



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-76743

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "Dihidrotiafenantren-carbonilguonidinas, proceso para su preparación su uso como medicamento o auxiliar de diagnóstico y medicamento que las comprende"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07D 335/10

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Astepro

22. BOGOTA, D.C., 6 de agosto de 2004

5

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH

Dirección: Brünningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KLEEMANN, Heinz-Werner

Dirección Mainstrasse 29,

Nacionalidad o Domicilio: 65474 Bischofsheim, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00653

Fecha Enero 23 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/066620 A1

Fecha Agosto 14 de 2003

⑥

Título (54) "DIHIDROTIAFENANTRENCARBONILGUANIDINAS.PROCESO PARA SU PREPARACION, SU USO COMO MEDICAMENTO O AUXILIAR DE DIAGNOSTICO Y MEDICAMENTO QUE LAS COMPRENDE".

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 335/10

⑧

PRIORIDAD:

SI



NO



(33) Pais de Origen

Alemania

(32) Fecha

Febrero 7, 2002

(31) Numero de Solicitud

10204989.0

⑨

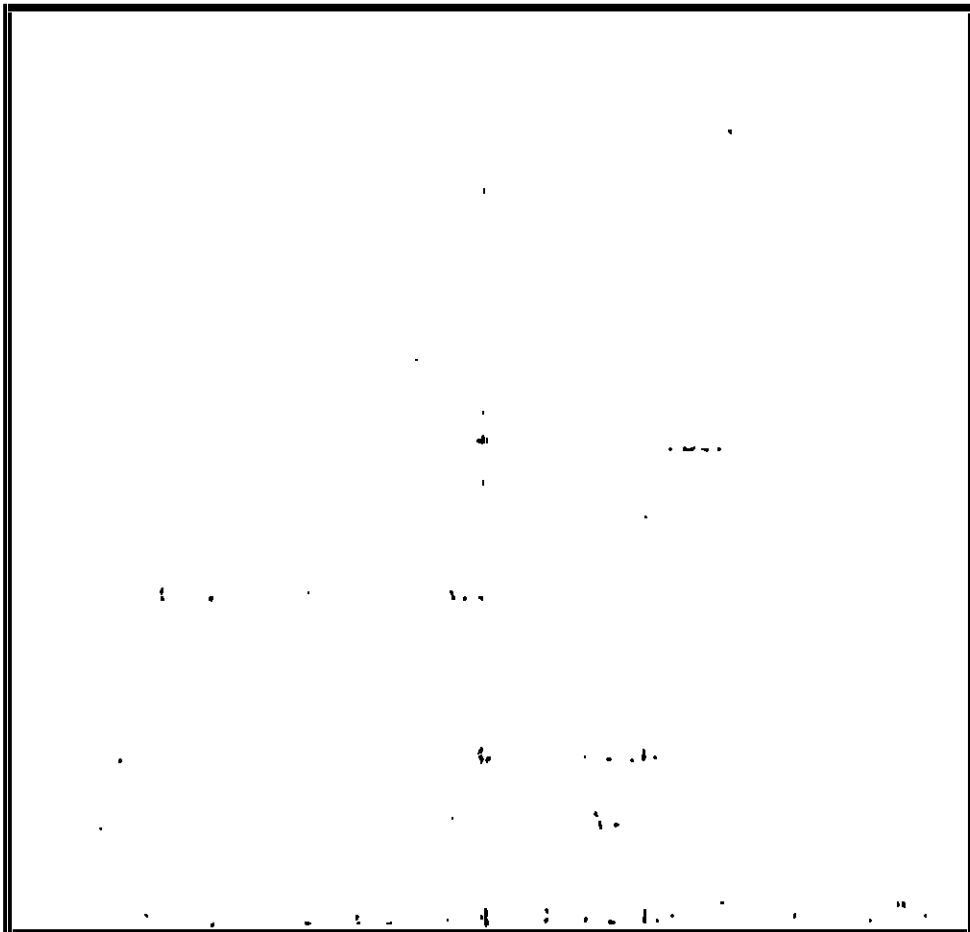
Comprobante de pago No. 04 - 59,950

Fecha Julio 29 de 2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

[Handwritten signature]

*C.C. 2878023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
BELOW Peter	Völklinger Weg 62,	60529 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud PCT internacional.

Formulario PCT/IB/304 notificación relativa a la presentación o transmisión del documento de prioridad.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04076743 00000000 Folios: 82
Fecha (AMD): 2004-08-06 16:43:40
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 59,950
FECHA : JULIO 29 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

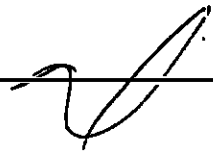
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23286952	29/07/2004	844,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 55958

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5
LMA 2/2/2006 CO

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MÁRCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308. apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus trasposes, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar, ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento quedo (quedamos) (declaro(amos)) válido y bueno todo cuanto los abogados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according to the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled to jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company in legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma berechtigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

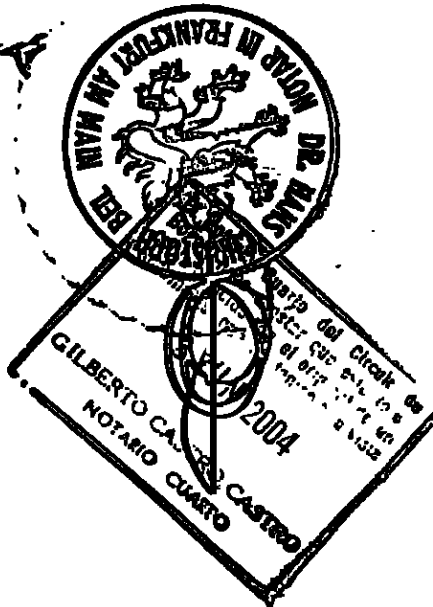
Notary Public
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141,32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40
=====

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars J. Han Christoph Beil
und die Echtheit des begedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

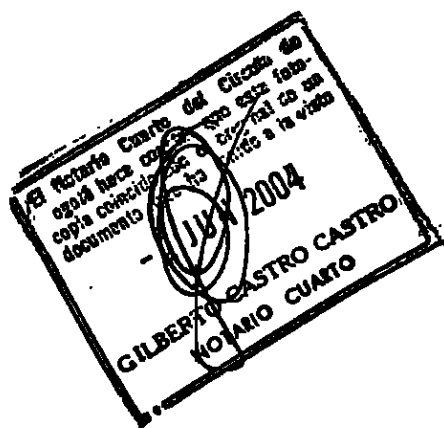
Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

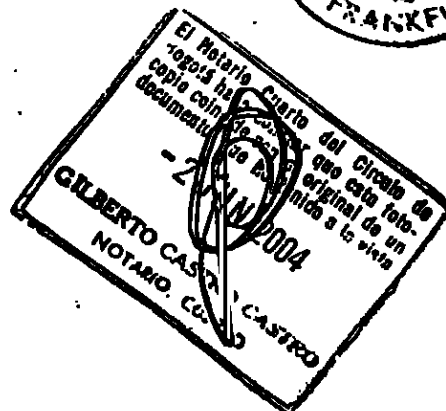
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



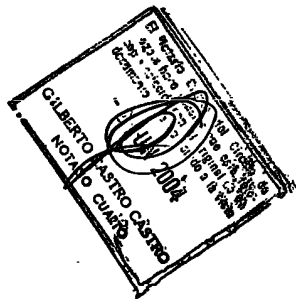
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Carrel
13735
Rodriguez
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE DONDE
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000. MAR 21 AYO 20

Madura
JEFE DE LEGALIZACIONES
DIRECCION GENERAL



Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparécen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am. Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Rea. 2433 Minjusticia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
1999
UN/2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 MAR 23
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIADE DE BOGOTA D.C.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/066620 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 335/10, A61K 31/382, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00653

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Januar 2003 (23.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10204989.0 7. Februar 2002 (07.02.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünigstraße 50, 65929 Frankfurt (DE).

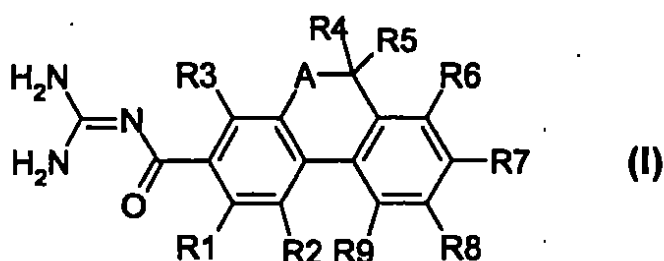
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim (DE). BELOW, Peter; Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DIHYDRO-THIA-PHENANTHRENE-CARBONYL-GUANIDINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, USE THEREOF AS A MEDICAMENT OR DIAGNOSTIC REAGENT

(54) Bezeichnung: DIHYDRO-THIA-PHENANTHREN-CARBONYL-GUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM



(57) Abstract: The invention relates to dihydro-thia-phenanthrene-carbonyl-guanidines of formula (I); wherein R¹ - R⁹ have the meanings as cited in the description, suitable as anti-arrhythmic medicaments with cardioprotective components for infarct prophylaxis and infarct treatment as well as for the treatment of angina pectoris. Said compounds inhibit as well as prevent the pathophysiological processes resulting from ischemically induced injuries, especially triggering ischemically induced cardiac arrhythmia.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidine der Formel (I); worin R¹ bis R⁹ die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der Angina pectoris geeignet. Sie inhibieren auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien.

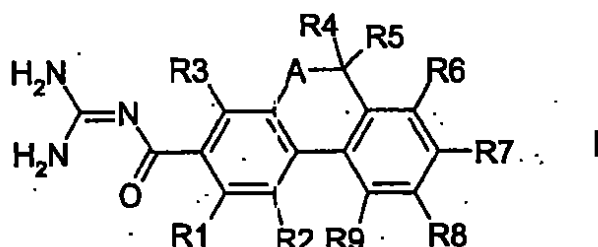
WO 03/066620 A1

DIHYDRO-THIA-PHENANTHREN-CARBONYL-GUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM

Beschreibung

Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

5 Die Erfindung betrifft Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidine der Formel I



in welcher bedeuten:

R(1) und R(3)

- 10 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CN, NR(10)R(11),
-O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃ oder -(SO_m)_p-(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃;

R(10) und R(11)

- 15 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder -(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

n Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

x und p

unabhängig voneinander Null oder 1;

- 20 R(2) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Methoxy, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

R(4) und R(5)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(6), R(7), R(8) und R(9)

- 25 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen; Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CN, NR(12)R(13), -O_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃ oder -(SO_w)_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃;

R(12) und R(13)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

w Null, 1 oder 2;

r und u

5. Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

q, s, t und v

unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

10. zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -S-, -SO- oder -SO₂-

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

15. R(1) und R(3)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, CN, NR(10)R(11), -O_p-(CH₂)_n-CF₃ oder -(SO_m)_p-(CH₂)_n-CF₃;

R(10) und R(11).

