



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 460**

51 Int. Cl.:

**C07C 281/18** (2006.01)

**C07D 213/36** (2006.01)

**C07D 209/14** (2006.01)

**C07D 207/335** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01954195 .2**

96 Fecha de presentación : **07.08.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1309544**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2003**

54

Título: **Compuestos de actúan como ligandos del receptor de la melanocortina.**

30

Prioridad: **07.08.2000 GB 0019359**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2009**

73

Titular/es: **Acure Pharma AB.**  
**Ulleråkersvägen 38**  
**756 43 Uppsala, SE**

72

Inventor/es: **Lundstedt, Torbjörn;**  
**Skottner, Anna;**  
**Boman, Arne;**  
**Lek, Per;**  
**Andrianov, Victor y**  
**Kalvins, Ivars**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 316 460 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos que actúan como ligandos del receptor de la melanocortina.

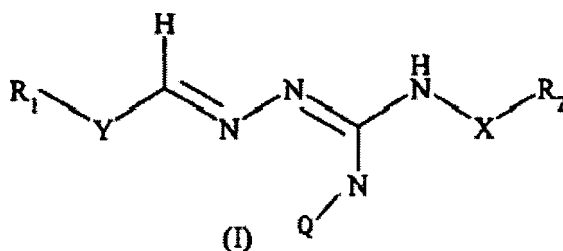
La presente invención se refiere a nuevas guanidinas y al uso de guanidinas para el tratamiento de obesidad, anorexia, inflamación, trastornos mentales y otras enfermedades asociadas a receptores de melanocortina o sistemas relacionados, por ejemplo, las hormonas de estimulación de melanocito.

En la técnica se conoce un número amplio de péptidos lineales y cíclicos que muestran un enlace altamente específico a receptores de melanocortina (MC). También se conocen las propiedades agonistas y/o antagonistas de estos péptidos. Véase por ejemplo "Melanocortin Receptor ligands and methods of using same" de Dooley, Girtten y Houghten (WO 99/21571). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de proporcionar compuestos de bajo peso molecular que muestren propiedades agonistas o antagonistas hacia los receptores de melanocortina.

Se conoce un número de compuestos de bajo peso molecular, por ejemplo, isoquinolinas, espiropiridinas y benzimidazoles, que muestran actividad sobre los receptores-MC. Véase "Isoquinoline compound melanocortin receptor ligands and methods of using same" de Basu *et al*, Trega Biosciences Inc., WO 99/55679., "Spiropiperidine derivatives as melanocortin receptor agonists" de Nargund, Ye, Palicki, Bakshi, Patchett y van der Plog, WO 99/64002 y "Melanocortin receptor-3 ligands to treat sexual dysfunction" de Diñes *et al* (WO 0105401). Los compuestos en la presente invención son estructuralmente diferentes de los compuestos antes mencionados, y como consecuencia, constituyen una nueva clase de compuestos que muestran actividad hacia los receptores-MC.

Por lo tanto un aspecto de la presente invención es proporcionar compuestos de bajo peso molecular que muestren actividad sobre los receptores de melanocortina y que puedan tomarse después de la administración oral y que puedan penetrar bien a través de la barrera hematoencefálica.

La presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula general (I) y sus formas tautómeras:

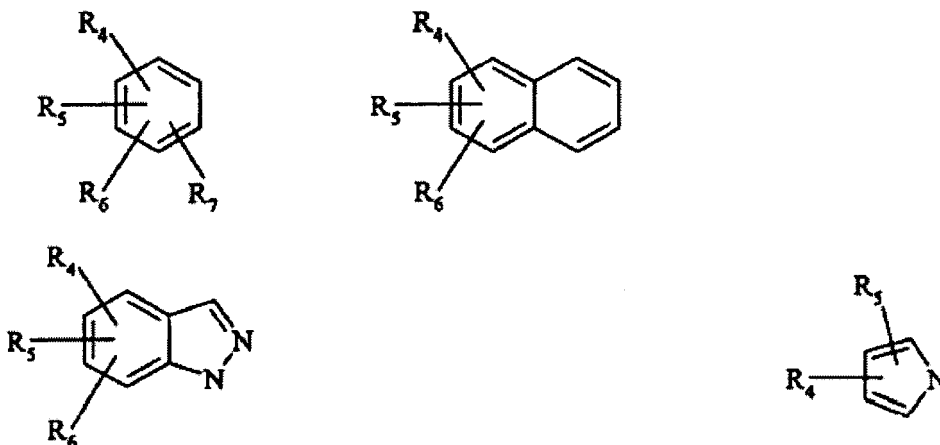


en la que X e Y se eligen independientemente de O, N, S, y  $(CH_2)_n$ , donde n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5, ó una combinación de O, N, S, y  $(CH_2)_n$ , y puede contener enlaces múltiples carbono-carbono y cadenas ramificadas así como grupos alicíclicos y heterocíclicos.

Q es H;

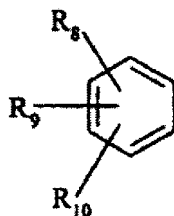
$R_1$  Y  $R_2$  pueden ser bien iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, metilo, etilo o el resto de un grupo aromático tal como se enumera en el esquema 1.

Esquema 1



## ES 2 316 460 T3

en la que  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , y  $R_7$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos donadores de electrones tales como alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, los cuales con otro grupo sustituyente pueden formar parte de un anillo, hidroxilo o una amina (primaria, secundaria, terciaria) que tiene 0, 1 ó 2 átomos de carbono, grupos aceptores de electrones tales como ciano, nitro, trifluoroalquilo, amida o sulfo, o de;



en la que  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos donadores de electrones tales como alcoxi, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, los cuales con otro grupo sustituyente pueden formar parte de un anillo, hidroxilo o una amina (primaria, secundaria, terciaria) que tiene 0, 1 ó 2 átomos de carbono, grupos aceptores de electrones, tales como ciano, nitro, trifluoroalquilo, amida o sulfo;

con la condición de que X es  $(CH_2)_n$  y n es 0,  $R_2$  no es H; y cuando  $R_2$  es metilo,  $R_1$  debe seleccionarse de un sustituyente diferente de fenilo;

o en la que el compuesto de fórmula (I) es N,N'-Di-(naftalen-1-ilmetilenamino)-guanidina; N,N'-Di-(2-bromobencilidenamino)guanidina; N,N'-Di-(2-cloro-3,4-dimetoxi-bencilidenamino)guanidina; N,N'-Di-(1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-ilmetilenamino)-guanidina;

y las sales farmacológicamente activas de los mismos.

Cuando se utiliza en las definiciones anteriores, el término alquilo significa que incluye grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, así como grupos alicíclicos y alicíclicos condensados; y el término alcoxi significa que incluye grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada.

El término halógeno, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Preferiblemente, el "alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" es un alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Preferiblemente, el "alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono" es un alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

Preferiblemente, el trifluoroalquilo es trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo o trifluoroisopropilo.

X e Y pueden ser también NH o N-alquilo, preferentemente N-metilo o N-etilo.

