



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 300 807**

⑯ Int. Cl.:

C07D 239/84 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04761896 .2**

⑯ Fecha de presentación : **03.09.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1663993**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

⑯ Título: **Derivados de guanidina.**

⑯ Prioridad: **05.09.2003 CH 1526/03**

⑯ Titular/es: **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

⑯ Inventor/es: **Fecher, Anja;**
Fretz, Heinz;
Hilpert, Kurt;
Breu, Volker;
Giller, Thomas y
Valdenaire, Olivier

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

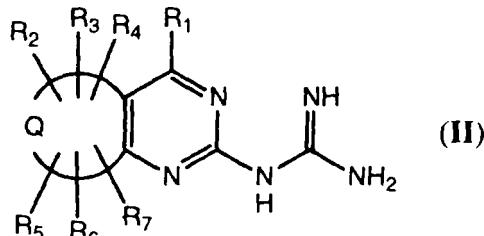
ES 2 300 807 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de guanidina.

5 La presente invención se relaciona a derivados de guanidina de la fórmula general:



en la que:

20 R_1 significa metilo, etilo, trifluorometilo, metilamino, etilamino, isopropilamino, ciclopamilamino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilsulfanilo o etilsulfanilo;

25 Q significa una cadena de 3-6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, uno o más de los cuales puede ser reemplazado por $-N(R')-$, $-O-$ o $-S(O)_m$, en el caso de muchos de tales átomos o grupos, estos siendo capaces de ser idénticos o diferentes, en donde Q , junto con un anillo de pirimidina, forma un esqueleto de quinazolina, ciclopentapirimidina, cicloheptapirimidina, piridopirimidina, piranopirimidina, tiopiranopirimidina, pirimidooazepina o ciclooctapirimidina, el cual contiene solamente los tres dobles enlaces del componente de pirimidina;

30 R' significa metilo, etilo, propilo, hexilo, 2,2-dimetilpropionilo, ciclopamilmetilo, 2-ciclohexiletilo, propinilo, eti-
loxicarboniletilo, bencilo, n-butiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 3-metilbutirilo, pentanoilo, fenilacetilo, 2-propilpentanoilo, ciclopantanocarbonilo, isobutirilo, but-3-enoilo, 2-metoxiacetilo, propan-2-sulfonilo, butan-1-sulfonilo, metansulfonilo, terc-butiloxicarbonilaminopropionilo o 4-dimetilaminobutirilo;

35 R_2 significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo o fenilo;

35 R_3-R_7 significa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o terc-butilo; y

40 m significa 0, 1 ó 2;

sales de adición de ácidos aceptables farmacéuticamente de compuestos básicos de la fórmula II, sales aceptables farmacéuticamente de compuestos que contienen el grupo ácido de la fórmula II con bases, ésteres aceptables farmacéuticamente de compuestos que contienen el grupo hidroxi o carboxi de la fórmula II así como también hidratos o solvatos de los mismos.

45 Estos compuestos son novedosos, y se caracterizan por tener propiedades farmacodinámicas valiosas. Los mismos actúan como antagonistas del receptor de neuropéptidos FF y son adecuados para el tratamiento del dolor, para el control de la hipersensibilidad al dolor (hiperalgesia), dolor crónico, dolor agudo, de larga duración o temporal, y estos dolores podiendo derivar de origen operativo, traumático o patológico, con la ventaja de prevenir o curar la tolerancia, y/o dependencia, a opioides. Las substancias de acuerdo a la invención son también adecuadas para el tratamiento de síntomas de abstinencia en el caso de dependencias al alcohol, psicótropicos y nicotina y para la prevención o eliminación de estas dependencias. Los compuestos pueden adicionalmente ser usados para la regulación de la secreción de insulina, ingestión de alimentos, funciones de memoria, presión sanguínea, y del equilibrio de electrolitos y energía y para el tratamiento de incontinencia urinaria.

55 Los derivados de guanidina de la Fórmula II, los cuales contienen uno o más centros asimétricos, pueden estar presentes como enantiómeros ópticamente puros, como mezclas de enantiómeros, tales como por ejemplo racematos, u opcionalmente como diastereomeros ópticamente puros, como mezclas de diastereomeros, como racematos diastereoméricos o como mezclas de racematos diastereoméricos.

60 Los neuropéptidos FF (NPFF), AF (NPAF), SF (NPSF) y VF (NPVF) son neutrotransmisores relacionados, con propiedades moduladoras de dolor. Junto con los receptores acoplados a proteína G descubiertos recientemente, NPFF1 y NPFF2, forman una gran parte de un sistema endógeno, el cual regula la sensibilidad al dolor en varios tipos de mamíferos tales como humanos, ratas, ratones, ganado etc. Los neuropéptidos antedichos parecen jugar un papel importante tanto en analgesia dependiente a opioides y en el desarrollo de tolerancia a los opioides (artículo de revista: Roumy and Zajac, Europ. J. Pharm. 1998, 345, 1-11; Panula *et al.*, Prog. Neurobiol. 1996, 48, 461-87). Según 65 otros informes, NPFF también parece jugar un papel en los procesos fisiológicos tales como la secreción de insulina, regulación de la ingestión de alimentos, funciones de memoria, presión sanguínea y equilibrio de electrolitos (Panula *et. al.*, Prog. Neurobiol. 1996, 48, 461-487).

