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3=\text{C}_6\text{H}_5$)

Parte I

N-(4-metilbenzoilcarbimidoditiolato) de dimetilo



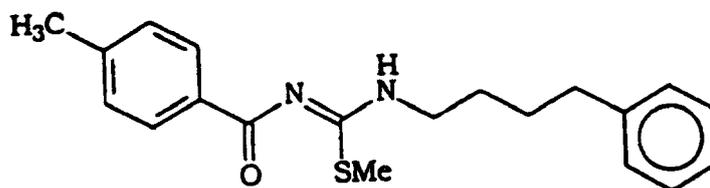
Una mezcla de 4-metilbenzamida (1,35 g, 0,01 mol) en tetrahydrofurano anhidro (50 ml), disulfuro de carbono (3 g, 0,039 mol) y yoduro de metilo (4,5 g, 0,032 mol) e hidruro de sodio (0,85 g, dispersión al 60% en aceite, 0,02 mol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo, se extrajo acetato de etilo (3 X 30 ml), se lavó con agua, se secó y se concentró para dar un aceite. Éste solidificó en reposo y cristalizó en hexanos como cristales amarillos brillantes (0,8 g); p.f. 57-59°C (según la bibliografía 60-61°C); $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H, Ar-Me), 2,57 (s, 6H, SMe), 7,25 (d, 2H, ArH), 7,98 (d, 2H, ArH).

Parte II

N-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)-*S*-metiltiourea

5

10



15

Una mezcla de ditiolato de dimetil (240 mg, mmol, preparado como en la parte I) y fenibutilamina (150 mg, mmol) en etanol (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se evaporó conjuntamente de manera repetida el aceite obtenido con diclorometano, tras lo cual se separó un sólido. Se trituró este sólido con hexanos, se filtró y se secó. *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)-*S*-metiltiourea: sólido blanco (80 mg); ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,85 (m, 4H, CH₂), 2,38 (s, 3H, ArMe), 2,61 (s y t, 5H, CH₂ y Sme), 3,35 (t, 2H, CH₂), 7,2 (m, 5H, ArH), 7,28 (d, 2H, ArH), 8,12 (d, 2H, ArH).

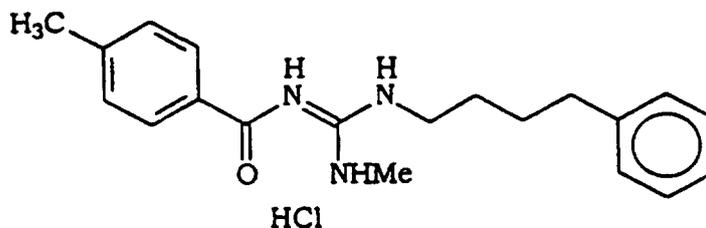
20

Parte III

Clorhidrato de N-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)-*N''*-metilguanidina

25

30



35

Una disolución de *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-(4-fenilbutil)-*S*-metiltiourea (80 mg, preparada como en la parte II) en 5 ml de metilamina (2 M en metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras la eliminación del disolvente, se disolvió el residuo en metanol (3 ml), y se añadió una disolución etérea de cloruro de hidrógeno (5 ml). Se filtró el sólido separado, se lavó con éter y se secó. Sólido amarillo pálido (50 mg); Pureza: 93% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 1,71 (m, 4H, CH₂), 2,40 (s, 3H, ArCH₃), 2,65 (t, 2H, CH₂), 3,05 (s, 3H, NMe), 3,4 (t, 2H, CH₂), 7,13 (m, 5H, Ar), 7,35 (d, 2H, ArH), 7,82 (d, 2H, ArH).

40

Ejemplo 10

Clorhidrato de N-(2,6-diclorofenilacetil)-*N'*-bencilguanidina (fórmula I': sal clorhidrato de R=2,6-di-C₆H₃; ambos R¹=H; R²=H; X=CH₂; R³=C₆H₅)

45

Parte I

Clorhidrato de bencilguanidina

50

Una mezcla de clorhidrato de bencilamina (4,3 g, 0,03 mol) y cianamida (1,3 g, 0,031 mol) en xilenos (15 ml) se calentó hasta reflujo durante 6 horas. Tras la concentración, se trituró la mezcla de reacción con éter y se filtró el sólido separado y se cristalizó en metanol para proporcionar un sólido incoloro (2,38 g); pureza: 96,8% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 4,41 (s, 2H, CH₂), 7,32-7,37 (m, 5H, Ar).