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder -CH₂-CF₃;

20. m Null, 1 oder 2;

n Null, 1, 2 oder 3;

p unabhängig voneinander Null oder 1;

R(2) Wasserstoff, F, Cl, CN, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Methoxy, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

25. R(4) und R(5)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen; Methoxy, Ethoxy, F, Cl, CN, NR(12)R(13), -O_q-(CH₂)_r-CF₃ oder -(SO_w)_t-

30. (CH₂)_u-CF₃;

R(12) und R(13)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

w Null, 1 oder 2;

r und u

Null, 1, 2 oder 3;

q und t

5 unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -S-, -SO- oder -SO₂-

10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

R(1)

Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, NR(10)R(11), -O_p-(CH₂)_n-
15 CF₃ oder -(SO_m)_p-(CH₂)_n-CF₃;

R(10) und R(11)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder -CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

n, p unabhängig voneinander Null oder 1;

20 R(2) Wasserstoff, F, Cl, Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

R(3), R(4) und R(5)

Wasserstoff;

R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl,

25 NR(12)R(13), -O_q-(CH₂)_r-CF₃ oder -(SO_w)_t-(CH₂)_u-CF₃;

R(12) und R(13)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

w Null, 1 oder 2;

q, r, t und u

30 unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -S-, -SO- oder -SO₂-

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

R(1)

Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Cl, NR(10)R(11), -O-CH₂-CF₃ oder -

(SO_m)_p-(CH₂)_n-CF₃;

R(10) und R(11)

10 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder -CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

p Null oder 1;

R(2) Wasserstoff, F, Cl oder Methyl;

R(3), R(4) und R(5)

15 Wasserstoff;

R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, -O-

CH₂-CF₃ oder -(SO_w)_t-(CH₂)_u-CF₃;

w Null, 1 oder 2;

20 t und u

unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

25 A -SO₂-

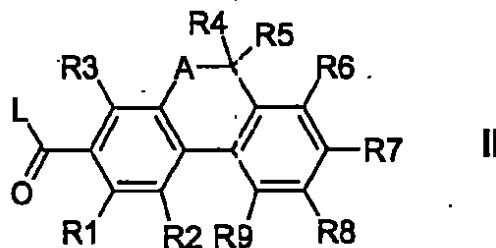
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder
30 mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle

möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfasst die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die bezeichneten Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



worin R(1) bis R(9) sowie A die angegebene Bedeutung besitzen und L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umsetzt.

Die aktivierten Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den

zugrundeliegenden Benzoesäurederivaten (Formel II, L = OH) herstellen, wie die Methylester der Formel II mit L = OCH₃ durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazole der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 -367 (1962)], die gemischten Anhydride II mit Cl-COOC₂H₅ oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch die Aktivierungen von Benzoesäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escom, Leiden, 1991]. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel II sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

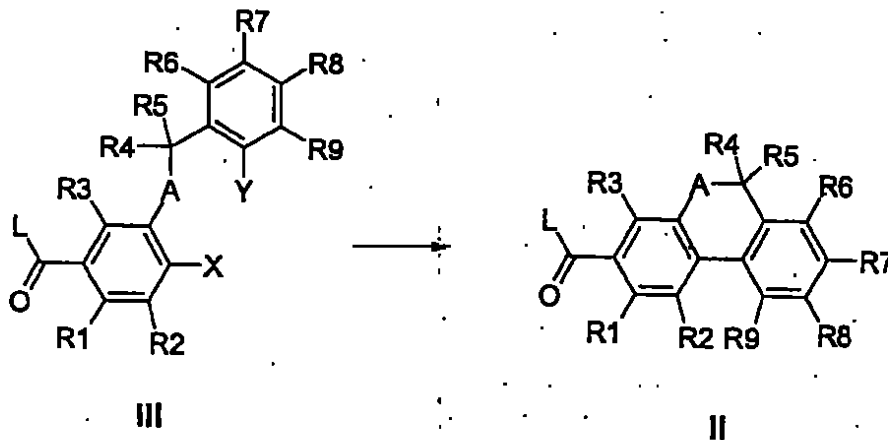
Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel II mit Guanidin erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Benzoesäuremethylester (II, L = OMe) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF von 20°C bis zur Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreiem Guanidin wurde vorteilhaft in aprotischen inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan gearbeitet. Aber auch Wasser kann unter Gebrauch einer Base wie beispielsweise NaOH als Lösungsmittel bei der Umsetzung von II mit Guanidin verwendet werden.

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z. B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

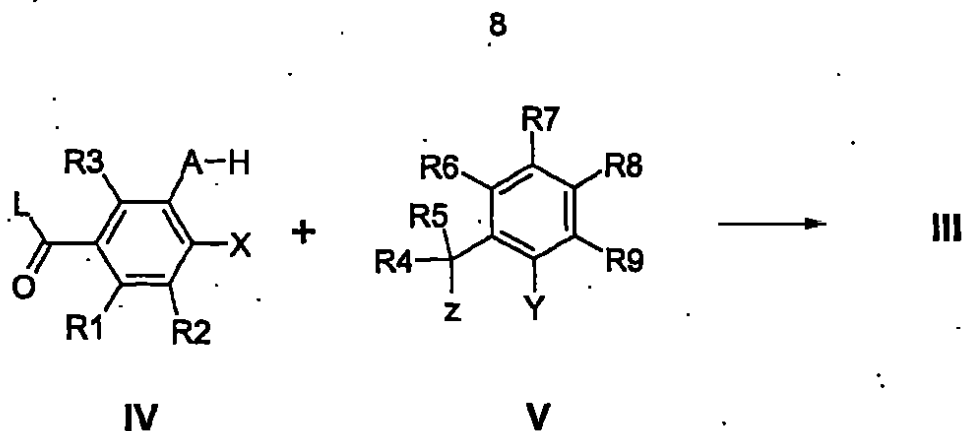
Zum Aufbau des Dihydro-thia-phenanthren-carbonsäure-Gerüsts geht man vorteilhaft von entsprechend substituierten Benzylsulfanylen, Phenylmethansulfinylen oder Phenylmethansulfonylen aus. Diese werden einer intramolekularen Aryl-Aryl-Kopplung unterzogen, wie sie prinzipiell bekannt ist (siehe Chem. Rev. 95 (7), 2457 (1995) oder "Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions", Diederich, Francois; Stang, Peter J.; Editors Germany (1998) Publisher: (Wiley-VCH, Weinheim, Germany), 517) oder Tetrahedron (1998), 54(3/4), 263). Bevorzugt ist die Kopplung einer Boronsäure mit

einem geeigneten Arylhalogenid, wie einem Arylchlorid, Arylbromid, Aryliodid oder einem geeigneten Arylester wie einem Aryl-mesylat oder Aryl-trifluormethansulfonat. Hierbei kann die Boronsäure-Funktion sowohl am Benzyl- als auch am Benzoessäure-Reaktionspartner eingeführt worden sein. Besonders bevorzugt ist auch die

- 5 Verwendung von Bis(pinakolato)dibor wie in Tetrahedron Lett. (1997), 38(22), 3841 - 3844 beschrieben. In Formel III ist ein solches Ausgangsmaterial beschrieben, worin R(1) bis R(9) sowie A und L die angegebene Bedeutung besitzen und X und Y jeweils ein Halogen oder ein -O-SO₂CH₃ oder ein -O-SO₂CF₃ bedeuten. Bevorzugtes Katalysator-Metall ist Palladium, besonders bevorzugt in seinem Komplex Pd(dppf)₂.
- 10 Die Reaktion wird in einem dipolar-aprotische Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt sind DMF oder DMA, bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt sind Temperaturen zwischen 40°C und 120°C.



- Die Derivate der allgemeinen Formel III werden bevorzugt aus 3-Mercapto-benzoessäure-Derivaten oder aus 3-Sulfinobenzoessäure-Derivaten der allgemeinen Formel IV mit aktivierten Benzyl-Derivaten der allgemeinen Formel V hergestellt:
- 15



Hierbei handelt es sich bei Z um eine leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe, wie zum Beispiel Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Tosylat oder Trifluormethansulfonat. Die Derivate IV und V werden in einem geeigneten Lösungsmittel wie DMF, THF oder Acetonitril unter Verwendung einer Hilfsbase wie Triethylamin oder DIPEA bei einer Temperatur zwischen -20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei einer Temperatur zwischen 0°C und 40°C umgesetzt.

Aroylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.

Die Verbindungen I sind substituierte Acylguanidine.

Gegenüber den bekannten Verbindungen zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine außerordentlich hohe Wirksamkeit in der Inhibition des Na^+/H^+ -Austauschs aus.