La incidencia de receptores de NPFF1 y NPFF2 funcionales en adipocitos y el efecto de NPFF y NPAF en sitios clave de transmisión de señal en el metabolismo adiposo sugiere que los dos péptidos, junto con sus efectos moduladores de dolor originales, pueden también influir en el almacenamiento y uso de energía corporal (Lefrère *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2002, 277 (42), 39169).

5 Las opciones actuales para el tratamiento de dolor crónico están basadas en NSAIDs (fármacos anti-inflamatorios no esteroidales), canabinoides y opioides. Así, por ejemplo, los derivados de morfina se enlanzan al receptor μ -opioide y por lo tanto tienen un efecto analgésico. El enlace opioide al receptor μ -opioide implica la liberación del neuropéptido FF. Basándose en los experimentos sobre animales se presume que el NPFF liberado reduce el efecto analgésico de los opioides administrados y conduce a la tolerancia a los opioides. Con el fin de obtener un efecto analgésico constante en los tratamientos de mayor duración, deben ser administradas dosis incrementadamente superiores de opioides como un resultado de esta tolerancia, lo cual finalmente puede resultar en efectos secundarios serios.

10 15 Como ya se menciona al principio, hasta ahora son conocidos dos receptores de neuropéptidos FF, el receptor NPFF1 que se ubica principalmente en el sistema nervioso central y el receptor NPFF2 particularmente en la médula espinal. La activación de los receptores NPFF2 muestra un efecto analgésico similar al opioide. El bloqueamiento de los receptores NPFF1 por un antagonista previene el desarrollo de tolerancia a los opioides y también incrementa su efecto.

20 Kawakami J. K. *et al.* (Solicitud PCT WO03/026667, publicada el 3 de Abril de 2003) describe los derivados de quinazolin-guanidina y quinolin-guanidina como ligandos del receptor de NPFF.

25 30 Como se menciona al principio, las sustancias de acuerdo a la invención son novedosas y son caracterizadas por propiedades farmacológicas valiosas. Debido a su propiedad de bloquear la interacción del neuropéptido FF con el subtipo de receptor de neuropéptido FF1, los compuestos de la Fórmula II de acuerdo a la invención y sus sales aceptables farmacéuticamente son adecuados para uso como un producto medicinal, en particular para el tratamiento de dolor, e hiperalgesia, con las substancias de acuerdo a la invención complementando los métodos de tratamiento actuales para dolor crónico, y con la ventaja de prevenir o curar la tolerancia y/o dependencia a opioides indeseable. Las substancias de acuerdo a la invención son también adecuadas para el tratamiento de síntomas de abstinencia en el caso de dependencias al alcohol, psicótropicos y nicotina y para la prevención o eliminación de estas dependencias. Pueden ser usados adicionalmente para la regulación de la secreción de insulina, ingestión de alimentos, funciones de memoria, presión sanguínea, y de equilibrio de electrolitos y energía y para el tratamiento de incontinencia urinaria.

35 40 Un objeto de la presente invención es las sustancias novedosas como tales y como ingredientes activos terapéuticos; métodos y productos intermedios para su preparación; productos medicinales que contienen una de las sustancias anteriores; la preparación de tales productos medicinales; y el uso de las sustancias anteriores para la prevención y tratamiento de hipersensibilidad al dolor (hiperalgesia), dolor crónico, dolor agudo, de larga duración o temporal, el cual puede ser de origen operativo, traumático o patológico, de síntomas de abstinencia en el caso de dependencias a alcohol, psicótropicos y nicotina y para la prevención o eliminación de estas dependencias, para la regulación de la secreción de insulina, ingestión de alimentos, funciones de memoria, presión sanguínea, y del equilibrio de electrolitos y energía y para el tratamiento de incontinencia urinaria o para la preparación de los productos medicinales correspondientes.

45 Los significados posibles preferidos para R_1 son metilo y trifluorometilo.

50 Si uno o más de los átomos de C en la cadena Q en la fórmula II es/son sustituidos, entonces

- uno de los átomos C puede portar uno o dos sustituyentes (es decir geminales) idénticos o diferentes; o
- varios de los átomos C pueden portar uno o dos sustituyentes (es decir geminales) idénticos o diferentes.

55 En la Fórmula II, Q junto con un anillo de pirimidina puede formar por ejemplo un esqueleto de 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidina, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidina, 6,7-dihidro-5H-pirrolpirimidina o 5,6,7,8-tetrahidro-piridopirimidina.

Compuestos muy particularmente preferidos de la Fórmula II son

- N-(4-metil-6-propil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(6-isopropil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina; y
- N-(6-terc-butil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina.

Otros compuestos particularmente preferidos de la Fórmula II son

N-(4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
 5 N-(4-metil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
 N-[6-(1,1-dimetil-propil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il]-guanidina;
 10 N-(8-terc-butil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
 N-(4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
 N-(4-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-2-il)-guanidina; y
 15 N-(4-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidin-2-il)-guanidina.

Compuestos de la Fórmula II los cuales son también preferidos son

20 N-(4,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
 N-(6-terc-butil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina.

25 Otros compuestos representativos de la Fórmula II son también

éster terc-butilo del ácido 2-guanidino-4-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxílico;
 30 N-(6-fenil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina; y
 N-(6-isopropil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina.