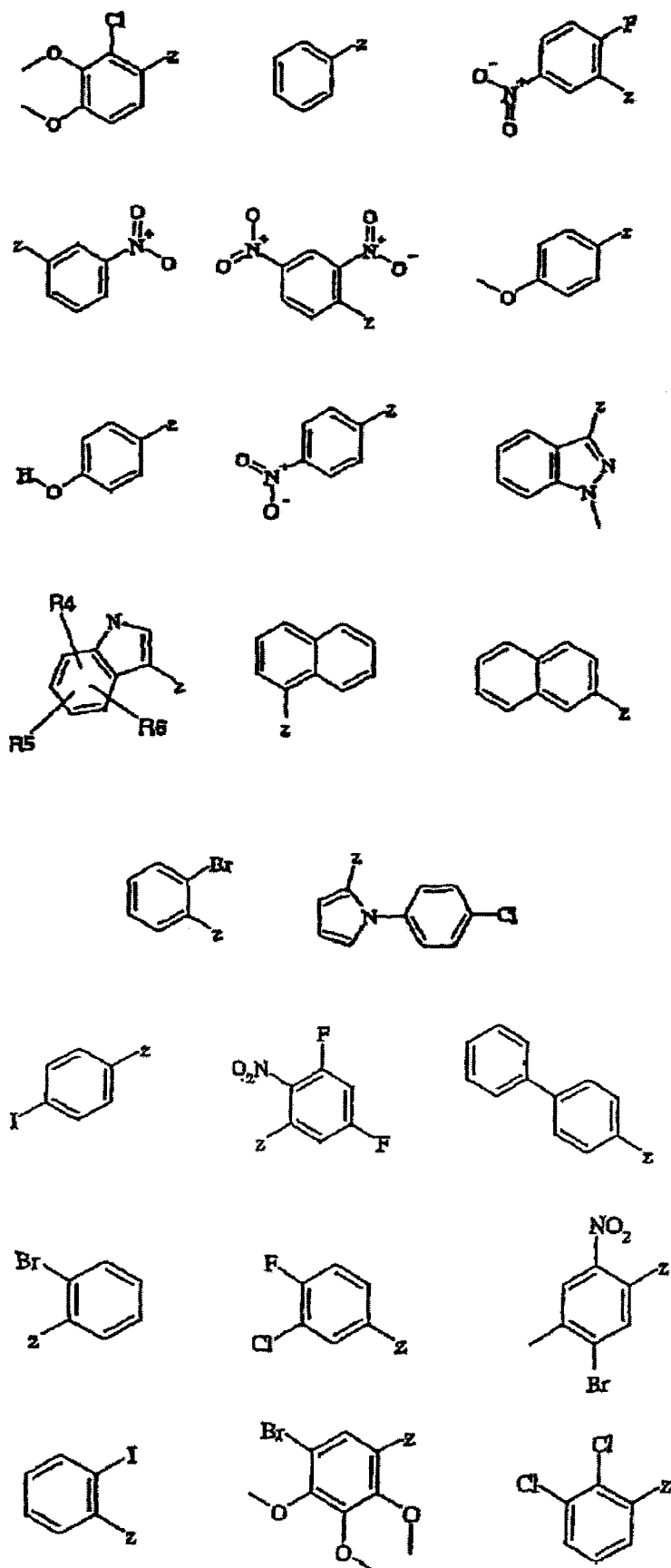
Cuando X representa  $(CH_2)_n$ , n es preferiblemente 1 ó 2.

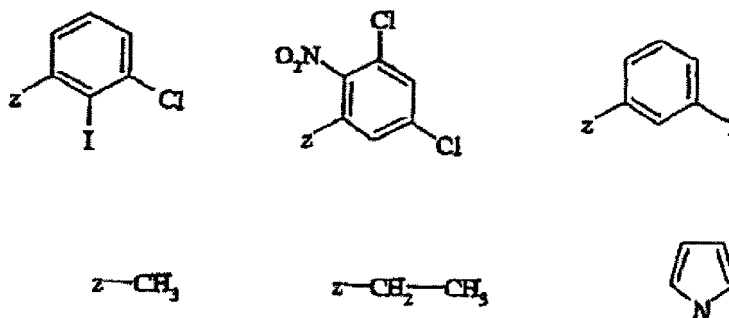
Cuando Y representa  $(CH_2)_n$ , n es preferiblemente 0, 1 ó 2.

En los casos en los que  $R_1$  y/o  $R_2$  se eligen de los compuestos proporcionados en el esquema 1 y el compuesto es un anillo bicíclico o tricíclico, se debe observar que los sustituyentes  $R_4$ - $R_7$  pueden estar presentes en cualquiera de los anillos.

Además, se debe observar que los compuestos del esquema 1 pueden estar unidos al esqueleto carbonado del compuesto de la fórmula general (I) en cualquier punto adecuado dentro del compuesto del esquema 1, preferentemente en la posición 1, 2 ó 3.

Los ejemplos de compuestos nuevos que comprenden una característica adicional de la presente invención, son aquellos en los que  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan de;





en donde z denota el punto de unión;

con la condición de que:

cuando  $R_1$  es fenilo,  $R_2$  debe seleccionarse de un sustituyente diferente de fenilo;

cuando  $R_1$  es 4-metoxifenilo,  $R_2$  debe seleccionarse de un sustituyente diferente de 4-metoxifenilo o 1,3-dinitrofenilo;

cuando  $R_2$  es 4-metoxifenilo,  $R_1$  debe seleccionarse de un sustituyente diferente de 4-metoxifenilo; y

cuando  $R_2$  es metilo,  $R_1$  debe seleccionarse de un sustituyente diferente de fenilo.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen propiedades básicas, y como consecuencia, pueden convertirse en sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas mediante tratamiento con ácidos fisiológicamente aceptables adecuados, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, propanoico, glicólico, láctico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, pamóico, oxálico y para-tolueno-sulfónico.

De manera inversa, la forma de sal puede ser convertida en la forma de base libre mediante tratamiento con álcali.

La presente invención se refiere al uso de guanidinas. Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención se han ensayado biológicamente en el sistema de melanocortina y han mostrado de manera sorprendente que son capaces de unirse a receptores de melanocortina, así como también han mostrado actividad en ensayos funcionales.

Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención, son bien agonistas o bien antagonistas de un receptor-MC específico o de un número de receptores-MC, por ejemplo, receptores MC1, MC3, MC4 y/o MC5.

Los receptores-MC pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína-G, que se construyen a partir de un solo polipéptido que forma 7 dominios de transmembrana. Se han descrito cinco de tales tipos de receptores, denominados MC1, MC2, MC3, MC4 y MC5. La señal del receptor MC está mediada principalmente mediante cAMP pero también se conocen otras rutas de transducción de señales. Se distribuyen perfectamente en el cuerpo.

Los receptores-MC se enlazan a una variedad de acciones fisiológicas que se consideran que están mediadas por distintos subtipos de receptores-MC. Sin embargo, en muchos casos no queda completamente claro cuales de los subtipos es responsable del efecto.

Se ha sabido que los péptidos-MSH pueden ejercer influencia sobre muchos procesos diferentes, tales como motivación, aprendizaje, memoria, comportamiento (incluyendo alimentación y sexual), inflamación (incluyendo inmunostimuladora e inmunosupresora), temperatura corporal, percepción del dolor, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, tono vascular, flujo hematoencefálico, efectos tróficos en órganos diferentes, crecimiento de nervios, desarrollo de placenta, funciones endocrinas y exocrinas, síntesis y liberación de aldosterona, liberación de tiroxina, espermatogénesis, peso de ovarios, secreción de prolactina y FSH, efectos sobre otros órganos, sangrado uterino en mujeres, secreción de cebo y feromona, niveles de glucosa en sangre, crecimiento fetal intrauterino, así como otros casos relacionados con partos y natriuresis (Eberle, AN: The melanotropins: Chemistry, physiology and mechanisms of action. Baase: Karger, Switzerland. 1998, ISBN 3-8055-4678-5; Gruber and Callahan, Am. J. Physiol. 1989, 257, R681-R694; De Wildt *et al*, J. Cardiovascular Pharmacology. 1995, 25, 898-905), así como inducción de natriuresis (Lin *et al*, Hypertension. 1987, 10, 619-627).