Sie haben ebenso wie die bekannten Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen salidiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften, wie sie beispielsweise zur Behandlung von Krankheiten wichtig sind, die bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden,

insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -

- 5 Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z. B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der
- 10 Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren
- 15 Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen
- 20 des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.
- Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen,
- 25 aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -
- 30 hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na^+/H^+ -Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten,

- 5 Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise
- 10 der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass Verbindungen der Formel I eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren

- 15 Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Neben der Reduktion des Serum-Gesamtcholesterins kommt der Senkung des Anteils spezifischer atherogener
- 20 Lipidfraktionen dieses Gesamtcholesterins, insbesondere der low density Lipoproteine (LDL) und der very low density Lipoproteine (VLDL) eine besondere Bedeutung zu, da diese Lipidfraktionen einen atherogenen Risikofaktor darstellen. Dagegen wird den high density Lipoproteinen eine Schutzfunktion gegen die koronare Herzkrankheit zugeschrieben. Dementsprechend sollen Hypolipidämika in der Lage sein, nicht nur
- 25 das Gesamtcholesterin, sondern insbesondere die VLDL und LDL-

- Serumcholesterinfraktionen zu senken.. Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der Formel I bezüglich der Beeinflussung der Serumlipidspiegel wertvolle therapeutisch verwertbare Eigenschaften zeigen. So erniedrigen sie signifikant die erhöhten Serum Konzentration von LDL und VLDL, wie sie beispielsweise durch
- 30 erhöhte diätetische Einnahme einer cholesterin- und lipidreichen Kost oder bei pathologischen Stoffwechseleränderungen, beispielsweise genetisch bedingten Hyperlipidämien zu beobachten sind. Sie können daher zur Prophylaxe und zur

Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipidämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien, wie sie z.B. beim Diabetes vorkommen. Darüber hinaus führen die Verbindungen der Formel I zu einer deutlichen Reduktion der durch Stoffwechselanomalien induzierten Infarkte und insbesondere zu einer signifikanten Verminderung der induzierten Infarktgröße und dessen Schweregrades. Weiterhin führen Verbindungen der Formel I zu einem wirksamen Schutz gegen durch Stoffwechselanomalien induzierter Endothelschädigungen. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der Atherosklerose, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten; die durch endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Hypertonie, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Thrombosen, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter ischämischer Schäden und postischämischer Reperfusionsschäden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter kardialer Hypertrophien, Kardiomyopathien und der congestiven Herzinsuffizienz (CHF), zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter koronarer Gefäßspasmen und myocardialer Infarkte, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit

blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten, eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (z.B. Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I steigert, erweist sich als günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem Wirkstoffeinsatz.

Beansprucht wird die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I als neuartige Arzneimittel zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden und/oder hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.

Beansprucht wird außerdem die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden Medikamenten, insbesondere mit ACE-Hemmern (zum Beispiel Ramipril) sowie mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Losartan) als neuartige Arzneimittel zur Behandlung der CHF.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten

Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,01 mg/kg, bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise bis höchstens 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts,

können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg pro Tag und kg Körpergewicht notwendig werden.

5

Liste der Abkürzungen:

	DIPEA	Diisopropylethylamin
	DMA	N,N-Dimethylacetamid
10	DME	1,2-Dimethoxyethan
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	eq.	Äquivalent
	MeOH	Methanol
15	Pd(dppf) ₂	[1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]palladium(II)-chlorid-Methylenchlorid-Komplex (1:1)
	RT	Raumtemperatur
	Smp	Schmelzpunkt
	THF	Tetrahydrofuran

20

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidinen

25

Stufe 1) 4-Brom-5-chlorsulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester

12 g 4-Brom-5-chlorsulfonyl-2-methyl-benzoesäure (J.Med.Chem. 1997, 40, 2017) wurden mit 20 ml Thionylchlorid für 8 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt, der Rückstand mit ca. 50 ml trockenem Toluol aufgenommen und

30

nochmals evaporiert. Das rohe Säurechlorid wurde in 25 ml wasserfreiem Toluol gelöst, 1.7 ml MeOH zugegeben und 2 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurden weitere 1.7 ml MeOH zugegeben und noch 4 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml EE verdünnt und mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen NaHCO₃-Lösung gewaschen. Über Na₂SO₄ wurde getrocknet und die Solventien im Vakuum entfernt. Man erhielt 11.0 g eines blassgelben Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

10 Stufe 2) 2-Brom-5-methoxycarbonyl-4-methyl-benzolsulfinsäure

550 mg Na₂SO₃ wurden in 2 ml Wasser gelöst und bei 70°C eine Lösung von 337 mg 4-Brom-5-chlorsulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester in 2 ml DME zugetropft. Während des Zutropfens wurde die Lösung schwach sauer (pH=5). 2.5 h wurde bei 70°C nachgerührt, man ließ abkühlen und stellte mit einer wäßrigen HCl-Lösung auf pH=1-2. Mit 50 ml EE wurde verdünnt und mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über Na₂SO₄ wurde getrocknet und die Solventien im Vakuum entfernt. Man erhielt 228 mg eines blaßgelben Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

20

Stufe 3) 4-Brom-5-(2-brom-phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methylester

150 mg (0.51 mmol) 2-brom-5-methoxycarbonyl-4-methyl-benzolsulfinsäure (Stufe 2) wurden in 1.5 ml DMF gelöst. Dazu gab man 128 mg (0.51 mmol) 2-Brombenzylbromid in 0.5 ml DMF gelöst und 0.1 ml (0.56 mMol) DIPEA und ließ bei Raumtemperatur für 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß rühren. Die Reaktionslösung wurde filtriert, mit 20 ml EE verdünnt, mit 20 ml 1n Salzsäure und dann 20 ml 5%-iger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über eine Trockenkartusche (wasserfreies Natriumsulfat) gepresst, die Kartusche mit 5 ml EE nachgewaschen. Das Filtrat wurde evaporiert. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt.

30

	chlor-benzol	phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methylester
8	1-Brom-2-brommethyl-4-methoxy-benzol	4-Brom-5-(2-brom-5-methoxy-phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methylester
9	1-Brom-2-brommethyl-3-chlor-benzol	4-Brom-5-(2-brom-6-chlor-phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methylester
10	2-Brom-1-brommethyl-3-methyl-benzol	4-Brom-5-(2-brom-3-methyl-phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methyl-ester
11	1-Brom-2-brommethyl-4-methyl-benzol	4-Brom-5-(2-brom-5-methyl-phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methyl-ester

Die eingesetzten Benzylbromide wurden, soweit nicht käuflich, entweder aus den entsprechenden Methylaromaten durch radikalische Bromierung mit N-Bromsuccinimid oder aus den Benzylalkoholen durch Umsetzung mit wässriger HBr oder

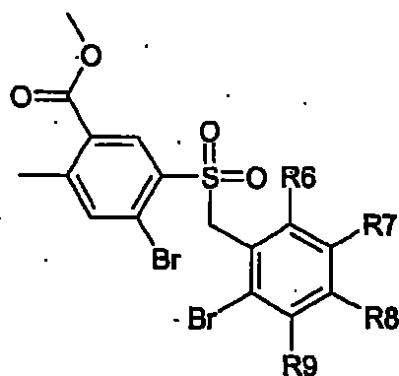
5 Methansulfonsäurechlorid/Triethylamin, gefolgt von Tetrabutylammoniumbromid hergestellt.

Die Rohprodukte wurden mit Acetonitril/Wasser = 9:1 (1 ml) eventuell unter Zusatz von 0,2 ml DMF verrührt, über Kartuschen abgesaugt und mit Acetonitril/Wasser = 9:1 (0,5 ml) nachgewaschen. Die ausgefallenen Feststoffe wurden im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet und die Reinheiten waren laut HPLC/MS >80 %. Die Mutterlaugen wurden über präparative HPLC gereinigt, da sie noch einen großen Anteil Produkt enthielten.

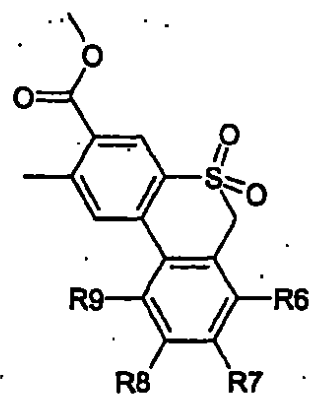
Stufe 4) 6-Methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester

68 mg (0,266 mmol) Bis(pinakolato)dibor, 71 mg (0,725 mmol) Kaliumacetat und 9 mg
 5 (0,012 mmol) Pd(dppf)₂ wurden in 2 ml DMA vorgelegt. Dazu gab man 112 mg (0,242 mmol) 4-Brom-5-(2-brom-phenylmethansulfonyl)-2-methyl-benzoesäure-methylester (Stufe 3) in 4 ml DMA gelöst und rührte bei 80 °C über Nacht unter Schutzgas. Die Reaktionslösung wurde über Kieselgel filtriert und mit 20 ml EE nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit Wasser und 5 %-iger Kochsalzlösung gewaschen, über
 10 wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum evaporiert. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt.

Entsprechend der allgemeine Reaktionsgleichung



15 Produkt Stufe 3)



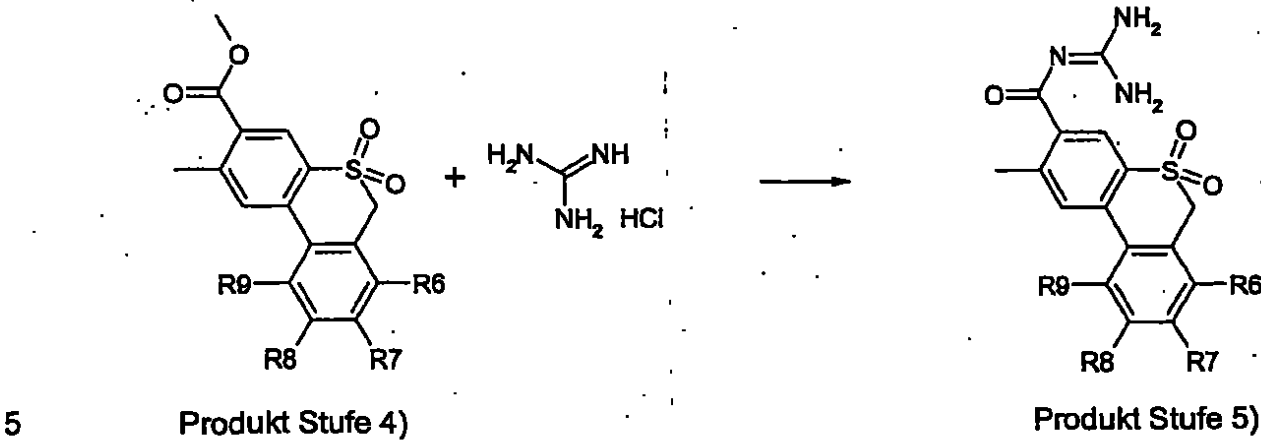
Produkt Stufe 4)

wurden analog die folgenden Produkte hergestellt:

Nr.	Produkt
2	2-Methyl-5,5-dioxo-5,6-dihydro-5-thia-benzo[c]phenanthren-3-carbonsäure-methyl-ester
3	3,6-Dimethyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester

4	2-Chlor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
5	3-Fluor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
6	1-Fluor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
7	3-Chlor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
8	2-Methoxy-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
9	1-Chlor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
10	4,6-Dimethyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester
11	2,6-Dimethyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonsäure-methylester

Stufe 5) Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidine, allgemeine Vorschrift



53 mg (0.5 mmol) Kalium-tert.-butylat wurden in 2 ml trockenem DMF suspendiert. Dazu gab man 50 mg (0.55 mmol) Guanidin-Hydrochlorid und rührte die Suspension unter Feuchtigkeitsausschluss 30 Min. bei RT. Anschließend gab man 0.1 mmol des Methylesters aus Stufe 4 gelöst in 1 ml DMF zu und ließ über Nacht bei RT rühren. Die ausgefallenen Salze wurden abfiltriert und das Filtrat wurde direkt über präparative HPLC gereinigt (Säulenmaterial Merck Supersphere RP18e, Acetonitril/Wasser Gradient mit 0.1 % Ameisensäure als Puffer). Die erhaltenen Produkte wurden durch analytische HPLC/MS auf einer Agilent Serie 1100 Anlage charakterisiert. Die Massendetektion wurde mit positiver Ionisation durchgeführt.