35 Los compuestos de la Fórmula II de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma libre, como sales de adición de ácidos aceptables farmacéuticamente, como sales aceptables farmacéuticamente de compuestos ácidos de la Fórmula II con bases, como ésteres aceptables farmacéuticamente de compuestos que contienen el grupo hidroxi o carboxi de la Fórmula II y como hidratos o solvatos de los mismos. El término "sales aceptables farmacéuticamente" se refiere a sales las cuales no reducen el efecto biológico y propiedades de las bases libres y las cuales no son indeseables biológicamente o de otra forma.

40 Las sales de adición de ácido son formadas a partir de las bases libres usando ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferentemente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o usando ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Si ciertos compuestos de la Fórmula II son preparados por la cicloadición de carbonato de bisguanidina descrita posteriormente, ellos pueden formarse como carbonatos.

50 Los compuestos de la Fórmula II los cuales contienen grupos ácido pueden formar sales con bases inorgánicas o con bases orgánicas. Sales preferidas con bases inorgánicas son, pero no exclusivamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Sales preferidas con bases orgánicas son, pero no exclusivamente, sales con aminas primarias, secundarias, y terciarias, opcionalmente sustituidas las cuales incluyen todas las aminas que se encuentran en forma natural sustituidas, con aminas cíclicas y con resinas de intercambio de iones básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, 55 N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares. Los compuestos de la Fórmula II los cuales contienen un grupo ácido pueden también estar presentes como zwiteriones.

60 La invención también comprende ésteres aceptables farmacéuticamente de compuestos que contienen el grupo hidroxi o carboxi de la Fórmula II. "Ésteres aceptables farmacéuticamente" significa que en compuestos de la Fórmula II, los grupos funcionales correspondientes derivatizan para formar grupos de ésteres en tal forma que son transformados de nuevo a su forma activa otra vez *in vivo*. Por una parte, grupos COOH pueden ser esterificados. Ejemplos de ésteres adecuados de este tipo son alquilo y aralquilésteres. Esteres preferidos de este tipo son metilo, etilo, propilo, butilo y bencilésteres y (R/S)-1-[(isopropoxicarbonil)oxi]etil ésteres. Ésteres etilo y los butilésteres isoméricos son particularmente preferidos. Por otra parte los grupos -OH pueden ser esterificados. Ejemplos de tales compuestos contienen grupos de ésteres aceptables fisiológicamente y lábiles metabólicamente, tales como ésteres metoximetilo, ésteres metiltiometilo, ésteres pivaloiloximetilo y grupos ésteres similares.

ES 2 300 807 T3

Los compuestos de la Fórmula II fueron examinados en la siguiente prueba para su afinidad a los receptores de NPFF:

Las células de Hámster adecuadas para estudios de enlace de receptor de neuropéptido FF (células de ovario de Hámster Chino, CHOSP10) las cuales en cada caso producen el receptor NPFF1 o NPFF2, se multiplican en condiciones de cultivo celular normales. El medio de cultivo celular se succiona y 5 ml de un amortiguador A (5 mM Tris pH=7,4, MgCl₂ 1 mM) se agrega por placa Petri de 17 cm. Se toman por raspado las células de la placa de cultivo celular y se transfieren a un vaso Falcon de 50 ml. Las células se centrifugan entonces por 5 minutos a 450 g, se vuelven a suspender en amortiguador A otra vez y se mezclan por 30 segundos en un Vortexer Polytron. Después de la centrifugación a 30.000 g por 20 minutos se descarga el sobrenadante y se toma el gránulo de la membrana hasta 500 μ l de amortiguador C (Tris pH=7,4 75 mM, MgCl₂ 25 mM, sacarosa 250 mM, PMSF 0,1 mM, fenantrolina 0,1 mM). Se divide entonces la mezcla de membrana-amortiguador en alícuotas y se congela en profundidad. El contenido de proteína de una alícuota se determina por el método Lowry.

Se realiza la prueba de enlace en un volumen final de 250 μ l. Se mezcla la 100 μ l de la mezcla de amortiguador y membrana que corresponde a 35 μ g de contenido de proteína con 95 μ l de amortiguador de enlace (Tris pH 7,4 50 mM, NaCl 60 mM, BSA libre de proteasa 0,1%, NaN₃ 0,01%). Después de la adición de 5 μ l de una concentración de sustancia de prueba por punto de medición en cada caso, se agregan 0,2 nM ¹²⁵I-Tyr1-NPFF (NEN, Nex381) por punto de medición en 50 μ l. Después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente se succionan las muestras a través de un filtro FG/C (Millipore (MAHFC1H60)) y se lava el filtro con amortiguador de enlace enfriado en hielo 3 veces con 300 μ l (Packard Filtermate). Después de la adición de 55 μ l Microscint 40 (Packard 6013641) de fluido de escintilación, se cuantifican los puntos de medición en el contador gama (Packard, Top Count NXT).

Se determina el enlace no específico en la presencia de 1 μ M de neuropéptido FF no marcado. Se define el enlace específico como la diferencia entre el enlace total y el no específico. Se definen los valores CI₅₀ como aquella concentración del antagonista que desplaza 50% del neuropéptido FF marcado con I¹²⁵. Esta concentración se determina por análisis de regresión lineal después de la transformación logit/log de los valores de enlace.