55

Parte II

Clorhidrato de N-(2,6-diclorofenilacetil)-*N'*-bencilguanidina

60

A etóxido de sodio [preparado haciendo reaccionar sodio (60 mg, 2,61 mmol) y etanol anhidro (5 ml)] se le añadió clorhidrato de bencilguanidina (580 mg, 3,12 mmol) y se sometió a reflujo en un baño de aceite durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtraron los materiales insolubles. Se añadió 2,6-diclorofenilacetato de metilo (285 mg, 1,3 mmol) (CH₃ (C=O) CH₂ (2, 6, -di-C₆H₃)) al filtrado y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se convirtió en la sal clorhidrato mediante la adición de cloruro de hidrógeno (1 M en éter) para proporcionar 310 mg de clorhidrato de *N*-(2,6-diclorofenilacetil)-*N'*-bencilguanidina como un sólido blanco, pureza del 89,3% (HPLC); ¹H-RMN (CD₃OD) δ 4,38 (s, 4H, CH₂), 7,32-7,41 (m, 8H, Ar).

65

ES 2 297 897 T3

Ejemplo 11

Actividad anticonvulsiva in vivo en el modelo de ratones DBA/2 (ensayo audiogénico en ratones)

5 La potencia *in vivo* de los compuestos de la invención se muestra a modo de ejemplo mediante los datos resumidos en la tabla I a continuación y se obtiene siguiendo el siguiente protocolo.

10 Los compuestos se sometieron a prueba para determinar su eficacia en la prevención de convulsiones en ratones DBA/2 que tienen una sensibilidad única frente a la estimulación auditiva. La exposición a sonidos intensos de frecuencia alta puede desencadenar actividad convulsiva en estos animales. Esta sensibilidad se desarrolla desde el día 12 tras el nacimiento y alcanza un máximo en aproximadamente el día 21 y disminuye lentamente a medida que el animal envejece. La respuesta inusual a la estimulación auditiva en esta cepa de ratón se cree que es debida a una combinación de mielinización temprana (lo que provoca un umbral de excitación inusualmente bajo) y un desarrollo retardado de mecanismos de inhibición.

15 Los ratones se inyectaron por vía intraperitoneal con el compuesto especificado en la tabla I a continuación o con control de vehículo, 30 minutos antes de colocarse en una campana y activar el estímulo auditivo (onda sinusoidal de 12 KHz a 110-120 db). Las dosis administradas se especifican en la tabla I como miligramos de compuesto por kilogramo de peso corporal del ratón. Se dejó activado el estímulo auditivo durante 60 segundos y se cronometraron y registraron las reacciones de los ratones. El porcentaje de inhibición se determinó con referencia a los controles de vehículo. Los resultados se muestran en la tabla I a continuación. Todos los compuestos se sometieron a prueba en forma de sal de HCl.

25 TABLA 1

Nombre del compuesto	Respuesta audiogénica	
	Dosis (mg/kg)	% de inhibición
N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina	20	30
N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina	20 10	75 16
N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina	20	42
N-(4-metoxifenil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina	20	56
N-(4-etoxifenil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina	20	60
N-(4-butoxifenil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina	20	97

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

- 5 N-(4-metilbenzoil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
10 N-(4-metilbenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
15 N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(2,5-dibromofenil)guanidina;
20 N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;
N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
25 N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
30 N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
35 N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
N-(2,5-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
40 N-(fenilacetil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(fenilacetil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(fenilacetil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
45 N-(fenilacetil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(fenilacetil)-N'-(4-isopropilfenil)-N'-metilguanidina;
50 N-(adamantan-1-carbonil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
55 N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
60 N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(2,5-dibromofenil)guanidina;
N-(adamantan-1-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)-N'-metilguanidina;
N-(4-clorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
65 N-(4-clorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
N-(4-clorobenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;

ES 2 297 897 T3

- N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
5 N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
N-(4-clorobenzoil)-N'-(2,5-dibromofenil)guanidina;
N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
10 N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
15 N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-metil-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
20 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
25 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
30 N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
N-(tiofen-2-carbonil)-N'-metil-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
35 N-(furan-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-yodofenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-metil-N'-(3-metiltiofenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
40 N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
45 N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
N-(furan-2-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)-N'-metilguanidina;
N-(piridin-3-carbonil)-N'-(1-naftil)guanidina;
50 N-(piridin-3-carbonil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(piridin-3-carbonil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
55 N-(piridin-3-carbonil)-N'-(4-terc-butilfenil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;
60 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
N-(4-metoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;
65 N-(1-naftoil)-N'-(4-benciloxifenil)guanidina;
N-(1-naftoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;