10

Methode A:

Säule: MERCK LiChroCart 55-2

Packung: PuroSpher STAR RP18

Fluss: 0,75 ml/min

15

Temperatur: 40 °C

Gradient:

Solvent A Acetonitril/Wasser (90:10) + 0,5 % Ameisensäure

Solvent B Acetonitril/Wasser (10:90) + 0,5 % Ameisensäure

Zeit [min]	Solv. B [%]
0.00	95.0
0.50	95.0
1.75	5.0
4.25	5.0
4.50	95.0
5.00	95.0
6.20	STOP

Methode B:

Säule: YMC J'Sphere ODS H80

Packung: 4 μ

Fluss: 1,0 ml/min

Temperatur: 30 °C

Gradient:

Solvent A /Wasser + 0,05 % Trifluoressigsäure

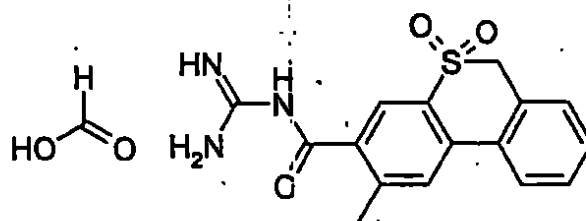
Solvent B Acetonitril

Zeit [min]	Solv. B [%]
0.00	10.0
2.50	95.0
3.30	95.0
3.35	10.0
3.60	STOP

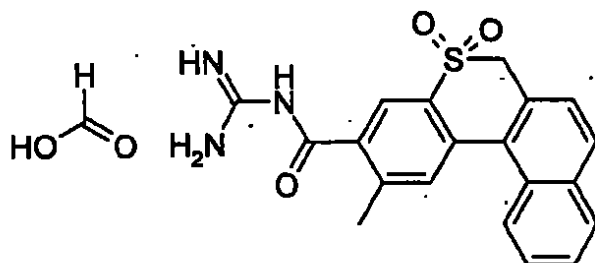
- 10 Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidinen wurden die Titelverbindungen der Beispiele 1-11 synthetisiert:

Beispiel 1: N-(6-Methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-

- 15 guanidinium-formiat

MS (ES) : 330 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,384 min (220 nm, Methode A)

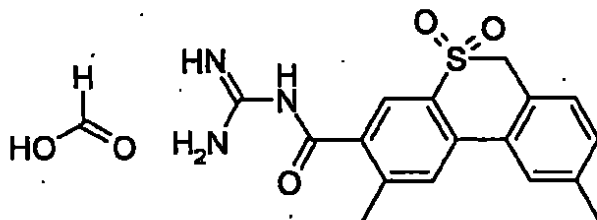
Beispiel 2: N-(2-Methyl-5,5-dioxo-5,6-dihydro-5-thia-benzo[c]phenanthren-3-carbonyl)-guanidinium-formiat



MS (ES) : 380 (M+1)⁺ Retentionszeit 1,793 min (220 nm, Methode B)

5

Beispiel 3: N-(3,6-Dimethyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat

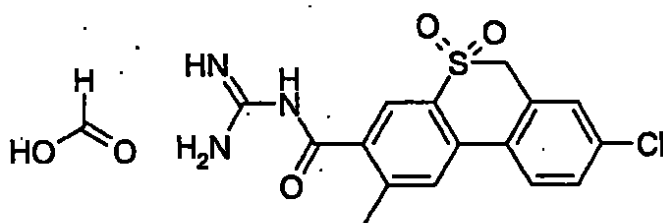


10

MS () : 344 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,411 min (220 nm, Methode A)

Beispiel 4: N-(2-Chlor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat

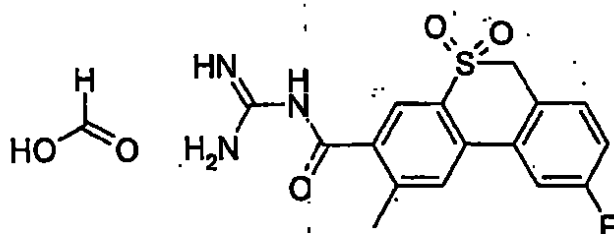
15



MS (ES) : 364 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,390 min (220 nm, Methode A)

23

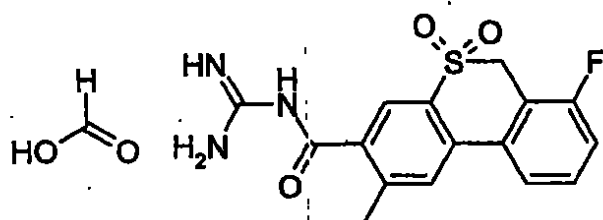
Beispiel 5: N-(3-Fluor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat



MS ES) : 348 (M+1)⁺

Retentionszeit 2,215 min (220 nm, Methode A)

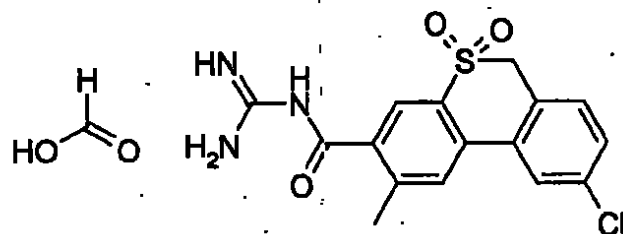
Beispiel 6: N-(1-Fluor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat



10 MS (ES) : 348 (M+1)⁺

Retentionszeit 2,218 min (220 nm, Methode A)

Beispiel 7: N-(3-Chlor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat



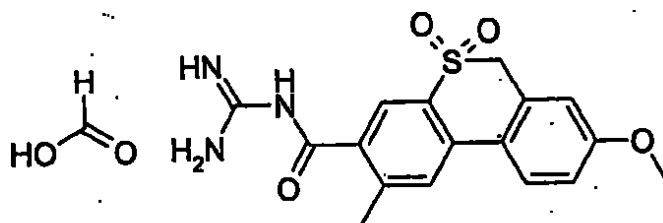
15

MS (ES) : 364 (M+1)⁺

Retentionszeit 2,394 min (220 nm, Methode A)

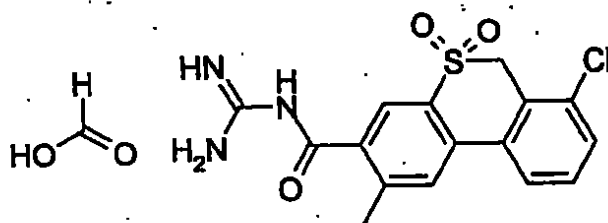
Beispiel 8: N-(2-Methoxy-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat

20



MS (ES) : 360 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,271 min (220 nm, Methode A)

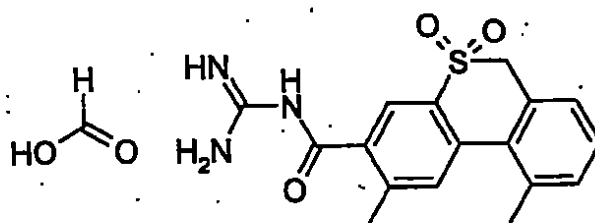
- 5 Beispiel 9: N-(1-Chlor-6-methyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat



MS (ES) : 364 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,358 min (220 nm, Methode A)

10

- Beispiel 10: N-(4,6-Dimethyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat

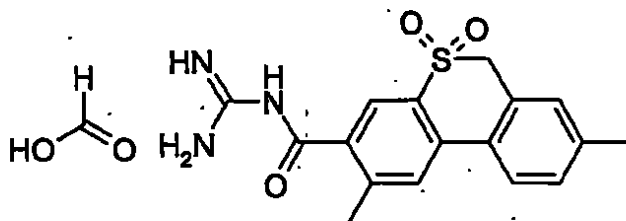


MS (ES) : 344 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,302 min (220 nm, Methode A)

15

- Beispiel 11: N-(2,6-Dimethyl-9,9-dioxo-9,10-dihydro-9-thia-phenanthren-7-carbonyl)-guanidinium-formiat

25



MS (ES) : 344 (M+1)⁺ Retentionszeit 2,671 min (220 nm, Methode A)

5 Methode NHE-Hemmung Jansen

Die NHE-1 Hemmung IC₅₀ [nM] wurde wie folgt bestimmt:

FLIPR-Assay zur Bestimmung von NHE-1 Inhibitoren mittels Messung der pH_i-Erholung in transfizierten Zelllinien, die den humanen NHE-1 exprimieren

10

Der Assay wird im FLIPR (Fluorescent imaging plate reader) mit schwarzwandigen 96-Well-Mikrotiterplatten mit klarem Boden durchgeführt. Die transfizierten Zelllinien, welche die verschiedenen NHE-Subtypen exprimieren (die parentale Zelllinie LAP-1 [erhalten von Prof. Pouyssegur, Nizza] weist als Folge von Mutagenese und anschließender Selektion keine endogene NHE-Aktivität auf), werden am Vortag mit einer Dichte von ~25.000 Zellen / Well.

15

[Das Wachstumsmedium der transfizierten Zellen (Iscove +10 % fötales Kälberserum) enthält zusätzlich G418 als Selektionsantibiotikum, um die Anwesenheit der transfizierten Sequenzen sicherzustellen.]

20

Der eigentliche Assay beginnt mit der Entfernung des Wachstumsmediums und Zugabe von 100 µl /Well Beladungspuffer (5 µM BCECF-AM [2',7'-Bis-(Carboxyethyl)-5-(und-6)-Carboxyfluorescein, Acetoxymethyl ester] in 20 mM NH₄Cl, 115 mM Cholinchloride, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]). Die Zellen werden dann 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Diese Inkubation führt zur Beladung der Zellen mit dem fluoreszierenden Farbstoff, dessen Fluoreszenzintensität vom pH_i abhängt, und mit NH₄Cl, was zu einer leichten Alkalinisierung der Zellen führt.