Los compuestos preferidos de acuerdo a la invención muestran, en el estudio de enlace del receptor descrito anteriormente, valores CI₅₀ abajo de 1000 nM, compuestos particularmente preferidos muestran valores CI₅₀ abajo de 100 nM, unos muy particularmente preferidos, abajo de 10 nM.

Los resultados de los compuestos representativos de la Fórmula II estudiados en la prueba biológica descrita anteriormente son resumidos en la Tabla 1 a continuación.

35

TABLA 1

Enlace de receptor NPFF1

40

CI₅₀ Enlace

Compuesto

NPFF1 [nM]

45	rac-N-(4-metil-6-propil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina.	1
	rac-N-(6-isopropil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	2
	rac-N-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	4
50	rac-N-(4,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	7
	rac-N-(6-terc-butil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	8
	rac-N-(4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	16
55	rac-N-(4-metil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	16
	rac-N-[6-(1,1-dimetil-propil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)]-guanidina	19
60	rac-N-(8-terc-butil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	39
	rac-N-(4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina	48
65	rac-N-(4-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-2-il)-guanidina	54
	rac-N-(4-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidin-2-il)-guanidina	60

ES 2 300 807 T3

Como se menciona al principio, los compuestos de acuerdo a la invención, debido a su capacidad para bloquear los receptores de neuropéptido FF, son valiosos en el tratamiento del dolor, hipersensibilidad al dolor (hiperalgesia) y dolor crónico, agudo, de larga duración o temporal, y este dolor puede ser de origen operativo, traumático, o patológico. Ante todo, complementan los métodos de tratamiento actuales para el dolor crónico con la ventaja de prevenir o curar 5 tolerancia y/o dependencia indeseable a opioides. Las sustancias de acuerdo a la invención son también adecuadas para el tratamiento de síntomas de abstinencia en el caso de dependencias a alcohol, psicotrópicos y nicotina y para la prevención o eliminación de estas dependencias. Los compuestos pueden adicionalmente ser usados para la regulación de secreción de insulina, ingestión de alimentos, funciones de la memoria, presión sanguínea, y de equilibrio de 10 electrolitos y energía y para el tratamiento de incontinencia.

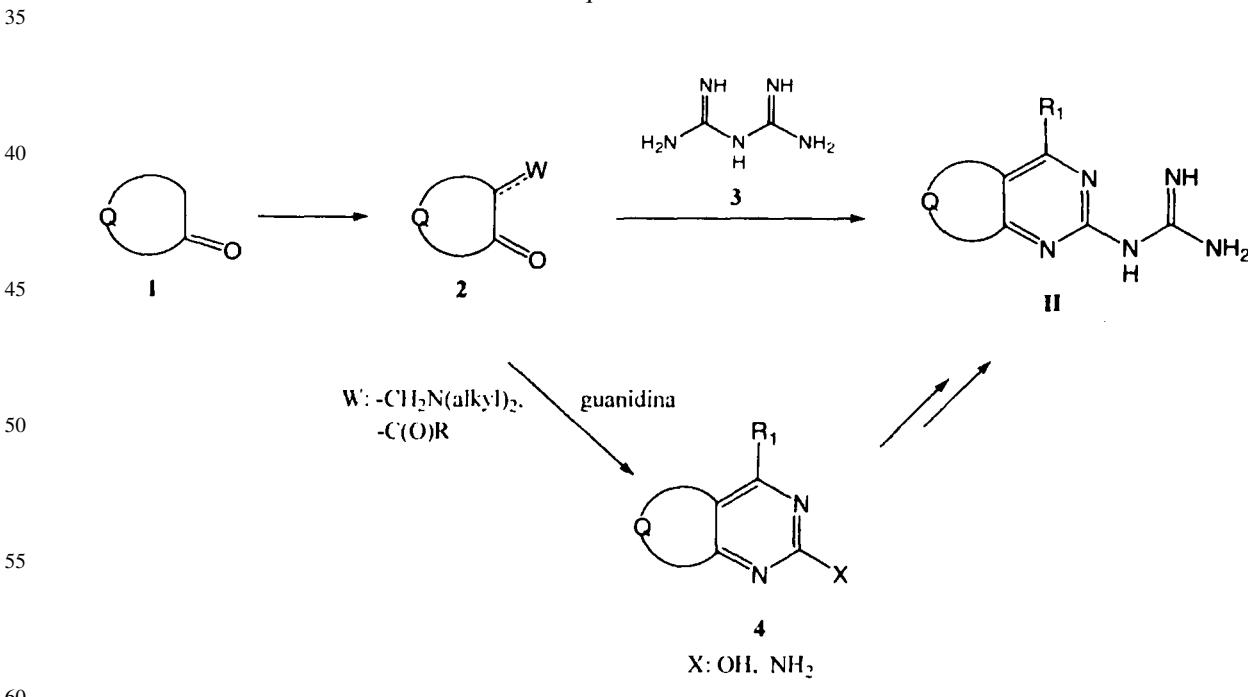
10 Los compuestos de acuerdo a la invención pueden ser transformados en formas de dosis galénicas adecuadas usando métodos los cuales son generalmente conocidos y familiares para cada persona experta en la técnica. Tales formas de dosis son por ejemplo tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas, soluciones de inyección, etc. Excipientes y 15 adyuvantes adecuados para la preparación de tales formas de dosis galénicas son también generalmente conocidos y familiares para cada persona experta en la técnica. Además de uno o más de los compuestos de acuerdo a la invención estas formas de dosis pueden también contener compuestos farmacológicamente activos adicionales.