También es bien conocido que la acción inmunomoduladora de una  $\alpha$ -MSH incluye efectos tanto inmunostimuladores como inmunosupresores. Varios estudios han demostrado que  $\alpha$ -MSH antagoniza los efectos de citocinas pro-inflamatorias, tales como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$ , e induce la producción de citocina anti-inflamatoria, IL-10 (para una revisión general, véase la publicación de Catania & Lipton, 1993).

El comportamiento alimenticio es regulado por una compleja red de trayectorias de regulación fisiológica que implican tanto el sistema nervioso central como sitios periféricos. Se sabe que factores tales como lectina, insulina, NPY (neuropéptido Y), orexinas, CRF (factor de liberación de corticotropina, hormona de liberación) y péptidos melanocórticos (Schwartz; *Nature Medicine* 1998, 4, 385-386), controlan la cantidad de ingesta de alimentos durante tanto largo como corto plazo, lo cual puede afectar al peso corporal, la masa de grasa corporal y índice de crecimiento. Estudios recientes han mostrado el papel de los receptores-MC, especialmente receptor MC4, para controlar la ingesta de alimentos, y existe evidencia que indica que las melanocortinas y el receptor MC4 son factores importantes en la corriente descendente de lectina. Las inyecciones intracerebroventriculares de los péptidos de melanocortina  $\alpha$ -MSH y ACTH(1-24), han mostrado que inhiben de forma marcada la alimentación (Poggioli *et al*, *Peptides*, 1986, 7, 843-848; Vergoni *et al*, *Neuropeptides*, 1986, 7, 153-158).

Al receptor MC5 se le ha atribuido recientemente un papel en el control de la función de la glándula exocrina (van der Kraan, *et al*, *Endocrinol.* 1998, 139, 2348-2355; Chen *et al*, *Cell*. 1997, 91, 789-798).

Además, los péptidos melanocórticos tienen distintos efectos en las funciones sexuales, ya que originan la erección en machos (Donovan, *Psychol. Med.* 1978, 8, 305-316), mediada presumiblemente por un efecto agonístico central del péptido sobre los receptores-MC. También se ha mostrado que un bloqueante del receptor MC podría inhibir el efecto erectogénico de los péptidos melanocórticos (Vergoni *et al*, *Bur. J. Pharmacol*, 1998, 362; 95-101).

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen valiosas propiedades farmacológicas, que los hacen útiles para el tratamiento de trastornos mentales tales como psicosis, depresión, ansiedad, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, trastornos por abuso de drogas y trastornos alimenticios tales como anorexia y bulimia.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen valiosas propiedades farmacológicas, que los hacen útiles para el tratamiento de disfunciones del sistema endocrino y otros sistemas hormonales, tales como menstruaciones excesivas, endometriosis, casos relacionados con partos, disfunciones relacionadas con prolactina, disfunciones relacionadas con la hormona de crecimiento, disfunciones relacionadas con testosterona, disfunciones relacionadas con estrógeno, disfunciones relacionadas con glucocorticoides, disfunciones relacionadas con la hormona de luteinización y la hormona de estimulación de folículo, de inducción al aborto, para evitar el aborto y/o para tratar casos relacionados con partos.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen valiosas propiedades farmacológicas, que los hacen útiles para el tratamiento de funciones/disfunciones sexuales, tal como la inducción de erección en el hombre, la inducción de erección en criaderos de animales, estimulación de las relaciones sexuales en animales que son difíciles de cruzar, en particular especies raras o cepas valiosas, mascotas, perros, gatos, caballos o para reducir el comportamiento sexual en animales, por ejemplo, para mascotas, gatos, etc. para tratar impotencia y trastornos relacionados con el apetito sexual, incluyendo carencia de apetito sexual o apetito sexual anormal tanto en hombres como en mujeres.

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen valiosas propiedades farmacológicas, que los hacen útiles para el tratamiento de la inflamación, tal como inflamaciones relacionadas con la producción de óxido nítrico, inflamación relacionada con cantidades incrementadas (cantidades con regulación ascendente) de sintasa de óxido nítrico inducible, inflamación relacionada con la activación de activadores de transcripción, inflamación relacionada con el factor nuclear kappa beta, inflamación relacionada con macrófagos, neutrófilos, monocitos, queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, células de pigmento y células endoteliales, inflamación relacionada con producción y/o liberación incrementada de citocinas inflamatorias, tales como por ejemplo, interleucinas, en particular interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ).

En la presente memoria descriptiva, la frase “producción incrementada” se refiere a la formación incrementada, liberación incrementada o cantidad incrementada de un compuesto endógeno, local, regional o sistémicamente en un paciente, en comparación con la cantidad de tal compuesto endógeno en un individuo sano. En la presente memoria descriptiva, el término “regulación ascendente” se refiere a una actividad o cantidad incrementada del compuesto comparada con la de un individuo sano.

En la presente memoria descriptiva, “producción disminuida” se refiere a la formación disminuida, liberación disminuida o cantidad disminuida de un compuesto endógeno en un paciente, comparada con la cantidad de tal compuesto endógeno en un individuo sano. En la presente memoria descriptiva, el término “regulación descendente” se refiere a una actividad o cantidad disminuida del compuesto comparada con la de un individuo sano.

En particular, los efectos positivos de tratamiento o efectos preventivos se pueden observar en condiciones en donde una afección inflamatoria o similar a la inflamación es originada por o está asociada con uno o más de los siguientes: alergia, hipersensibilidad, infección bacteriana, infección vírica, inflamación causada por agente tóxico, fiebre, enfermedad autoinmune, daño por radiación por cualquier fuente que incluye radiación-UV, radiación de rayos-X, radiación  $\gamma$ , partículas  $\alpha$  ó  $\beta$ , quemaduras solares, temperatura elevada o lesiones mecánicas. Además, la inflamación debida a la hipoxia, que opcionalmente está sucedida por la reoxigenación del área hipóxica, normalmente está sucedida por una inflamación grave, afección que puede estar influenciada de forma positiva por el tratamiento con un compuesto de la presente invención.

En realizaciones muy específicas de la invención, se puede usar un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento terapéutico de enfermedades inflamatorias de la piel (que incluye la dermis y epidermis) de cualquier origen, que incluye enfermedades de la piel que tienen un componente inflamatorio. Los ejemplos específicos incluyen el tratamiento de la dermatitis de contacto de la piel, quemaduras solares de la piel, quemaduras por cualquier causa, e inflamación de la piel originada por agentes químicos, psoriasis, vasculitis, *pioderma gangrenosum*, lupus eritematoso discoide, eczema, pustulosis palmo-plantaris, y *phemphigus vulgaris*.

Está también comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en el abdomen, que incluye una enfermedad abdominal que tiene un componente inflamatorio. Ejemplos específicos son gastritis, que incluye una de origen desconocido, gastritis perniciosa (gastritis atrófica), colitis ulcerosa (colitis ulcerosa), morbus Crohn, esclerosis sistémica, úlcera de duodeno, enfermedad celíaca, oesofagitis y úlcera de estómago.