25

[Die nicht fluoreszierende Farbstoff-Vorstufe BCECF-AM ist als Ester membranpermeabel. Intrazellulär wird durch Esterasen der eigentliche Farbstoff BCECF freigesetzt, der nicht membranpermeabel ist.]

- 5 Nach dieser 20-minütigen Inkubation wird der Beladungspuffer, der NH_4Cl und freies BCECF-AM enthält, durch dreimaliges Waschen im Zellwisher (Tecan Columbus) mit jeweils 400 μl Waschpuffer (133,8 mM Choline chloride, 4,7 mM KCl, 1,25 mM MgCl_2 , 1,25 mM CaCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]) entfernt. Das in den Wells verbleibende Restvolumen
- 10 beträgt 90 μl (50 – 125 μl möglich). Dieser Waschschrift entfernt das freie BCECF-AM und führt als Folge der Entfernung der externen NH_4^+ -Ionen zu einer intrazellulären Ansäuerung ($\sim$ pH_i 6.3 - 6.4).

- Da das Gleichgewicht von intrazellulärem NH_4^+ mit NH_3 und H^+ durch das Entfernen des extrazellulären NH_4^+ und durch die nachfolgende, augenblicklich ablaufende
- 15 Passage des NH_3 durch die Zellmembran gestört wird, führt der Waschprozess dazu, das intrazellulär H^+ zurückbleibt, was die Ursache für die intrazelluläre Ansäuerung ist. Diese kann letztlich zum Zelltod führen, wenn sie lang genug anhält.
- An dieser Stelle ist es wichtig, dass der Waschpuffer natriumfrei (<1 mM) ist, da extrazelluläre Natrium-Ionen zu einer augenblicklichen Erholung des pH_i durch die
- 20 Aktivität der klonierten NHE-Isoformen führen würde.
- Es ist ebenfalls wichtig, dass alle verwendeten Puffer (Beladungspuffer, Waschpuffer, Recoverypuffer) keine HCO_3^- -Ionen enthalten, da die Anwesenheit von Bicarbonat zur Aktivierung störender bicarbonatabhängiger pH_i-Regulationssysteme führen würde, die in der parentalen LAP-1 Zelllinie enthalten sind.

- 25 Die Mikrotiterplatten mit den angesäuerten Zellen werden dann (bis zu 20 Minuten nach der Ansäuerung) zum FLIPR transferiert. Im FLIPR wird der intrazelluläre Fluoreszenzfarbstoff durch Licht mit einer Wellenlänge von 488 nm, das von einem Argon-Laser erzeugt wird, angeregt, und die Messparameter (Laserleistung,
- 30 Belichtungszeit und Blende der im FLIPR eingebauten CCD-Kamera) werden so

gewählt, dass das durchschnittliche Fluoreszenzsignal pro Well zwischen 30000 und 35000 relativen Fluoreszenzeinheiten liegt.

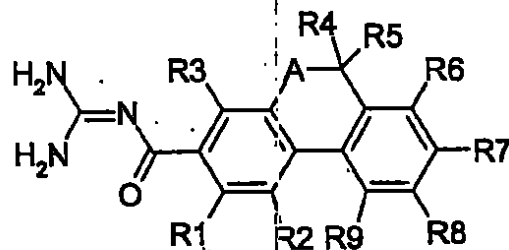
- Die eigentliche Messung im FLIPR beginnt damit, dass Software gesteuert alle zwei
- 5 eine Aufnahme mit der CCD-Kamera gemacht wird. Nach zehn Sekunden wird die Erholung des intrazellulärer pHs durch Zugabe von 90 µl Recoverypuffer (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM MgCl₂, 1,25 mM CaCl₂, 0,97 mM K₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 10 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7.4 [mit NaOH eingestellt]) mittels des im FLIPR eingebauten 96-Well-Pipettierers eingeleitet.
- 10 Als Positivkontrollen (100 % NHE-Aktivität) dienen Wells, denen reiner Recoverypuffer zugegeben wird, Negativkontrollen (0 % NHE-Aktivität) erhalten Waschpuffer. In allen anderen Wells wird Recoverypuffer mit der zweifach konzentrierten Testsubstanz hinzugegeben. Die Messung im FLIPR endet nach 60 Messpunkten (zwei Minuten).
- 15 Die Rohdaten werden in das Programm ActivityBase exportiert. Mit diesem Programm werden zunächst die NHE-Aktivitäten für jede getestete Substanzkonzentration und daraus die IC₅₀-Werte für die Substanzen berechnet. Da der Verlauf der pH_i-Erholung nicht während des ganzen Experiments linear ist, sondern am Ende aufgrund abnehmender NHE-Aktivität bei höheren pH_i-Werten abfällt, ist es wichtig, für die
- 20 Auswertung der Messung den Teil auszuwählen, in dem die Fluoreszenzzunahme der Positivkontrollen linear ist.

Beispiel	NHE-1 Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	15.6
2	24.2
3	8.6
4	10.8
5	15.6
6	16.5
7	11.7
8	10.2

9	13.9
10	67.7
11	19.5

Patentansprüche

1. Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidine der Formel I



in welcher bedeuten:

R(1) und R(3)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CN, NR(10)R(11),

-O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃ oder -(SO_m)_p-(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃;

R(10) und R(11)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder -(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

n Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

x und p

unabhängig voneinander Null oder 1;

R(2) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Methoxy, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

R(4) und R(5)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, Br, I, CN, NR(12)R(13), -O_q-(CH₂)_r-

(CF₂)_s-CF₃ oder -(SO_w)_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃;

R(12) und R(13)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

w Null, 1 oder 2;

r und u

Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6;

q, s, t und v

5 unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -S-, -SO- oder -SO₂-

10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der bedeuten:

R(1) und R(3)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl,

15 CN, NR(10)R(11), -O_p-(CH₂)_n-CF₃ oder -(SO_m)_p-(CH₂)_n-CF₃;

R(10) und R(11)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder -CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

n Null, 1, 2 oder 3;

20 p unabhängig voneinander Null oder 1;

R(2) Wasserstoff, F, Cl, CN, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Methoxy, Cycloalkyl
mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

R(4) und R(5)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

25 R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

Methoxy, Ethoxy, F, Cl, CN, NR(12)R(13), -O_q-(CH₂)_r-CF₃ oder -(SO_w)_t-

(CH₂)_u-CF₃;

R(12) und R(13)

30 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

w Null, 1 oder 2;

r und u

31

Null, 1, 2 oder 3;

q und t

unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

5 R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -S-, -SO- oder -SO₂-

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10 3. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, in der bedeuten:

R(1)

Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, NR(10)R(11), -O_p-(CH₂)_n-
CF₃ oder -(SO_m)_p-(CH₂)_n-CF₃;

R(10) und R(11)

15 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder -CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

n, p unabhängig voneinander Null oder 1;

R(2) Wasserstoff, F, Cl, Methyl, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

R(3), R(4) und R(5)

20 Wasserstoff;

R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl,
NR(12)R(13), -O_q-(CH₂)_r-CF₃ oder -(SO_w)_t-(CH₂)_u-CF₃;

R(12) und R(13)

25 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

w Null, 1 oder 2;

q, r, t und u

unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

30 R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -S-, -SO- oder -SO₂-

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 bis 3, in der bedeuten:

5 R(1)

Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Cl, NR(10)R(11), -O-CH₂-CF₃ oder -

(SO_m)_p-(CH₂)_n-CF₃;

R(10) und R(11)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder -CH₂-CF₃;

10

m Null, 1 oder 2;

p Null oder 1;

R(2) Wasserstoff, F, Cl oder Methyl;

R(3), R(4) und R(5)

Wasserstoff;

15 R(6), R(7), R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, -O-CH₂-CF₃ oder -(SO_w)_t-(CH₂)_u-CF₃;

w Null, 1 oder 2;

t und u

20

unabhängig voneinander Null oder 1;

oder

R(6) und R(7) oder R(7) und R(8) oder R(8) und R(9)

zusammen mit dem sie tragenden Phenylring ein Naphthalin-System;

A -SO₂-

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze:

5. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zu Behandlung oder Prophylaxe von durch ischämische Zustände verursachten Krankheiten.

6. Methode zum Behandeln und zur Prophylaxe von durch ischämische Zustände verursachten Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1 mit den üblichen Zusatzstoffen versetzt und in einer geeigneten Darreichungsform verabreicht.

5

7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarkts und von Arrhythmien.

10 8. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris.

15 9. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens.

20 10. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.

11. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.

25 12. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.

30 13. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

14. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

5

15. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

10

16. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels.

15

17. Arzneimittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/00653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D335/10 A61K31/382 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 171 996 A (CARLO ERBA) 10 September 1986 (1986-09-10) page 1; claims	1,5,17
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 74, 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70248x, page 653; column 2; XP002239741 abstract & JP 60 262887 A (MITSUBISHI CHEMICAL UND.) 26 December 1985 (1985-12-26)	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2003

Date of mailing of the international search report

22/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Francois, J

EP03/00653

Although Claim 6 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/00653

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
GB 2171996	A	10-09-1986	AT	398569 B	27-12-1994
			AT	55586 A	15-05-1994
			AU	577680 B2	29-09-1988
			AU	5427686 A	11-09-1986
			BE	904339 A1	04-09-1986
			CA	1280113 A1	12-02-1991
			CH	668595 A5	13-01-1989
			DE	3606900 A1	11-09-1986
			DK	97786 A ,B,	07-09-1986
			ES	8708222 A1	16-12-1987
			FE	860929 A ,B,	07-09-1986
			FR	2581996 A1	21-11-1986
			GR	860604 A1	26-06-1986
			HU	41763 A2	28-05-1987
			IE	58839 B1	17-11-1993
			IT	1191672 B	23-03-1988
			JF	61233682 A	17-10-1986
			KR	9402257 B1	19-03-1994
			NL	8600588 A	01-10-1986
			NZ	215335 A	30-06-1988
			PT	82145 A ,B	01-04-1986
			SE	468475 B	25-01-1993
			SE	8601013 A	07-09-1986
			SU	1549481 A3	07-03-1990
			US	4624949 A	25-11-1986
			ZA	8601599 A	29-10-1986
JP 60262887	A	26-12-1985	JP	1861760 C	08-08-1994
			JP	5073797 B	15-10-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00653