20 La dosis de los compuestos de acuerdo a la invención o de las formas de dosis que los contienen serían ajustados por el médico que atiende a las necesidades respectivas del paciente. En general, una dosis diaria de 0,1-20 mg, preferentemente 0,5-5 mg de un compuesto de acuerdo a la invención por kg de peso corporal del paciente debe ser 25 apropiada.

25 Los derivados de guanidina de la Fórmula general II de acuerdo a la invención, y los productos de partida e intermediarios correspondientes, pueden ser preparados usando métodos conocidos en síntesis orgánica y aislados y purificados usando técnicas conocidas tales como precipitación, cromatografía, cristalización, CLAP (cromatografía líquida de alta presión) *de fase inversa* preparativa, etc. Mezclas estereoisoméricas las cuales pueden ser obtenidas, tales como racematos, pueden ser separadas por métodos generalmente de costumbre, preferentemente por cromatografía de fase quirala.

30 En general, los compuestos que contienen el grupo de guanidina bicíclica de la Fórmula II pueden ser preparados de acuerdo al siguiente Esquema de reacción 1:

Esquema de Reacción 1



65 Un compuesto de la Fórmula 1, en el cual el/los átomo/s de nitrógeno que puede/n estar presente/s en Q es/son protegido/s, o sustituido/s correspondientemente con un agente de liberación del radical R', es activado en la posición α para formar el grupo carbonilo con una función W de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo acilados, formilados, o aminoalquilados, después de lo cual el compuesto obtenido de la Fórmula 2 se somete a una ciclocondensación con un reactivo que contiene nitrógeno, tal como una bis-guanidina de la Fórmula 3 o guanidina, opcionalmente el compuesto obtenido de la Fórmula 4 es convertido, usando métodos conocidos, en el compuesto objetivo de la Fórmula

II, opcionalmente el/los grupo/s protector/es ubicado/s en el/los átomo/s de nitrógeno el cual puede/n estar presente/s es/son separados del compuesto obtenido, opcionalmente este/estos átomos de nitrógeno es/son sustituidos correspondientemente con un agente que libera un radical R' y opcionalmente un compuesto básico obtenido es convertido en una sal aceptable farmacéuticamente con un ácido, o un compuesto básico obtenido, que contiene un grupo ácido, en una sal aceptable farmacéuticamente con una base, o un compuesto que contiene el grupo hidroxi o carboxi obtenido en un éster aceptable farmacéuticamente y opcionalmente el producto obtenido es convertido en un hidrato o solvato.

5 De esta forma, los derivados de pirimidina bicíclicos de la Fórmula IV, los cuales representan un sub-grupo de los compuestos de la Formula II, pueden ser preparados de acuerdo al siguiente Esquema de Reacción 2:

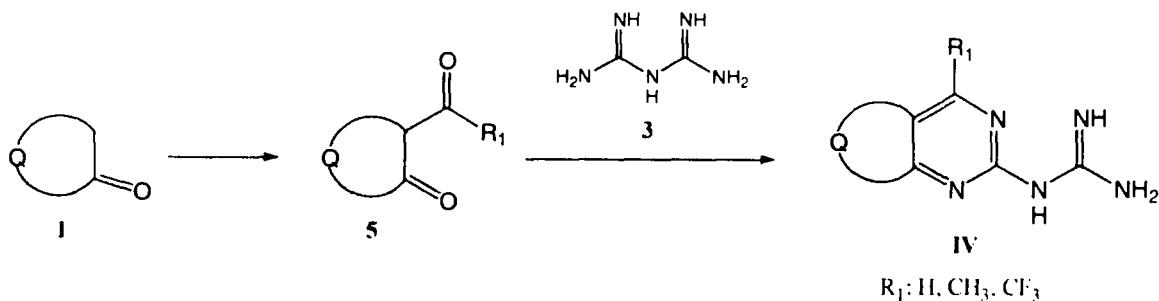
10

Esquema de Reacción 2

15

20

25



30

35

Las cicloalcanonas de la Fórmula 1 pueden ser aciladas por métodos conocidos en la posición α para formar el grupo carbonilo (J. Med. Chem. 1989, 32(2), 351-357) o formiladas (por ejemplo J. Org. Chem. 2000, 65, 7145-7150). La siguiente ciclocondensación de compuestos 1,3-dioxo (5) con bis-guanidina (3) toma lugar en una forma conocida y conduce a los derivados de 2-guanidina deseados de la Fórmula IV (Org. Lett. 2001, 3(24), 3887-3889). Generalmente, los compuestos heterocíclicos oxo de la Fórmula 1 pueden también ser convertidos análogamente a los compuestos objetivo correspondientes de la Fórmula IV. Hay que tener en cuenta que un grupo -NH- presente en Q del producto de partida tiene que ser proporcionado con un grupo protector común.

40

Típicamente la síntesis tanto de los derivados de guanidina de la Fórmula general II de acuerdo a la invención y de los productos intermediarios correspondientes se realiza en solución usando un solvente orgánico. La introducción y eliminación de grupos protectores toma lugar con métodos típicos conocidos para una persona experta en la técnica (T. W. Greene & P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999).