También está comprendida por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades sistémicas o generales y/o inmunológicas locales, que incluyen las de naturaleza autoinmune y otras enfermedades inflamatorias de una naturaleza general. Ejemplos específicos incluyen el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis sistémica, polimialgia reumática, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, fascitis eosinofílica, artritis reactiva, enfermedad de Bechterew, lupus eritematoso sistémico, artritis temporal, enfermedad de Behcet, morbus Burger, síndrome de Good Pastures, granuloma eosinofílico, fibromialgia, miositis, y enfermedad mixta del tejido conectivo. También se incluyen la artritis, que incluye la artritis de origen desconocido.

Está incluida además en la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central y/o periférico relacionada con la inflamación. Está incluido en este aspecto de la presente invención el tratamiento de la vasculitis cerebral, esclerosis múltiple, oftalmitis autoinmune y polineuropatía. También está comprendida por la invención el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una inflamación del sistema nervioso central para evitar la muerte celular apoptótica. Además, ya que algunos de los compuestos de la invención muestran una clara capacidad para inducir la regeneración nerviosa, con frecuencia se observan efectos positivos de tratamiento en enfermedades del sistema nervioso central que implican el daño de células en esta región. Esto incluye el tratamiento de lesiones traumáticas al sistema nervioso central, edema cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, infecciones bacterianas y víricas en el sistema nervioso central, apoplejía y hemorragia en el sistema nervioso central.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del ojo y las glándulas lacrimales relacionadas con la inflamación. Ejemplos específicos de tales enfermedades comprenden uveítis anterior y posterior, vasculitis retinal, neuritis óptica, neuromielitis óptica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, episcleritis, escleritis, sarcoidosis que afecta al ojo y policondritis que afecta al ojo.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de oído relacionadas con la inflamación, cuyos ejemplos específicos incluyen policondritis que afecta al oído y otitis externa.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de la nariz relacionadas con la inflamación, cuyos ejemplos específicos son sarcoidosis, policondritis y granuloma de línea media de la nariz.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación de la boca, faringe y glándulas salivales. Ejemplos específicos incluyen granulomatosis de Wegener, granuloma de línea media, síndrome de Sjögren y policondritis en estas áreas.

También está Incluido en la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación en el pulmón. Ejemplos específicos incluyen alveolitis idiopática, hipertensión pulmonar primaria, bronquitis, bronquitis crónica, sarcoidosis, alveolitis en enfermedad sistémica inflamatoria, hipertensión pulmonar en enfermedad sistémica inflamatoria, granulomatosis de Wegener y síndrome de Good Pastures.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del corazón. Ejemplos específicos incluyen pericarditis, pericarditis idiopática, miocarditis, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kawasaki, vasculitis de arteria coronaria, pericarditis en enfermedad sistémica inflamatoria, miocarditis en enfermedad sistémica inflamatoria, endocarditis y endocarditis en enfermedad sistémica inflamatoria.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del hígado. Ejemplos específicos incluyen tratamiento de hepatitis, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar, daño hepático por agentes tóxicos, hepatitis inducida por interferón, hepatitis inducida por infección vírica, daño al hígado inducido por anoxia y daño al hígado originado por trauma mecánico.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del páncreas. Ejemplos específicos incluyen tratamiento (y prevención) de diabetes mellitus, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación de la tiroides. Ejemplos específicos de estas modalidades de la presente invención, incluyen el tratamiento de tiroiditis, tiroiditis autoinmune y tiroiditis de Hashimoto.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación del riñón. Ejemplos específicos incluyen el tratamiento de glomerulonefritis, glomerulonefritis en lupus erimatoso sistémico, periarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Good-Pastures, enfermedades asociadas con HLAB27, nefritis IgA (IgA = Inmunoglobulina A), pielonefritis, pielonefritis crónica y nefritis intersticial.

También está comprendida por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación de las articulaciones. Ejemplos específicos incluyen la enfermedad de Bechterew, artritis psoriática, artritis reumatoide, artritis en colitis ulcerosa, artritis en morbus Crohn, afección de las articulaciones en lupus erimatoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reactiva, síndrome de Reiters. Además, está incluido en esta modalidad el tratamiento de artrosis de cualquier articulación, en particular la artrosis de las articulaciones de los dedos, las rodillas y la cadera.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación de los vasos sanguíneos. Ejemplos específicos incluyen tratamiento de arteritis temporalis, periarteritis nodosa, arterioesclerosis, arteritis de Takayasu y enfermedad de Kawasaki. Es particularmente ventajosa la capacidad de algunos compuestos de la invención de proporcionar protección y prevención frente a la arterioesclerosis. Esto se debe en parte a la capacidad de algunos compuestos de fórmula (I) o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, de evitar la inducción de la síntesis de óxido nítrico inducible (iNOS) originada por la acción de la Lipoproteína de baja densidad oxidada en células endoteliales y paredes de vasos sanguíneos.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos inducidos por fármacos del sistema sanguíneo y linfático, que incluye el tratamiento de hipersensibilidad inducida por fármacos (incluyendo hipersensibilidad por fármacos) que afecta las células sanguíneas y órganos que forman las células sanguíneas (por ejemplo, médula ósea y tejido linfático). Las realizaciones específicas de este aspecto de la invención incluyen el tratamiento de anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune y granulocitopenia autoinmune.

Los compuestos de fórmula I también se pueden usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos alérgicos rápidos (alergia tipo I), que incluyen reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, asma, asma de tipo alérgico, asma de origen desconocido, rinitis, fiebre del heno y alergia al polen.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación relacionada con infecciones de cualquier origen. Ejemplos específicos incluyen de inflamación secundaria a infección originada por virus, bacterias, helmintos y protozoos.

También está comprendido por la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamaciones relacionadas con un trauma y/o lesión de tejido de cualquier origen.

Los compuestos de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen valiosas propiedades farmacológicas, que los hacen útiles para el tratamiento de trastornos del sistema cardiovascular tales como trastornos relacionados con la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, tono vascular, natriuresis, sangrado, apoplejías, trastornos relacionados con la isquemia, infarto, lesiones por reperusión, arritmias cardíacas, en particular durante la isquemia, o para el tratamiento de arritmias asociadas con reoxigenación de un periodo del corazón previamente isquémico.



## ES 2 316 460 T3

Los compuestos de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismo, tienen valiosas propiedades farmacológicas, que los hacen útiles para el tratamiento del dolor, tal como dolor de origen central, dolor observado después de daño al SNC, apoplejía, infarto, dolor de origen periférico, dolor crónico, neuropatías y trastornos en donde se logra un efecto de tratamiento por la estimulación de los receptores en el área gris periacueductal.

Debido a la capacidad de los compuestos de la invención de estimular la formación de pigmentos en células epidérmicas, los compuestos de la invención pueden ser también útiles para inducir el bronceado de la piel con propósitos cosméticos, para el tratamiento de vitiligo o cualquier otra afección en la que se desee el oscurecimiento del color de la piel. Además, debido a la capacidad de algunos de los compuestos de la invención de inhibir la formación de pigmentos en células de la piel, también pueden ser útiles para inducir un color de la piel más claro con propósitos cosméticos, o durante cualquier afección en donde se desee un color de la piel más claro.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen valiosas propiedades farmacológicas que los hacen útiles para originar el bronceado de la piel, oscureciendo el color de la piel, para inducir la síntesis de melanina en la piel, para reducir el bronceado de la piel, aclarar el color de la piel, reducir o bloquear la síntesis de melanina en la piel, originar acciones antiinflamatorias en la piel, modular el crecimiento epidérmico, mejorar la curación de heridas, tratar acné, seborrea, acné rosáceo, afecciones relacionadas con el mal funcionamiento de las glándulas de la piel, por ejemplo, glándulas sebáceas y la sobre o subproducción de sebo.