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D335/10 A61K31/382 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 2 171 996 A (CARLO ERBA) 10. September 1986 (1986-09-10) Seite 1; Ansprüche	1,5,17
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 74, 1986 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70248x, Seite 653; Spalte 2; XP002239741 Zusammenfassung & JP 60 262887 A (MITSUBISHI CHEMICAL UND.) 26. Dezember 1985 (1985-12-26)	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst ein oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"C" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nützlich ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

29. April 2003

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

22/05/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00653

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl die Anspruch 6 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 8.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00653

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2171996 A	10-09-1986	AT 398569 B	27-12-1994
		AT 55586 A	15-05-1994
		AU 577680 B2	29-09-1988
		AU 5427686 A	11-09-1986
		BE 904339 A1	04-09-1986
		CA 1280113 A1	12-02-1991
		CH 668595 A5	13-01-1989
		DE 3606900 A1	11-09-1986
		DK 97786 A ,B,	07-09-1986
		ES 8708222 A1	16-12-1987
		FI 860929 A ,B,	07-09-1986
		FR 2581996 A1	21-11-1986
		GR 860604 A1	26-06-1986
		HU 41763 A2	28-05-1987
		IE 58839 B1	17-11-1993
		IT 1191672 B	23-03-1988
		JP 61233682 A	17-10-1986
		KR 9402257 B1	19-03-1994
		NL 8600588 A	01-10-1986
		NZ 215335 A	30-06-1988
		PT 82145 A ,B	01-04-1986
		SE 468475 B	25-01-1993
		SE 8601013 A	07-09-1986
		SU 1549481 A3	07-03-1990
		US 4624949 A	25-11-1986
		ZA 8601599 A	29-10-1986
JP 60262887 A	26-12-1985	JP 1861760 C	08-08-1994
		JP 5073797 B	15-10-1993

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
14 Agosto 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/066620 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 335/10; A61K 31/382,
A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/00653

(22) Fecha de Presentación Internacional: 23 Enero 2003 (23 01.2003)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:
10204989.0 7 Febrero 2002 (07.02.2002) DE

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)

(72) Inventores: KLEEMANN, Heinz-Warner; Mainstrasse 29, 65474
Bischofsheim (DE); BELOW, Peter; Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt
(DE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

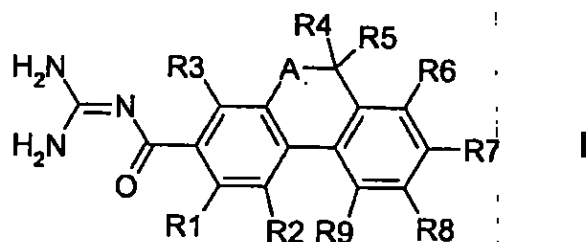
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre
Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la
Gaceta del PCT.

(54) Título: DIHIDROTIAFENANTRENCARBONILGUANIDINAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTO O AUXILIAR DE DIAGNÓSTICO Y MEDICAMENTO QUE LAS COMPRENDE.

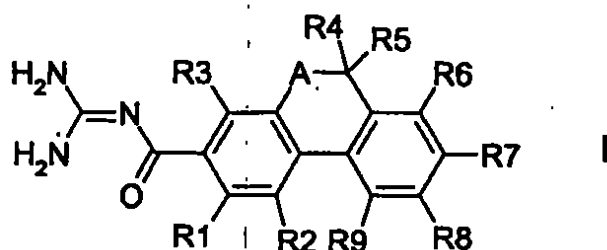


(57) Extracto: La presente invención se relaciona con dihidrotiafenantrencarbonilguanidinas de fórmula (I), donde R¹, R⁹ tienen los significados indicados en la descripción, adecuados como medicamentos anti arrítmicos con componentes cardio-protectores para profilaxis de infartos y tratamiento de infartos así como tratamiento de angina de pecho. Dichos compuestos inhiben así como previenen los procesos pato-fisiológicos que resultan de las heridas inducidas en forma isquémica, especialmente el disparo de la arritmia cardiaca inducida en forma isquémica.

DIHIDROTIAFENANTRENCARBONILGUANIDINAS, PROCESO PARA SU
PREPARACIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTO O AUXILIAR DE
DIAGNÓSTICO Y MEDICAMENTO QUE LAS COMPRENDE

5

La invención se refiere a
dihidrotiafenantrencarbonilguanidinas de fórmula I



10 en la que los significados son:

R(1) y R(3)

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de
1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alcoxi de 1, 2, 3,
ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CN,
15 NR(10)R(11), $-O_p-(CH_2)_n-(CF_2)_x-CF_3$ o $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-$
 $(CF_2)_x-CF_3$;

R(10) y R(11)

independientemente entre sí hidrógeno,
alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o
20 $-(CH_2)_n-(CF_2)_x-CF_3$;

m cero, 1 ó 2;

m cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

x y p

independientemente entre sí cero ó 1;

25 R(2) hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, alquilo de 1, 2, 3 ó
4 átomos de carbono, metoxi, cicloalquilo de 3, 4,
5, 6, 7 u 8 átomos de carbono,

R(4) y R(5)

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de
30 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

-2-

R(6), R(7), R(8) y R(9)

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de
1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; alcoxi de 1, 2, 3 ó
4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CN,
5 NR(12)R(13), $-O_q-(CH_2)_r-(CF_2)_s-CF_3$ o $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-$
 $(CF_2)_v-CF_3$;

R(12) y R(13)

independientemente entre sí hidrógeno,
alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

10 w cero, 1 ó 2;

r y u

cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

q, s, t y v

independientemente entre sí cero ó 1;

15 o

R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)

junto con el anillo de fenilo que los lleva un
sistema naftaleno;

A -S-, -SO- o -SO₂-

20 y las sales farmacéuticamente adecuadas de las mismas.

Se prefieren los compuestos de fórmula I en la que
los significados son:

R(1) y R(3)

25 independientemente entre sí hidrógeno, metilo,
etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, CN, NR(10)R(11), $-O_p-$
 $(CH_2)_n-CF_3$ o $-(SO_m)_p-(CH_2)_nCF_3$;

R(10) y R(11)

30 independientemente entre sí hidrógeno metilo,
etilo o $-CH_2-CF_3$;

m cero, 1 ó 2;

n cero, 1, 2 ó 3;

p independientemente entre sí cero o 1;

-3-

- R(2) hidrógeno, F, Cl, CN, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, metoxi, cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- R(4) y R(5)
5 independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo;
- R(6), R(7), R(8) y R(9)
independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; metoxi, etoxi, F, Cl, CN, NR(12)R(13), $-O_q-(CH_2)_r-CF_3$ o $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-CF_3$;
10 R(12) y R(13)
independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo;
- 15 w cero, 1 ó 2;
r y u
cero, 1, 2 ó 3;
q y t
independientemente entre sí cero o 1;
- 20 o
R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)
junto con el anillo de fenilo que los lleva un sistema naftaleno;
- A -S-, -SO- o -SO₂-
25 y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I en la que los significados son:

- R(1)
30 hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, NR(10)R(11), $-O_p-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-CF_3$;
R(10) y R(11)
independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo o $-CH_2-CF_3$;
- 35 m cero, 1 ó 2;

-4-

- n, p independientemente entre sí cero o 1;
 R(2) hidrógeno, F, Cl, metilo, cicloalquilo de 3, 4, 5
 ó 6 átomos de carbono,
 R(3), R(4) y R(5)
 5 hidrógeno
 R(6), R(7), R(8) y R(9)
 independientemente entre sí hidrógeno, metilo;
 metoxi, etoxi, F, Cl, NR(12)R(13), $-O_q-(CH_2)_r-CF_3$ o
 $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-CF_3$;
 10 R(12) y R(13)
 independientemente entre sí hidrógeno, metilo
 o etilo;
 w cero, 1 ó 2;
 q, r, t y u
 15 independientemente entre sí cero o 1;
 R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)
 junto con el anillo de fenilo que les lleva un
 sistema naftaleno
 A -S-, -SO-, -SO₂-
 20 y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

Se prefieren muy particularmente los compuestos de
 fórmula I en la que los significados son:

- R(1)
 25 hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, Cl, NR(10)R(11),
 $-O-CH_2-CF_3$ o $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-CF_3$;
 R(10) y R(11)
 independientemente entre sí, hidrógeno,
 metilo, etilo o $-CH_2-CF_3$;
 30 m cero, 1 ó 2;
 p cero ó 1;
 R(2) hidrógeno, F, Cl o metilo;
 R(3), R(4) y R(5)
 hidrógeno
 35 R(6), R(7), R(8) y R(9)

-5-

independientemente entre sí hidrógeno, metilo; metoxi, etoxi, F, Cl, $-O-CH_2CF_3$ o $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-CF_3$;

w cero, 1 ó 2;

5 t y u

independientemente entre sí cero o 1;

o

R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)

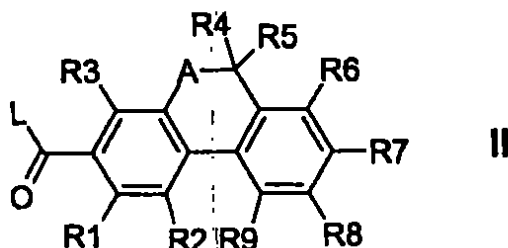
10 junto con el anillo de fenilo que les lleva un sistema naftaleno;

A $-SO_2-$

y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

Los compuestos de fórmula I con sustituciones
15 apropiadas pueden existir en formas estereoisoméricas. Si los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros de simetría, estos pueden tener, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. Todos los posibles estereoisómeros,
20 por ejemplo enantiómeros o diastereoisómeros y las mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción pertenecen a la invención. Por tanto, los enantiómeros por ejemplo pertenecen a la
25 invención en forma enantioméricamente pura, tanto levorrotatoria como su antípoda dextrorrotatoria, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros a diversas relaciones o en forma de racematos. Los estereoisómeros individuales pueden prepararse si se desea mediante el
30 fraccionamiento de una mezcla por métodos convencionales o, por ejemplo, mediante síntesis estereoselectiva. Si están presentes átomos de hidrógeno móviles, la presente invención proporciona también todas las formas tautoméricas de los compuestos
35 de fórmula I.