45

50

Solventes orgánicos adecuados son aquellos los cuales se comportan en forma inerte bajo las condiciones de reacción elegidas. Estos son preferentemente éteres, tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano o glicoldimetiléter; o alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, o *terc*-butanol; o hidrocarburos; tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo; o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno o clorobenceno; o también acetato de etilo, trietilamina, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También se pueden usar mezclas de los solventes mencionados.

55

60

Las bases las cuales pueden ser usadas para los procesos descritos, son generalmente bases inorgánicas u orgánicas. Son preferidos hidróxidos alcalinos, por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, hidróxidos de metal alcalino-térreo, por ejemplo hidróxido de bario, carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, carbonatos de metal alcalino-térreo, tales como carbonato de calcio, o alcóxidos de metal alcalino o alcalino-térreo tal como metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio o *terc*-butóxido de potasio, o aminas orgánicas, por ejemplo trialquil-(C₁-C₆)-aminas, tales como trietilamina, o aminas heterocíclicas, tales como 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5.4.0] undec-7-eno (DBU), piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metil-piperidina, o N-metilmorfolina. Es también posible usar metales alcalinos, tales como sodio, o sus hidruros, tales como hidruro de sodio. Las bases mencionadas pueden, donde sea necesario, ser usadas como un auxiliar de enlace de ácido.

65

Reactivos deshidratantes, por ejemplo carbodiimidas, tales como diisopropilcarbodiimida, diciclohexilcarbodiimida o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida-clorhidrato, o compuestos carbonilo, tales como carbonildiimidazol, o compuestos 1,2-oxazolio, tales como 2-etyl-5-fenil-isoxazolio-3-sulfonato, o también anhídrido de ácido propanfosfónico o cloroformato de isobutilo o benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio-hexafluorofosfato (BOP) o difenilfosforamido o cloruro de metansulfonilo, pueden servir como reactivos de copulación, si es necesario en la presencia de bases, tales como trietilamina o N-etilmorfolina, o N-metilpiperidina o diisopropiletilamina.

ES 2 300 807 T3

Los ejemplos posteriores sirven para explicar la presente invención, pero no en forma limitante.

Ejemplo 1

5 *Carbonato de N-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina*

Se introduce 2-acetilciclohexanona (500 μ moles, Aldrich) junto con bis-guanidina 3 (1 mmol) y carbonato de potasio (2,5 mmoles) en EtOH (2 ml) y se convierte a) en un horno de microondas (10 minutos, 120°C) o b) a 10 80°C durante la noche. Cuando se completa la reacción se mezcla la mezcla de reacción con agua, hasta que se ha disuelto todo el carbonato, y se filtra el producto que se precipitó durante la noche. t_R 1,39; MS (pos. Ion) m/z 206,37 [M+H]⁺.

15 *Carbonato de bis-guanidina 3 (reactivo para el Ejemplo 1)*

Se calienta una mezcla de diciandiamida (476 mmoles), cloruro de amonio (12 mol) y fenol (120 g) por 6 horas a 120-140°C. Para el procesamiento, se introduce la mezcla de reacción en agua (500 ml) y con el fin de eliminar el fenol, se extrae varias veces con éter dietilílico. Se precipita el producto por adición de una solución saturada de 20 carbonato de potasio y se filtra. Después de la recristalización a partir de metanol se obtiene 3 en la forma de sal de carbonato como un sólido casi incoloro. (Org. Lett. 2001, 3(24), 3887-3889).

Análogamente a la preparación del Ejemplo 1, los compuestos de acuerdo a los Ejemplos 2 a 18 en la Tabla 2 son 25 preparados iniciando a partir de las α -acilcetonas cíclicas correspondientes. En casos donde el producto no cristaliza, se lleva a cabo una purificación cromatográfica en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo/acetona/agua/ácido acético 16:2:1:1) y se aísla correspondientemente el producto como acetato. Tanto los carbonatos y los acetatos pueden ser convertidos, por disolución en HCl metanólico y eliminación posterior del solvente en vacío, en las sales de HCl correspondientes.

30 La Tabla 2 muestra, para los productos de acuerdo a los Ejemplos 1-18, las fórmulas estructurales (incluyendo los ácidos a partir de los cuales se derivan los aniones de las sales obtenidas), los nombres de las bases correspondientes y sus fórmulas empíricas y pesos moleculares y los productos de partida usados para la preparación así como también sus datos físicos. Todos los productos son racematos.

35 Las α -acilcetonas cíclicas usadas son comercialmente disponibles o son producidas por acilación a partir de la cicloalcanona correspondiente de acuerdo a métodos conocidos a partir de la literatura (J. Med. Chem. 1989, 32(2), 351-357; J. Org. Chem. 2000, 65(21), 7145-7150; J. Med. Chem. 1971, 14(10), 997-998). Se describen posteriormente ejemplos de métodos para las varias clases de compuestos.

40 *rac-2-acetil-4-fenil-ciclohexanona (producto de partida para el Ejemplo 3)*

Se agrega en gotas una solución de 4-fenilciclohexanona (10 mmol, Lancaster) en benceno (5 ml) a una suspensión 45 de NaH (20 mmoles) en acetato de etilo absoluto (20 mmol) y se agita la mezcla de reacción después de emisión completa del gas durante 3 horas a 40°C. Después se mezcla con agua, se extrae la mezcla de reacción tres veces con éter, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución de cloruro de sodio saturado, se seca en sulfato de sodio y se elimina el solvente en vacío. Después de la purificación en cromatografía de columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc 15:1 se obtiene un producto limpio. t_R 2,14; MS (pos. Ion.) m/z 217,26 [M+H]⁺. (J. Med. Chem. 1989, 32(2), 351-357).