Los compuestos de fórmula I son útiles para inhibir o estimular la formación *in vivo* de los segundos elementos mensajeros, tales como cAMP. Tal inhibición/estimulación se puede utilizar en células o sistemas de células trituradas *in vitro*, por ejemplo, con propósitos de análisis o diagnóstico.

Para propósitos de análisis y diagnóstico los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en forma radioactiva, donde comprenden una o más etiquetas radioactivas o isótopos que emiten rayos gama o positrón, para utilizarse en unión de radioligando para la cuantificación así como localización de tejido de receptores-MC, para el análisis de constantes de disociación/asociación, y para la generación de imágenes *in vivo* mediante el uso de escintigrafía, tomografía por emisión de positrón (PET) o tomografía computerizada por emisión de un solo fotón (SPECT) o para el diagnóstico de enfermedades y el tratamiento de cualquier malignidad en donde las células malignas contengan receptores MC.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden etiquetar con cualquier otro tipo de etiqueta que permita la detección del compuesto respectivo, por ejemplo, fluorescencia, biotina, NMR, MRI ó etiquetas activadas por radiación gamma, fotones de luz o procesos bioquímicos, o por luz o luz-UV (esta última con el objeto de obtener un compuesto útil para la marcación covalente de receptores MC mediante una técnica de fotoafinidad).

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, también se pueden etiquetar con un agente tóxico (por ejemplo, doxorubicina, ricina, toxina de difteria u otras) y utilizarse para la administración dirigida a células malignas que contienen receptores-MC, o etiquetadas con un compuesto capaz de activar el sistema inmune endógeno para activar el sistema inmune (por ejemplo, un compuesto, anticuerpo monoclonal u otro, capaz de enlazarse a un antígeno de célula-T, por ejemplo CD3 u otros) para el tratamiento de malignidades y otras enfermedades que expresan el receptor-MC. El compuesto híbrido formado de este modo, dirigirá las células citotóxicas a las células de melanoma malignas o al receptor MCI que contiene las células malignas e inhibirá el crecimiento del tumor.

Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, se pueden unir químicamente al anticuerpo mediante enlace(s) covalente(s) o no covalente(s).

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades, trastornos y/o afecciones patológicas en un animal, en particular en el ser humano.

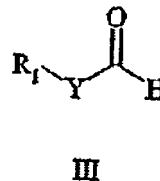
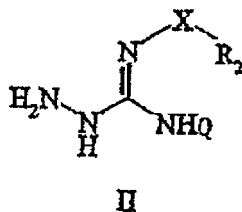
Los compuestos de fórmula I se pueden enlazar en forma covalente o no covalente a una o varias molécula(s) distinta(s) de cualquier estructura(s) deseada(s); el compuesto o complejo modificado formado de este modo se puede utilizar para los mismos propósitos descritos en esta memoria descriptiva para los compuestos de la invención, así como los descritos en los Ejemplos que se encuentran más adelante. En una realización particularmente importante de la invención, una molécula marcada de forma radioactiva se enlaza en forma covalente a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para obtener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo etiquetada de forma radioactiva.

La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención, así como a sus usos para diversas prácticas médicas y veterinarias relacionadas con receptores de hormona de estimulación de melanocito.

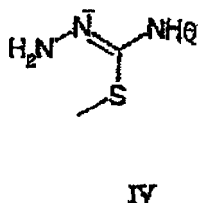
Los compuestos de la presente invención tienen efecto sobre la xantina oxidasa en mamíferos, incluido el ser humano.

## Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula I se preparan tal como sigue:



Se hace reaccionar un derivado de guanidina, II, con el aldehído adecuado, III, dando como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (I). X, Y, Q, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se definió anteriormente. Si es necesario, se utilizan etapas de derivatización, protección, desprotección y activación. Si es necesario, se puede preparar el derivado de guanidina II haciendo reaccionar una tiosemicarbazida (IV) con una amina (V):



## Ejemplos

Los ejemplos a continuación pretenden ser ilustrativos pero no limitativos del alcance de la invención, aunque dichos compuestos son de particular interés para los propósitos pretendidos. La preparación de los compuestos de fórmula general (I) se proporciona en forma esquemática en el Ejemplo 1 a continuación. Se proporcionan procedimientos de síntesis específicos en los métodos 1 y 2. Los compuestos, son enumerados y se describen con su nombre completo a continuación.

## Método 1

*Preparación del Compuesto 1, N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenoamino)-N'-bencilguanidina*

Se mezclaron 536 mg (5 mmol) de bencilamina y 1,17 g (5 mmol) de hidroyoduro de S'-metiltiosemicarbazida en 10 ml de etanol. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 5 minutos, después de los cuales se enfrió a temperatura ambiente y se separó por filtración el residuo. Se hizo reaccionar el producto bruto de N-amino-N'-bencilguanidina con 1,0 g (5 mmol) de 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído a reflujo durante 5 horas, después de lo cual se eliminó el disolvente a vacío para producir un sólido blanco. Se obtuvo el producto mediante recristalización de metanol.

Rendimiento del compuesto del título 1 fue de 1,65 g (77%). P.f. 223-225°C.

## Método 2

*Preparación del Compuesto 2, N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenoamino)-N'-hidroxi-N''-fenilguanidina*

Se mezclaron 0,22 g (1,1 mmol) de 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído y 0,34 g (1 mmol) de tosilato de N-hidroxi-N'-fenilaminoguanidina en 7 ml de metanol. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 80 minutos después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadieron 10 ml de acetonitrilo y la disolución se agitó durante 1 hora. El precipitado formado se filtró, se lavó con éter y se secó a continuación. El rendimiento del compuesto 2 del título fue de 0,40 g (77%) en forma de un sólido cristalino. P.f. 167-169°C.

Los compuestos 3 al 83 se prepararon en una forma análoga:

# ES 2 316 460 T3

Compuestos 1 al 83

No.	Nombre	P.F.(°C)
1	N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenamino)-N'-bencilguanidina	215-217
10	N-(4-metoxibencilidenamino)-N'-(2-feniletíl)guanidina	126-128
11	N-(pirid-4-il-metilidenamino)-N'-naftalen-1-il-metil)guanidina	260-262
12	N-(1H-indol-3-il-metilidenamino)-N'-(2-feniletíl)guanidina	207-209
13	N-(1H-indol-3-il-metilidenamino)-N-(naftalen-1-il-metil)guanidina	213-215
14	N,N'-bis(1H-indol-3-il-metilidenamino)guanidina	296-298
16	N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenamino)-N'-fenilguanidina	179-181
17	N-(2-fluoro-5-nitrobencilidenamino)-N'-fenilguanidina	191-193
18	N-(4-hidroxibencilidenamino)-N'-bencilguanidina	192-194
19	N-(2,4-dinitrobencilidenamino)-N'-fenilguanidina	180-190
20	N-(4-nitrobencilidenamino)-N'-(2-feniletíl)guanidina	241-243
21	N-(naftalen-2-il-metilidenamino)-N'-(2-feniletíl)guanidina	244-246
22	N-(naftalen-1-il-metilidenamino)-N'-bencilguanidina	242-244
23	N-naftalen-2-il-metilidenamino)-N'-naftalen-2-ilguanidina	218-220
24	N-(4-Nitrobencilidenamino)-N'-bencilguanidina	239-241
27	N-(2-Bromobencilidenamino)-N'-fenetílguanidina	154-155
28	N-(2-Bromobencilidenamino)-N'-fenilguanidina	149-152
29	N-[1-(4-Clorofenil) 1H-Pirrol-2-ilmetilencamino]-N'-bencilguanidina	190-192
30	N,N'-Di-(naftalen-1-ilmetilencamino)guanidina	253-255
31	N,N'-Di-(2-Bromobencilidenamino)guanidina	268-270
32	N,N'-Di-(2-Cloro-3,4-Dimetoxibenzilidenamino)guanidina	228-230
33	(3-fenil-allilidenamino)-N'-2-feniletíl)guanidina	175-177
34	N,N'-Di-(1-(4-Clorofenil)-1H-pirrol-2-ilmetileneamino)guanidina	221-223
35	N-(2-Fluoro-5-nitrobencilidenamino)-N'-metilguanidina	217-219
36	N-(indol-3-ilmetilencamino)-N'-(1-metilindazol-3-ilmetil)guanidina	
37	N-(2-Cloro-3,4-dimetoxibencilidenamino)-N'-metilguanidina	207-210
38	N-(indol-3-iletílidenamino)-N'-(indol-3-iletíl) guanidina	
39	N-(indol-3-ilmetilidenamino)-N'-indol-3-ilguanidina	
40	N-(2-metil-5-metoxi-indol-3-il-etilidenamino)-N'-(N"-metil-2-azaindol-3-il-metil)guanidina	