Los radicales alquilo designados pueden ser de cadena lineal o ramificada. La invención se refiere adicionalmente a un proceso para preparar el compuesto I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R(1) a R(9) y A tienen el significado indicado, y L es un grupo saliente susceptible de una fácil sustitución nucleófila con guanidina.

Los derivados de ácido activados de fórmula II en la que L es un grupo alccxi, preferiblemente metoxi, un grupo fenoxi, un grupo feniltio, metiltio, 2-piridiltio, un heterociclo nitrogenado, preferiblemente 1-imidazolilo, se obtienen ventajosamente de manera conocida por sí misma a partir de los cloruros de carbonilo subyacentes (fórmula II, L= Cl), que a su vez pueden prepararse de manera conocida por sí misma a partir de los ácidos carboxílicos subyacentes (fórmula II, L= OH), por ejemplo con cloruro de tionilo.

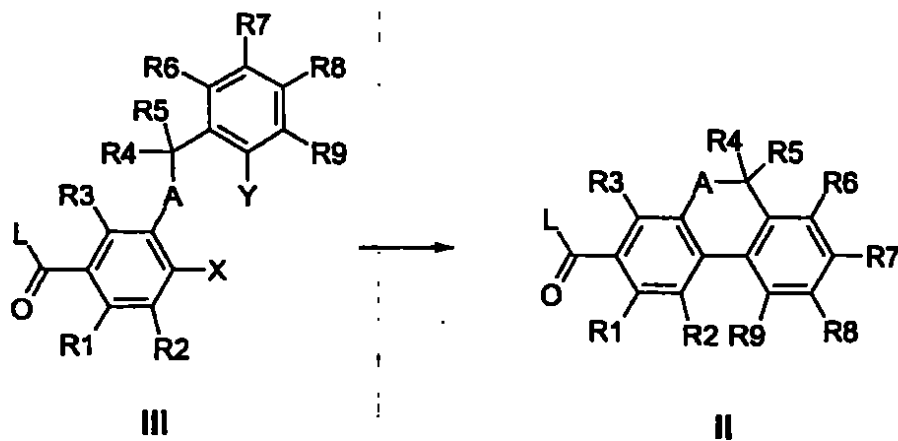
Además de los cloruros de ácido de fórmula II (L= Cl), también es posible preparar otros derivados de ácido activados de fórmula II de manera conocida por sí misma directamente a partir de los derivados de ácido benzoico subyacentes (fórmula II, L= OH) tales como los ésteres metílicos de fórmula II con L= OCH₃ mediante tratamiento con HCl gaseoso en metanol, a partir de las imidazolidas de fórmula II mediante tratamiento con carbonildiimidazol [L= 1-imidazolilo, Staab. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)], a partir de

los anhídridos mixtos II con $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ o cloruro de tosilato en presencia de etilamina en un disolvente inerte, así como con activaciones de ácidos benzoicos con diciclohexilcarbodiimida (DCC) o con tetrafluoroborato de O-[(ciano(etoxicarbonil)metileno)-amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") ["Proceedings of the 21st European Peptide Symposium", Peptides 1990, Editores E., Giralt y D. Andreu, Escom, Leiden, 1991]. Se indican una serie de métodos adecuados para preparar derivados de ácido carboxílico activados de fórmula II en J. March, "Advanced Organic Chemistry", 3ª edición (John Wiley & Sons, 1985), página 350, indicando la bibliografía fuente.

La reacción de un derivado de ácido carboxílico activado de fórmula II con guanidina tiene lugar de manera conocida por sí misma en un disolvente polar prótico o aprótico pero inerte. Aquellos que se han demostrado adecuados en la reacción de los benzoatos de metilo (II, $\text{L} = \text{OMe}$) con guanidinometanol son isopropanol o THF a 20°C al punto de ebullición de estos disolventes. La mayoría de las reacciones de los compuestos II con guanidina exenta de sal se han llevado a cabo ventajosamente en disolventes apróticos inertes tales como THF, dimetoxietano o dioxano. Sin embargo, puede utilizarse también agua como disolvente en la reacción de II con guanidina si se emplea una base tal como por ejemplo NaOH. Cuando L es Cl, resulta ventajoso añadir un secuestrante de ácido, por ejemplo en forma de guanidina en exceso para unir el ácido halohídrico.

El ensamblaje de la estructura de ácido dihidrotiafenantrenicarboxílico empieza ventajosamente a partir de bencilsulfanilos, fenilmetansulfonilos o fenilmetansulfonilos apropiadamente sustituidos. Estos se someten a un acoplamiento arilo-arilo intramolecular

como es conocido en principio (véase Chem. Rev. 95 (7), 2457 (1995) o "Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions", Diederich, Francois; Stang, Peter, J.; Editors Germany 1998), editor: (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania), 517) o Tetrahedron (1998), 54 (3/4), 263). Se prefiere el acoplamiento de un ácido borónico con un haluro de arilo adecuado tal como un cloruro de arilo, bromuro de arilo, yoduro de arilo o con un éster arílico adecuado tal como un mesilato de arilo o trifluorometansulfonato de arilo. En estos casos, la función ácido borónico puede haberse introducido tanto en el reactante bencilo como en el ácido benzoico. También se prefiere particularmente utilizar bis(pinacolato)diboro como se describe en Tetrahedron Lett. (1997), 38 (22), 3841-3844. La fórmula III describe dicho material de partida en el que R(1) a R(9) y A y L tienen el significado indicado, y X e Y son cada uno un halógeno o un -O-SO₂CH₃ o un -O-SO₂CF₃. El metal catalítico preferido es el paladio, particularmente preferiblemente en su complejo Pd(dppf)₂. La reacción se lleva a cabo en un disolvente dipolar aprótico, preferiblemente DMF o DMA, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperaturas entre 40°C y 120°C.



○



0

20

25

-10-

antiarrítmicas que son importantes, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos que aparecen asociados a manifestaciones de deficiencia de oxígeno. Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, los

5 compuestos son notablemente adecuados como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto, y para el tratamiento de la angina de pecho, e inhiben también o reducen en gran medida de manera preventiva

10 los procesos patofisiológicos asociados al desarrollo de una lesión inducida por la isquemia, especialmente en la iniciación de arritmias cardíacas inducidas por la isquemia. Debido a sus efectos protectores frente a situaciones hipóxicas e isquémicas, los compuestos de

15 la invención de fórmula I pueden utilizarse, como consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio celular de Na^+/H^+ , como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas inducidas por la isquemia o de los trastornos inducidos

20 primaria o secundariamente por la misma. Esto se relaciona con su uso como medicamentos para operaciones quirúrgicas, por ejemplo en transplantes de órganos, en que los compuestos pueden utilizarse tanto para proteger los órganos del donante antes y durante la

25 extirpación, para proteger los órganos extirpados por ejemplo durante el tratamiento o el almacenamiento de los mismos en baño de fluidos fisiológicos, como para transferir al organismo receptor. Los compuestos son igualmente medicamentos valiosos con efecto protector

30 cuando se realizan operaciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo en el corazón y en los vasos periféricos. Según su efecto protector frente a lesiones inducidas por la isquemia, los compuestos son también adecuados como medicamentos para el tratamiento

35 de isquemias del sistema nervioso, especialmente del

SNC, siendo adecuados por ejemplo para el tratamiento de la apoplejía o del edema cerebral. Además, los compuestos de la invención de fórmula I son igualmente adecuados para el tratamiento de tipos de shock tales como, por ejemplo, el shock alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano. Además, los compuestos de la invención de fórmula I se distinguen por un fuerte efecto inhibidor sobre la proliferación celular, por ejemplo la proliferación de células fibroblastos y la proliferación de células de músculo liso vascular. Los compuestos de fórmula I son por tanto adecuados como agentes terapéuticos valiosos para trastornos en los que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y pueden por tanto utilizarse como antiateroscleróticos, agentes para prevenir complicaciones tardías de la diabetes, cánceres, trastornos fibróticos tales como la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática o la fibrosis renal, hipertrofias e hiperplasias de órganos, especialmente para la hiperplasia de próstata y la hipertrofia de próstata.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces del antitransportador celular de sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+) que en numerosos trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.) aumenta también en células que son fácilmente susceptibles de medidas tales como, por ejemplo, en eritrocitos, plaquetas o leucocitos. Los compuestos de la invención son por tanto adecuados como excelentes y sencillas herramientas científicas, por ejemplo en su uso como auxiliares de diagnóstico para la determinación y la diferenciación de formas particulares de hipertensión, pero también de aterosclerosis, de diabetes, de trastornos proliferativos, etc. Además, los compuestos de fórmula I son adecuados para terapia preventiva para prevenir

el desarrollo de la alta presión sanguínea, por ejemplo de la hipertensión esencial.

Se ha encontrado adicionalmente que los compuestos de fórmula I muestran un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas séricas. Está generalmente reconocido que los niveles de lípidos en sangre que son demasiado altos, las denominadas hiperlipoproteinemias, representan un factor de riesgo considerable para el desarrollo de lesiones vasculares arterioscleróticas, especialmente trastornos cardíacos coronarios. La reducción de los niveles elevados de lipoproteínas séricas tiene por tanto una importancia excepcional para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas. Además de una reducción del nivel de colesterol sérico total, es particularmente importante reducir la proporción de fracciones lipídicas aterogénicas específicas de este colesterol total, especialmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), porque estas fracciones lipídicas representan un factor de riesgo aterogénico. En contraposición, se asigna una función protectora frente a trastornos cardíacos coronarios a las lipoproteínas de alta densidad. En consecuencia, los hipolipidémicos deben poder reducir no sólo el nivel de colesterol total, sino en particular las fracciones de colesterol sérico VLDL y LDL. Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I muestran propiedades utilizables terapéuticamente valiosas en relación con el efecto sobre los niveles de lípidos séricos. Por tanto, reducen significativamente las concentraciones séricas elevadas de LDL Y VLDL que se observan, por ejemplo, debido a un aumento de la ingesta dietética de una dieta rica en colesterol y lípidos o asociadas a cambios metabólicos patológicos, por ejemplo

-13-

hiperlipidemias de origen genético. Pueden utilizarse por tanto para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas mediante la eliminación de un factor de riesgo causal. Estas incluyen no sólo las

5 hiperlipidemias primarias, sino también ciertas hiperlipidemias secundarias que aparecen, por ejemplo, asociadas a la diabetes. Además, los compuestos de fórmula I conducen a una notable reducción de los infartos inducidos por anormalidades metabólicas y,

10 particularmente, a una reducción significativa del tamaño y la gravedad del infarto inducido. Los compuestos de fórmula I conducen adicionalmente a una protección eficaz frente a una lesión endotelial inducida por anormalidades metabólicas. Esta protección

15 de los vasos frente al síndrome de la disfunción endotelial hace a los compuestos de fórmula I valiosos medicamentos para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios, de la aterogénesis y de la aterosclerosis, de la hipertrofia del ventrículo

20 izquierdo y de la cardiomiopatía dilatada, y de trastornos trombóticos.