50 Los productos de partida para los Ejemplos 4-14 en la Tabla 2 son también producidos en una forma similar y convertidos sin purificación cromatográfica como productos sin purificación de acuerdo al método descrito para el Ejemplo 1.

55 *Éster terc-butilo del ácido rac-3-acetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (producto de partida para el Ejemplo 15)*

Se agrega una solución de éster terc-butilo del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (2,5 mmol) en THF absoluto (1 ml) a -78°C a una solución preparada recientemente de LDA (2,76 mmol) en THF absoluto (2 ml) y se agita a esta 60 temperatura por 2 horas. Entonces se agrega en gotas el acetilimidazol (2,76 mmol) disuelto en THF (1,5 ml) y se agita la mezcla de reacción durante la noche, con calentamiento a temperatura ambiente. La adición de solución de cloruro de amonio saturado es seguida por extracción tres veces con éter, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución de cloruro de sodio saturada, se seca en sulfato de sodio y se elimina el solvente en vacío. Después de purificación en cromatografía de columna en gel de sílice con hexano/EtOAc 5:1 se obtiene el producto como un aceite amarillo. t_R 2,09; Ms (neg. Ion.) m/z 240,41 [M+H]⁻. (J. Med. Chem. 1989, 32(2), 351-357).

La conversión al derivado de guanidina se realizó de la misma manera descrita en el Ejemplo 1.

ES 2 300 807 T3

rac-4-terc-butil-2-(2,2,2-trifluoro-acetil)ciclohexanona (producto de partida para el Ejemplo 16)

Se agrega en gotas una solución de trifluoroacetato de etilo (6 mmol) en éter dietílico (2 ml) a una suspensión de metóxido de sodio (6 mmol) y 4-terc-butil-ciclohexanona (3 mmol) en éter dietílico absoluto (3 ml) y después de la emisión completa del gas se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después de ser mezclada con agua, se extrae la mezcla de reacción tres veces con éter, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca en sulfato de sodio y se elimina el solvente en vacío. El aceite amarillo obtenido de esta forma es convertido como un producto sin purificación adicional de acuerdo al método descrito para el Ejemplo 1 para carbonato de bis-guanidina. (J. Med. Chem. 1971, 14(10), 997-998).

10

Los productos de partida para los Ejemplos 17 y 18 en la Tabla 2 son preparados en una forma similar y convertidos como productos crudos sin purificación cromatográfica de acuerdo al método descrito para el Ejemplo 1.

15 *Métodos Analíticos*

Se analizan los compuestos producidos usando CLAP (cromatografía líquida de alta presión) de *fase inversa* (Tiempo de retención t_R) en un LC Waters Alliance, equipado con un espectrómetro de masa MassLynx-NT en una columna GROM-SIL 120 ODS-4 HE HPLC (tamaño de partícula 3 μm , longitud de columna 30 mm, diámetro 2 mm) con un 20 gradiente lineal con agua/0,06% de ácido fórmico (A) y acetonitrilo/ácido fórmico 0,06% (B) de 5% a 95% de B en 3 minutos con una velocidad de flujo de 0,3 ml/minuto.

25

(Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

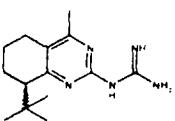
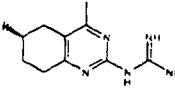
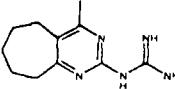
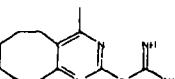
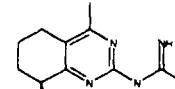
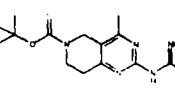
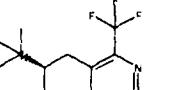
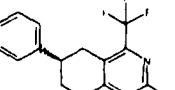
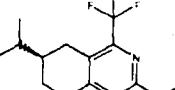
60

65

TABLA 2

Datos Analíticos de los productos de los Ejemplos 1-18

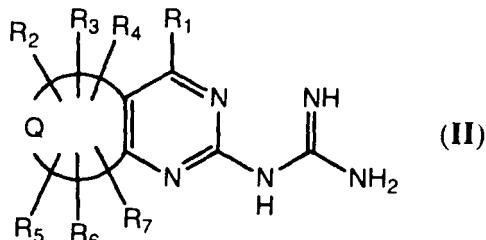
	Ej. Estructura	Nombre	Fórmula empírica Peso molecular	Producto de partida	t_R [min]	Datos ATMS m/z [M+H] ⁺
15	1		C10H15N5 205,3	ciclohexanona	1,39	206,3
20	2		C9H13N5 191,2	ciclopentanona	1,27	192,33
25	3		C16H19N5 281,4	4-fenil-ciclohexanona	1,49	282,34
30	4		C13H21N5 247,3	4-isopropil-ciclohexanona	1,52	248,53
35	5		C13H21N5 247,3	4-n-propil-ciclohexanona	1,57	248,59
40	6		C11H17N5 219,3	3-metil-ciclohexanona	1,38	220,28
45	7		C14H23N5 261,4	4-terc-butil-ciclohexanona	1,63	262,33
50	8		C16H19N5 281,4	2-fenil-ciclohexanona	1,48	282,34
55	9		C15H25N5 275,4	4-tert-amil-ciclohexanona	1,68	276,62