41	N-(indol-3-il-metilidenamino)-N'-(N''-metil-2-azaindol-3-il-metil)guanidina	
42	N-(indol-3-il-butilidenamino)-N'-(N''-metil-2-azaindol-3-il-metil)guanidina	
43	N-(1-metil-indol-3-metilidenamino)-N'-(2-metil-5-metoxi-indol-3-iletíl)guanidina	
44	N-(2-metil-5-metoxi-indol-3-iletílidenamino)-N'(2-metil-5-metoxi-indol-3-iletíl)guanidina	
45	N-(indol-3-ilmetilidenamino)-N'-(2-metil-5-metoxi-indol-3-iletíl)guanidina	
46	N-(indol-3-ilbutilidenamino)-N''-(2-metil-5-metoxi-indol-3-iletíl)guanidina	
47	N-(1-metil-2-azaindol-3-ilmetilidenamino)-N'-(indol-3-ilmetil)guanidina	
48	N-(2-metil-5-metoxi-indol-3-il-etilidenamino)-N'-(indol-3-ilmetil)guanidina	
49	N-(indol-3-ilmetilidenamino)-N'-(indol-3-ilmetil)guanidina	
50	N-(indol-3-ilbutilidenamino)-N'-(indol-3-ilmetil)guanidina	
51	N-(1-metil-2-azaindol-3-il-etilidenamino)-N'-(indol-3-ilbutil)guanidina	
52	N-(2-metil-5-metoxi-indol-3-iletílidenamino)-N'-(indol-3-tibutil)guanidina	
53	N-(indol-3-ilmetilidenamino)-N'-(indol-3-ilbutil)guanidina	
54	N-(indol-3-ilbutilidenamino)-N'-(indol-3-ilbutil)guanidina	
55	N-(2-metil-indol-3-iletílidenamino)-N'-(2-metil-indol-3-iletíl)guanidina	
71	N-(pirrol-2-ilmetilidenamino)-N'(pirrol-2-ilmetil)Guanidina	
72	N-(3-nitrobencilidenamino)-N'-fenilguanidina	
73	N-(3-nitrobencilidenamino)-N'-metilguanidina	
74	N-(2,4-dinitrobencilidenamino)-N'metilguanidina	
75	N-(3,5-Difluoro-2-nitrobencilidenamino)-N'-(4-(iodobencil)guanidina	
76	N-2-Bromobencilidenamino)-N'-[2-(4-bifenil)-etil]guanidina	
77	N-(3-Cloro-4-fluorobencilidenamino)-N'-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)etil]guanidina	
78	N-(4-fenilbencilidenamino)-N'-(5-Bromo-4-metil-2-nitrobencil)guanidina	
79	N-(4-fenilbencilidenamino)-N'-(2-(2-iodofenil)etil)guanidina	
80	N-(3-Cloro-4-fluorobencilidenamino)-N'-[2,3,4-trimetoxi-5-bromobencil)guanidina	
81	N-(3-Cloro-2-iodobencilidenamino)-N'-(2,3,-dichlorobencil)guanidina	
82	N-(3,5-Dicloro-2-nitrobencilidenamino)-N'-(2-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)etil)guanidina	
83	N-(3-iodobencilidenamino)-N'-[2-(3-cloro-2-yodofenil)etil]guanidina	

## Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la potencia de algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas para el tratamiento de trastornos mentales.

## Ensayo 1

*Afinidad por el receptor-MCI*

Se llevó a cabo el ensayo de enlace esencialmente como lo describe Lunec *et al.* Melanoma Res 1992; 2; 5-12 utilizando I<sup>125</sup>-NDP- $\alpha$ MSH como ligando.

## ES 2 316 460 T3

### Ensayo 2

*Afinidad por los receptores-MC3, los receptores-MC4 y los receptores-MC5*

Se llevaron a cabo los ensayos de enlace esencialmente como lo describe Szardenings *et al.*, J Biol Chem.1997; 272; 27943-27948 y Schioth *et al.*, FEBS Lett 1997; 410; 223-228 utilizando I125-NDP- $\alpha$ MSH como ligando.

### Ensayo 3

*cAMP*

Se llevó a cabo la estimulación de cAMP esencialmente como lo describe Schioth *et al.*, Br J Pharmacol 1998; 124; 75-82, sin embargo, la respuesta se produce con relación a  $\alpha$ MSH.

TABLA 1

*Afinidad por los receptores-MC*

Compuesto	K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)			
	MC1	MC3	MC4	MC5
27	1,24	7,96	1,35	5,80
29	3,12		0,61	1,32
33	1,32	5,36	3,59	8,23

TABLA 1b

*Influencia sobre cAMP*

Compuesto	Agonista cAMP/estimulación de altiplanicie $\alpha$ -MSH(%)		
	MC1	MC3	MC4
27	12	9	97
29	10	3	111
33	8	4	161

### Ejemplo 3

Las siguientes formulaciones son representativas de todos los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención

*Ejemplo de una preparación que comprende una cápsula*

	Por cápsula
Ingrediente activo, en la forma de sal	5 mg
Lactosa	250mg
Almidón	120mg
Estearato de magnesio	5mg
Total	380mg

## ES 2 316 460 T3

En el caso de cantidades superiores de ingrediente activo, se puede reducir la cantidad de lactosa.

*Ejemplo de una formulación de comprimido adecuada*

5		<b>Por comprimido</b>
	Ingrediente activo, en la forma de sal	5 mg
10	Almidón de patata	90mg
	Sílice coloidal	10mg
	Talco	20mg
15	Estearato de magnesio	2mg
	Disolución acuosa al 5% de gelatina	25mg
20	<hr/>	
	Total	152mg

25

30

35

40

45

50

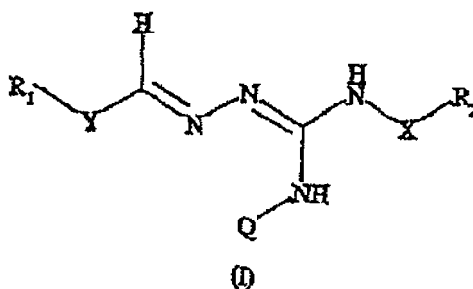
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula general (1)