ES 2 297 897 T3

- N-(1-naftoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
- N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
- 5 N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
- N-(4-butoxibenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
- N-(4-butoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
- 10 N-(4-butoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;
- N-(4-etoxibenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;
- 15 N-(4-etoxibenzoil)-N'-(4-isopropoxifenil)guanidina;
- N-(4-metilbenzoil)-N'-(bencil)guanidina;
- N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-fenetil)guanidina;
- 20 N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
- N-(4-metilbenzoil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
- 25 N-(4-metilbenzoil)-N'-(1-naftilmetil)guanidina;
- N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-(4-clorofenil)etil)guanidina;
- N-(4-metilbenzoil)-N'-(5-fenilpentil)guanidina;
- 30 N-(4-metilbenzoil)-N'-(3-fenoxipropil)guanidina;
- N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(bencil)guanidina;
- 35 N-(3,4-diclorobenzoil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
- N-(4-clorobenzoil)-N'-(2-fenetil)guanidina;
- N-(4-clorobenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
- 40 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(2-fenetil)guanidina;
- N-(4-metoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
- 45 N-(4-metoxibenzoil)-N'-(2-(4-clorofenilet)etil)guanidina;
- N-(4-metoxibenzoil)-N'-(1-naftilmetil)guanidina;
- N-(4-metoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxibencil)guanidina;
- 50 N-(4-etoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
- N-(4-etoxibenzoil)-N'-(2-fenetil)guanidina;
- 55 N-(4-etoxibenzoil)-N'-(2-(4-clorofenil)etil)guanidina;
- N-(4-etoxibenzoil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;
- N-(4-etoxibenzoil)-N'-(1-naftilmetil)guanidina;
- 60 N-(4-butoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;
- N-(4-butoxibenzoil)-N'-(2-fenetil)guanidina;
- 65 N-(4-butoxibenzoil)-N'-(2-(4-clorofenil)etil)guanidina;
- N-(4-butoxibenzoil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;

ES 2 297 897 T3

N-(4-butoxibenzoil)-N'-(2-(3-indol)etil)guanidina;

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;

5 N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2-(3-indol)etil)guanidina;

N-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-N'-(2-feniletil)guanidina;

N-(1-naftoil)-N'-(bencil)guanidina;

10

N-(1-naftoil)-N'-(2-feniletil)guanidina;

N-(1-naftoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;

15

N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(bencil)guanidina;

N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(2-feniletil)guanidina;

N-(tiofen-2-carbonil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;

20

N-(4-metilbenzoil)-N'-(ciclohexil)-N''-metilguanidina;

N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)-N''-metilguanidina;

25

N-(4-metoxibenzoil)-N'-(5-fenilpentil)guanidina;

N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-fenilbutil)guanidina;

N-(2-metilbenzoil)-N'-(2-isopropilfenil)guanidina;

30

N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-isopropilfenil)guanidina;

N-(2-metilbenzoil)-N'-(3-fenilpropil)guanidina;

35

N-(4-metoxibenzoil)-N'-(2-fenoxipropil)guanidina;

N-(4-butoxibenzoil)-N'-(5-fenilpentil)guanidina;

N-(4-metilbenzoil)-N'-(2-fenoxietil)guanidina;

40

N-(4-metoxibenzoil)-N'-(2-fenoxietil)guanidina;

N-(4-etoxibenzoil)-N'-[(2-benciltio)etil]guanidina;

45

N-(4-etoxibenzoil)-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)guanidina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos.

2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su
50 uso en el tratamiento de una enfermedad de degeneración de los nervios en un mamífero.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su
uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un mamífero.

55 4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su
uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis
lateral amiotrófica, síndrome de Down o enfermedad de Korsakoff, parálisis cerebral o epilepsia en un mamífero.

60 5. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su
uso en el tratamiento o la prevención de la muerte o degeneración de las células nerviosas en un mamífero.

65 6. Uso según la reivindicación 5, en el que la muerte o degeneración de las células nerviosas está asociada con
hipoxia, hipoglucemia, isquemia cerebral o de la médula espinal, isquemia retiniana o traumatismo cerebral o de la
médula espinal.

7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su
uso en el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

ES 2 297 897 T3

8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de traumatismo cerebral o de la médula espinal.

5 9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de dolor incluyendo dolor crónico o dolor neuropático, neuropatía periférica, migrañas, zóster, vómitos, síntomas de abstinencia narcótica o demencia asociada a la edad.

10 10. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de flujo sanguíneo o suministro de nutrientes disminuido al tejido retiniano o nervio óptico, o isquemia o traumatismo retiniano, o lesión del nervio óptico, o glaucoma.

15 11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un mamífero que padece o es susceptible de deficiencias neurológicas posquirúrgicas o deficiencias neurológicas asociadas con paro cardíaco.

12. Uso de una cantidad eficaz de un antibiótico aminoglucósido y un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una infección en un mamífero.

20 13. El uso según la reivindicación 12, en el que la infección es de una bacteria Gram negativa o una bacteria Gram positiva.

14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en el que el mamífero es un ser humano.

25 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65