5	10			N-(8-tert-butyl-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-guanidina	C14H23N5 261,4	2-tert-butylcyclohexanone	1,58	262,33
10	11			N-(4,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-guanidina	C11H17N5 219,3	4-methylcyclohexanone	1,36	220,43
15	12			N-(4-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapirimidin-2-il)-guanidina	C11H17N5 219,3	cycloheptanone	1,36	220,37
20	13			N-(4-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapirimidin-2-il)-guanidina	C12H19N5 233,3	cyclooctanone	1,39	234,54
25	14			N-(4,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-guanidina	C11H17N5 219,3	2-methylcyclohexanone	1,33	220,4
30	15			éster terc-butílico del ácido 2-guanidino-4-methyl-7,8-dihydro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-carboxilico	C14H22N6 O2 306,4	ester terc-butílico del 4-ácido oxo-1,47 piperidin-1-carboxílico	1,39	307,35
35	15			N-(6-tert-butyl-4-trifluoromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-guanidina	C14H20F3N 5 315,3	4-tert-butylcyclohexanone	1,75	316,4
40	16			N-(6-fenil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-guanidina	C16H16F3N 5 335,3	4-fenilcyclohexanone	1,68	336,35
45	17			N-(6-isopropil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-2-il)-guanidina	C13H18F3N 5 301,3	4-isopropilcyclohexanone	1,69	302,35
50								
55								
60								

REIVINDICACIONES

1. Derivados de guanidina de la fórmula general:

5



en donde:

20 R_1 significa metilo, etilo, trifluorometilo, metilamino, etilamino, isopropilamino, ciclopropilamino, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilsulfanilo o etilsulfanilo;

25 Q significa una cadena de 3-6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, uno o más de los cuales puede ser reemplazado por $-N(R')$, $-O-$ o $-S(O)_m$, en el caso de muchos de tales átomos o grupos, estos siendo capaces de ser idénticos o diferentes, en donde Q , junto con un anillo de pirimidina, forma un esqueleto de quinazolina, ciclopentapirimidina, cicloheptapirimidina, piridopirimidina, piranopirimidina, tiopiranopirimidina, pirimidoazepina o ciclooctapirimidina, el cual contiene solamente los tres dobles enlaces del componente de pirimidina;

30 R' significa metilo, etilo, propilo, hexilo, 2,2-dimetilpropionilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclohexiletano, propinilo, etiloxcarboniletano, bencilo, n-butiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 3-metilbutirilo, pentanoilo, fenilacetilo, 2-propilpentanoilo, ciclopropancarbonilo, isobutirilo, but-3-enoilo, 2-metoxiacetilo, propan-2-sulfonilo, butan-1-sulfonilo, metansulfonilo, terc-butiloxicarbonilaminopropionilo o 4-dimetilaminobutirilo;

35 R_2 significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1,1-dimetilpropilo o fenilo;

R_3-R_7 significa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o terc-butilo; y

m significa 0, 1 ó 2;

40 sales de adición de ácidos aceptables farmacéuticamente de compuestos básicos de la fórmula II, sales aceptables farmacéuticamente de compuestos que contienen el grupo ácido de la fórmula II con bases, ésteres aceptables farmacéuticamente de compuestos que contienen el grupo hidroxi o carboxi de la fórmula II así como también hidratos o solvatos de los mismos.

45 2. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en los que Q junto con un anillo de pirimidina forma un esqueleto de 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolina, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidina, 5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidina, 6,7-dihidro-5H-pirrololopirimidina o 5,6,7,8-tetrahidropiridopirimidina.

50 3. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, los derivados de guanidina de la fórmula II siendo elegidos de los siguientes compuestos:

- N-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-il)-guanidina;
- N-(4-metil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(6-isopropil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4-metil-6-propil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(6-terc-butil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;

ES 2 300 807 T3

- N-[6-(1,1-dimetil-propil)-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)]-guanidina;
- N-(8-terc-butil-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- 5 - N-(4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(4-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-cicloheptapirimidin-2-il)-guanidina;
- 10 - N-(4-metil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-ciclooctapirimidin-2-il)-guanidina;
- N-(4,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- éster terc-butílico del ácido 2-guanidino-4-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboxílico;
- 15 - N-(6-terc-butil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina;
- N-(6-fenil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina; y
- N-(6-isopropil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinazolin-2-il)-guanidina.

20 4. Los compuestos de conformidad con una de las reivindicaciones 1-3 para uso como ingredientes terapéuticos activos.

25 5. Un producto medicinal que contiene un compuesto de conformidad con una de las reivindicaciones 1-3 y un portador inerte.

30 6. El uso de compuestos de conformidad con una de las reivindicaciones 1-3 como antagonistas del receptor de neuropeptido FF para la preparación de un producto medicinal para el tratamiento de dolor e hiperalgesia, de síntomas de abstinencia en el caso de dependencias de alcohol, psicótropicos y nicotina y para la prevención o eliminación de estas dependencias, para la regulación de la secreción de insulina, ingestión de alimentos, funciones de la memoria, presión sanguínea, y de equilibrio de electrolitos y energía y para el tratamiento de incontinencia urinaria.

35

40

45

50

55

60

65