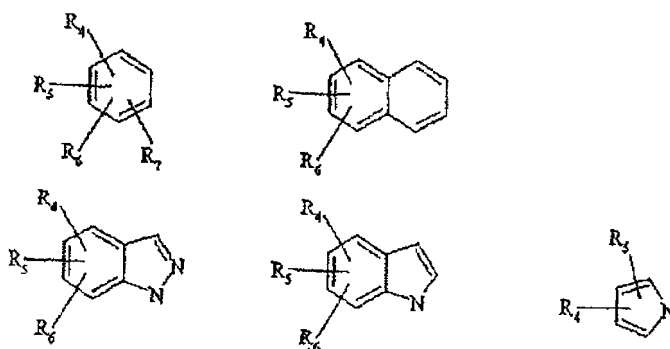
donde

X e Y se eligen independientemente de O, N, S, y  $(CH_2)_n$ , donde n es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5 o una combinación de O, N, S, y  $(CH_2)_n$  y puede contener enlaces múltiples de carbono-carbono y cadenas ramificadas, así como grupos alicíclicos y heterocíclicos;

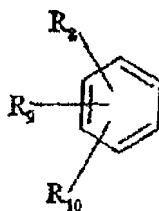
Q es H;

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y se eligen de hidrógeno, metilo, etilo o un resto de un grupo aromático tal como se describe en el Esquema 1:

Esquema 1



en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos donadores de electrones tales como alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, los cuales con otro grupo sustituyente pueden formar parte de un anillo, hidroxí o una amina (primaria, secundaria o terciaria) que tiene 0, 1 ó 2 átomos de carbono, grupos aceptores de electrones tales como ciano, nitro, trifluoroalquilo, amida o sulfo, o seleccionarse de:



en donde  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupos donadores de electrones tales como alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, los cuales con otro grupo sustituyente pueden formar parte de un anillo, hidroxí o una amina (primaria, secundaria, terciaria) que tiene 0, 1 ó 2 átomos de carbono, grupos aceptores de electrones tales como ciano, nitro, trifluoroalquilo, amida o sulfo;

en donde la expresión "alquilo" significa grupos hidrocarbonados de cadena ramificada o lineal, grupos alicíclicos y alicíclicos condensados;

con la condición de que cuando X es  $(CH_2)_n$ , y n es O,  $R_2$  no es H; y cuando  $R_2$  es metilo,  $R_1$  debe seleccionarse de un sustituyente diferente de fenilo;

o en la que el compuesto de fórmula (I) es N,N'-Di-(naftalen-1-ilmetilenamino)-guanidina; N,N'-Di-(2-bromobencilidenamino)guanidina; N,N'-Di-(2-cloro-3,4-dimetoxi-bencilidenamino)guanidina; N,N'-Di-(1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-ilmetilenamino)-guanidina; o una sal farmacológicamente activas de los mismos,

en la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con los receptores de melancortina seleccionadas de inflamación, enfermedades inmunológicas, trastornos mentales, disfunciones del sistema endocrino u otro sistema hormonal, disfunciones sexuales, trastornos sanguíneos y/o del sistema linfático inducidos por fármacos, trastornos alérgicos, trastornos del sistema cardiovascular, dolor, diabetes tipo II, obesidad, trastornos alimenticios, trastornos de la piel, isquemia y/o reperfusión; o para inducir la regeneración nerviosa periférica; o para inducir la regeneración nerviosa central; para el tratamiento y/o diagnóstico de malignidades; o para estimular la formación de pigmento en células epidérmicas.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno o más de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  son alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

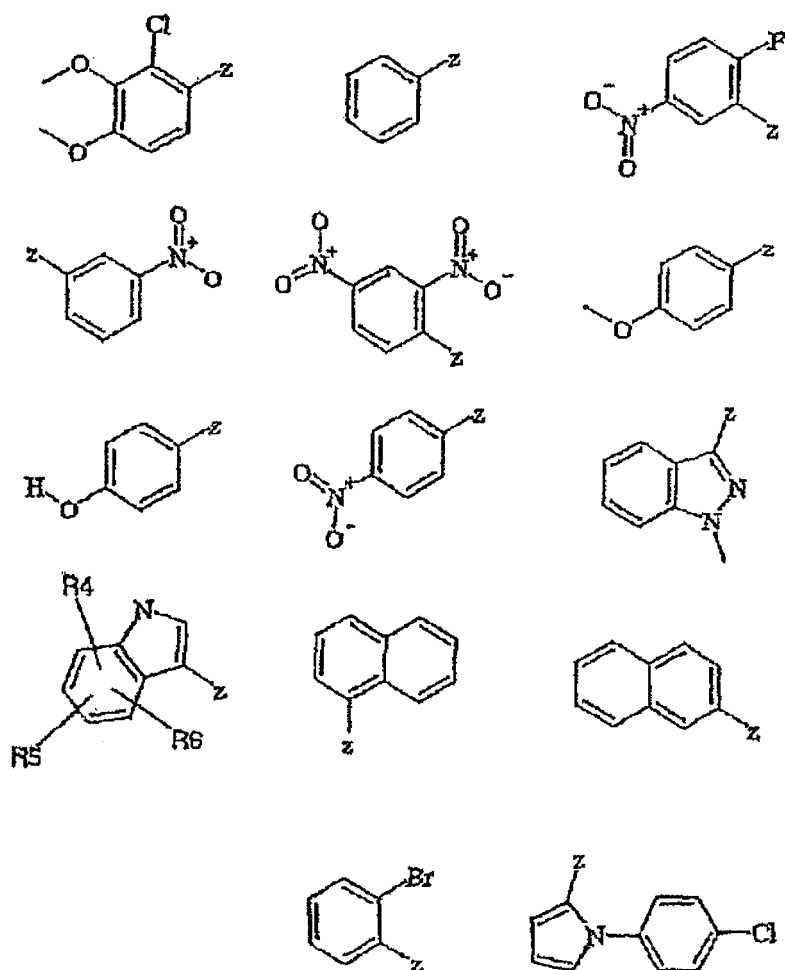
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el alquilo es metilo o etilo.

4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno o más de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  son alcoxi.

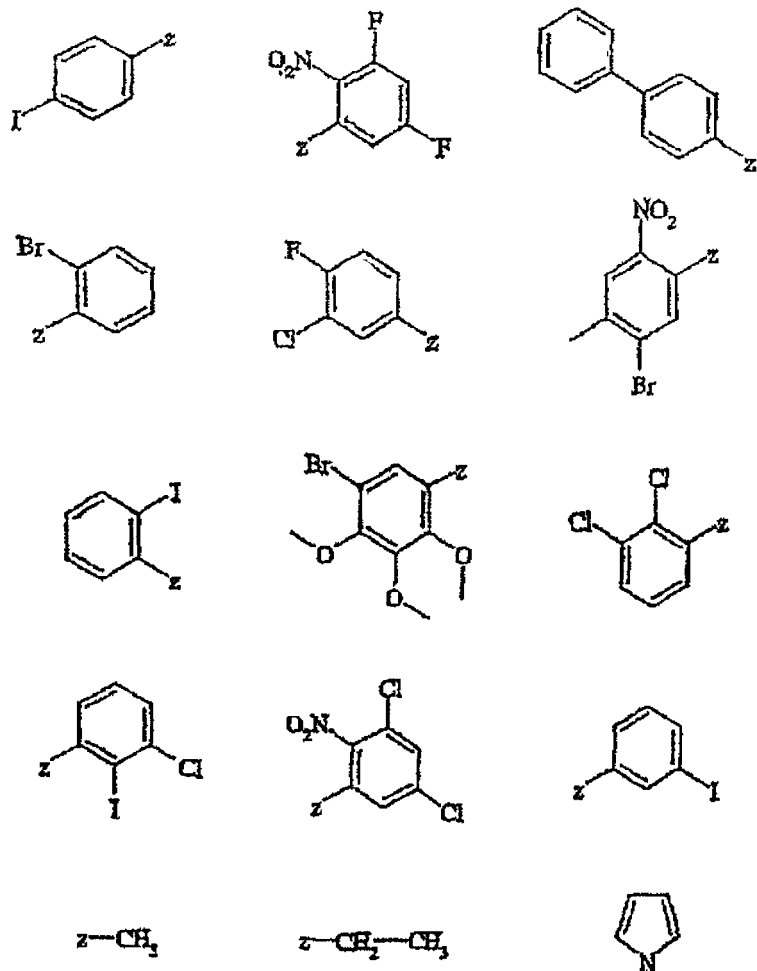
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el alcoxi es metoxi.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno o más de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  son átomos de halógeno.

7. Un compuesto de la fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, en donde  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan de







en donde z denota el punto de unión;

o una sal farmacológicamente activa de la misma;

con la condición de que:

cuando  $R_1$  es un fenilo,  $R_2$  debe ser seleccionado de un sustituyente diferente de fenilo;

cuando  $R_1$  es 4-metoxifenilo,  $R_2$  debe ser seleccionado de un sustituyente diferente de 4-metoxifenilo y 1,3-dinitrofenilo;

cuando  $R_2$  es 4-metoxifenilo,  $R_1$  debe ser seleccionad de un sustituyente diferente de 4-metoxifenilo; y

cuando  $R_2$  es metilo,  $R_1$  debe ser seleccionada de un sustituyente diferente de fenilo.

8. Un compuesto seleccionado de:

5	N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenamino)-N'-bencilguanidina
	N-(4-metoxibencilidenamino)-N'-(2-feniletil)guanidina
	N-(pirid-4-il-metilidenamino)-N'-naftalen-1-il-metil)guanidina
	N-(2-cloro-3,4-dimetoxibencilidenamino)-N'-fenilguanidina
10	N-(2-fluoro-5-nitrobencilidenamino)-N'-fenilguanidina
	N-(4-hidroxibencilidenamino)-N'-bencilguanidina
	N-(2,4-dinitrobencilidenamino)-N'-fenilguanidina
	N-(4-nitrobencilidenamino)-N'-(2-feniletil)guanidina
15	N-(naftalen-2-il-metilidenamino)-N'-(2-feniletil)guanidina
	N-(naftalen-1-2-il-metilidenamino)-N'-bencilguanidina
	N-naftalen-2-il-metilidenamino)-N'-naftalen-2-ilguanidina
	N-(4-Nitrobencilidenamino)-N'-bencilguanidina
20	N-(2-Bromobencilidenamino)-N'-fenetilguanidina
	N-(2-Bromobencilidenamino)-N'-fenilguanidina
	N-[1-(4-Clorofenil) 1H-Pirrol-2-ilmetileneamino]-N'-bencilguanidina
	N,N'-Di-(naftalen-1-ilmetileneamino)guanidina
25	N,N'-Di-(2-Bromobencilidenamino)guanidina
	N,N'-Di-(2-Cloro-3,4-Dimetoxibencilidenamino)guanidina
	(3-fenil-allilidenamino)-N'-2-feniletil)guanidina
	N,N'-Di-(1-(4-Clorofenil)-1H-pirrol-2-ilmetileneamino)guanidina
30	N-(2-Fluoro-5-nitrobencilidenamino)-N'-metilguanidina
	N-(2-Cloro-3,4-dimetoxibencilidenamino)-N'-metilguanidina
	N-(pirrol-2-ilmetilidenamino)-N'(pirrol-2-ilmetil)Guanidina
35	N-(3-nitrobencilidenamino)-N'-fenilguanidina
	N-(3-nitrobencilidenamino)-N'-metilguanidina
	N-(2,4-dinitrobencilidenamino)-N'metilguanidina
	N-(3,5-Difluoro-2-nitrobencilidenamino)-N'-(4-(iodobencil)guanidina
40	N-2-Bromobencilidenamino)-N'-[2-(4-bifenil)-etil]guanidina
	N-(3-Cloro-4-fluorobencilidenamino)-N'-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)etil]guanidina
	N-(4-fenilbencilidenamino)-N'-(5-Bromo-4-metil-2-nitrobencil)guanidina
45	N-(4-fenilbencilidenamino)-N'-(2-(2-iodofenil)etil)guanidina
	N-(3-Cloro-4-fluorobencilidenamino)-N'-[2,3,4-trimetoxi-5-bromobencil)guanidina
	N-(3-Cloro-2-iodobencilidenamino)-N'-(2,3,-diclorobencil)guanidina
50	N-(3,5-Dicloro-2-nitrobencilidenamino)-N'-(2-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)etil]guanidina
	N-(3-iodobencilidenamino)-N'-[2-(3-cloro-2-yodofenil)etil]guanidina

55 o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, que comprende adicionalmente una etiqueta, preferiblemente una etiqueta radioactiva, o un agente tóxico.

60 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, junto con uno o más adyuvantes, transportadores o excipientes.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para uso como medicamento.

65 12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dichos trastornos alimenticios son afecciones anoréxicas causadas por cáncer, caquexia, afecciones geriátricas, VIH, traumas o afecciones psicológicas.

13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho trastorno de la piel es melanoma.

14. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dichas malignidades son melanoma o metástasis.

15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicha afección se selecciona inflamación asociada con una alergia; quemaduras solares; psoriasis; eczema; gastritis; colitis ulcerosa; morbus Crohn; artritis reumatoide; artritis psoriática; esclerosis sistémica; polimialgia reumática; granulomatosis de Wegener; sarcoidosis; fascitis eosinofílica; artritis reactiva; enfermedad de Bechterew; lupus sistémico eritomatoso; artritis temporalis; enfermedad de Behcet; morbus Burger; síndrome de Good Pastures; granuloma eosinofílico; fibromialgia; miositis; enfermedad mixta del tejido conectivo; artritis; artritis en colitis ulcerosa; artrosis de cualquier articulación; síndrome de Reiter; vasculitis cerebral; esclerosis múltiple; oftalmitis autoinmune; polineuropatía; diabetes mellitus; glomerulonefritis; glomerulonefritis en lupus sistémico eritomatoso; periarteritis nodosa; psicosis; depresión; ansiedad; demencia senil; enfermedad de Alzheimer; trastornos por abuso de drogas; anorexia; bulimia; menstruaciones excesivas; endometriosis; eventos relacionados con los partos; disfunciones relacionadas con la prolactina; disfunciones relacionadas con el crecimiento hormonal; disfunciones relacionadas con la testosterona; disfunciones relacionadas con el estrógeno; disfunciones relacionadas con glucocorticoides, disfunciones relacionadas con la hormona de luteinización y la hormona de estimulación del folículo; para inducir el aborto; para prevenir el aborto; impotencia; trastornos relacionados con el comportamiento sexual; hipersensibilidad de la médula espinal o del tejido linfático inducida por fármacos; anemia; granulocitopenia; trombocitopenia; leucopenia; anemia aplásica; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia autoinmune; granulocitopenia autoinmune; natriuresis; sangrado, apoplejía; isquemia; infarto; daños por reperfusión; arritmias cardíacas, en particular durante la isquemia; arritmias asociadas con la reoxigenación de una isquemia previa; o vitíligo.

16. Un método para inducir el bronceado de la piel con motivos cosméticos, o para inducir el color más claro de la piel por motivos cosméticos, comprendiendo dicho método administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 a un sujeto humano o animal.