Dichos compuestos se utilizan por tanto ventajosamente para producir un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia; para producir un

25 medicamento para la prevención de la aterogénesis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de trastornos inducidos por niveles elevados de

30 colesterol; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de trastornos inducidos por una disfunción endotelial; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de hipertensión inducida por la aterosclerosis; para producir un

35 medicamento para la prevención y el tratamiento de

-14-

trombosis inducida por la aterosclerosis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de una lesión isquémica y una lesión por reperfusión postisquémica inducidas por la hipercolesterolemia e inducidas por una disfunción endotelial; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de hipertrofias cardiacas, cardiomiopatías e insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) inducidas por la hipercolesterolemia e inducidas por una disfunción endotelial; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios e infartos de miocardio inducidos por la hipercolesterolemia e inducidos por una disfunción endotelial; para producir un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos en combinación con sustancias hipotensoras, preferiblemente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y antagonistas de receptor de la angiotensina. Una combinación de un inhibidor de NHE de fórmula I con un ingrediente hipolipidémico activo, preferiblemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo lovastatina o pravastatina), teniendo el último un efecto hipolipidémico y aumentando por tanto las propiedades hipolipidémicas del inhibidor de NHE de fórmula I, demuestra ser una combinación favorable con un efecto potenciado y un uso de ingrediente activo reducido. Se reivindica la administración de inhibidores del intercambio de sodio/protón de fórmula I como nuevos medicamentos para reducir niveles elevados de lípidos en sangre, y las combinaciones de inhibidores del intercambio de sodio/protón con medicamentos hipotensores y/o medicamentos con actividad hipolipidémica.

-15-

Se reivindica también la administración de inhibidores del intercambio de sodio/protón de fórmula I, y la combinación de inhibidores del intercambio de sodio/protón con medicamentos hipotensores, especialmente con inhibidores de ACE (por ejemplo ramiprilo) y con antagonistas de receptor de la angiotensina (por ejemplo losartán) como nuevos medicamentos para el tratamiento de la CHF.

Los medicamentos que comprenden un compuesto I pueden administrar además por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal o por inhalación, dependiendo la administración preferida de la aparición particular del trastorno. Los compuestos I pueden utilizarse además solos o conjuntamente con excipientes farmacéuticos, tanto en medicina veterinaria como humana.

Los excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son familiares para el experto basándose en su conocimiento de la técnica. Además de disolventes, formadores de gel, bases de supositorios, excipientes de comprimidos y otros vehículos de ingrediente activo, es posible utilizar por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, aromas enmascarantes, conservantes, solubilizantes o colores.

Para una forma de uso oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para este fin tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten mediante métodos convencionales en formas de dosificación adecuadas tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de dos piezas, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes que pueden utilizarse son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La preparación

-16-

puede tener lugar además tanto en forma de gránulos secos como húmedos. Son ejemplos de vehículos o disolventes oleosos adecuados aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.

Para la administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos se convierten en una solución, suspensión o emulsión, si se desea, con las sustancias acostumbradas para este fin tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes. Son ejemplos de disolventes adecuados: agua, solución salina fisiológica o alcohol, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, tanto en forma de soluciones de azúcar tales como soluciones de glucosa o manitol, como también una mezcla de los diversos disolventes citados.

Son adecuados como formulación farmacéutica para la administración en forma de aerosoles o pulverizadores, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de fórmula I en un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, particularmente, etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes. La formulación puede comprender también, si es necesario, otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, y un gas propelente. Dicha preparación contiene normalmente el ingrediente activo a una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, particularmente de aproximadamente 0,3 a 3% en peso. La dosificación del ingrediente activo de fórmula I a administrar y la frecuencia de administración dependen de la potencia y de la duración de la acción del compuesto utilizado; también de la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar y del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del mamífero a tratar.

-17-

De media, la dosis diaria de un compuesto de fórmula I para un paciente que pesa aproximadamente 75 kg es de al menos 0,001 mg/kg, preferiblemente de 0,01 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg/kg, preferiblemente hasta un máximo de 1 mg/kg de peso corporal. Para episodios agudos del trastorno, por ejemplo inmediatamente después de padecer un infarto de miocardio, puede ser necesario que las dosis sean más altas y, particularmente, más frecuentes, por ejemplo hasta 4 dosis individuales al día. Especialmente en el uso i.v., por ejemplo para un paciente de infarto en una unidad de cuidados intensivos, pueden ser necesarios hasta 200 mg al día por kg de peso corporal.

15 Lista de abreviaturas:

	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
20	DMF	N,N-dimetilformamida
	EA	acetato de etilo (EtOAc)
	eq.	equivalente
	MeOH	metanol
25	Pd(dppf) ₂	complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)/cloruro de metileno (1:1)
	TA	temperatura ambiente
	pf	punto de fusión
	THF	tetrahidrofurano

30

Parte experimental

Método general para la síntesis de dihidrotiafenantrencarbonilguanidinas

-18-

Etapa 1) 4-Bromo-5-clorosulfonil-2-metilbenzoato de metilo

Se calentaron a reflujo a ebullición con exclusión de humedad durante 8 horas 12 g de ácido 4-bromo-5-clorosulfonil-2-metilbenzoico (J. Med. Chem., 1997, 20, 2017) y 20 ml de cloruro de tionilo. El cloruro de tionilo en exceso se eliminó a vacío en un rotavapor, y el residuo se suspendió en aproximadamente 50 ml de tolueno seco y se evaporó de nuevo. El cloruro de ácido bruto se disolvió en 25 ml de tolueno anhidro y, después de la adición de 1,7 ml de MeOH, se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadieron después 1,7 ml adicionales de MeOH seguido de agitación a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de EA y se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de secar sobre Na_2SO_4 , los disolventes se eliminaron a vacío. Se obtuvieron 11,0 g de un aceite amarillo pálido y se utilizaron sin purificación adicional.

Etapa 2) Ácido 2-bromo-5-metoxycarbonil-4-metilbenzensulfónico

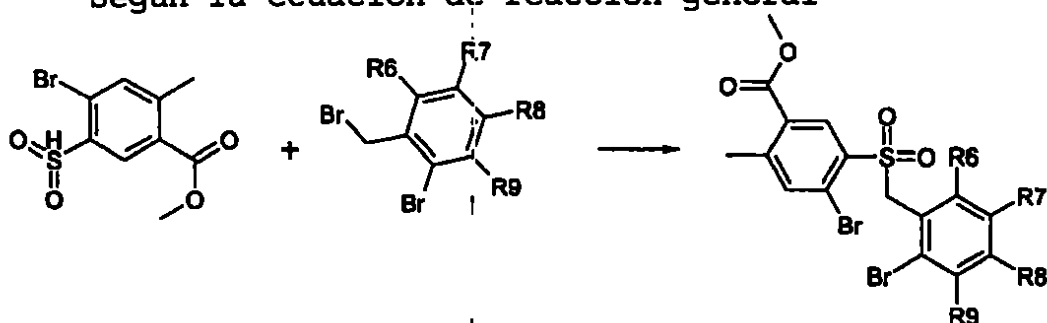
Se disolvieron 550 mg de Na_2SO_3 en 2 ml de agua y se añadió gota a gota a 70°C una solución de 337 mg de 4-bromo-5-clorosulfonil-2-metilbenzoato de metilo en 2 ml de DME. Durante la adición gota a gota, la solución se volvió ligeramente ácida (pH= 5). La mezcla se agitó después a 70°C durante 2,5 horas, se permitió enfriar y se ajustó a pH= 1-2 con una solución acuosa de HCl. Se diluyó con 50 ml de EA y se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. Después de secar sobre Na_2SO_4 , los disolventes se eliminaron a vacío. Se

obtuvieron 228 mg de un aceite amarillo pálido y se utilizaron sin purificación adicional.

Etapa 3) 4-Bromo-5-(2-bromofenilmetanosulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo

Se disolvieron 150 mg (0,51 mmol) de ácido 2-bromo-5-metoxycarbonil-4-metilbencensulfónico (etapa 2) en 1,5 ml de DMF. Se añadió a esto 128 mg (0,51 mmol) de bromuro de 2-bromobencilo disuelto en 0,5 ml de DMF y 0,1 ml (0,56 mmol) de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente con exclusión de humedad durante 16 horas. La solución de reacción se filtró, se diluyó con 20 ml de EA y se lavó con 20 ml de ácido clorhídrico 1N y después 20 ml de salmuera de 5% de concentración. La fase orgánica se impulsó a través de un cartucho de secado (sulfato de sodio anhidro) y el cartucho se lavó con 5 ml de EA. El filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

Según la ecuación de reacción general



Producto de la etapa 2

Producto de la etapa 3

los siguientes productos se prepararon de forma análoga:

-20-

N°	Bromuro de bencilo	Producto
2	1-Bromo-2-(bromometil)naftaleno	4-Bromo-5-(1-bromonaftalen-2-ilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
3	Bromuro de 2-bromo-4-metilbencilo	4-Bromo-5-(2-bromo-4-metilfenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
4	1-Bromo-2-bromometil-4-clorobenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-5-clorofenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
5	2-Bromo-1-bromometil-4-fluorobenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-4-fluorofenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
6	1-Bromo-2-bromometil-3-fluorobenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-6-fluorofenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
7	2-Bromo-1-bromometil-4-clorobenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-4-clorofenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
8	1-Bromo-2-bromometil-4-metoxibenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-5-metoxifenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
9	1-Bromo-2-bromometil-3-clorobenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-6-clorofenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
10	2-Bromo-1-bromometil-3-metilbenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-3-metilfenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo
11	1-Bromo-2-bromometil-4-metilbenceno	4-Bromo-5-(2-bromo-5-metilfenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo

Aquellos bromuros de bencilo empleados que no pudieron adquirirse se prepararon a partir de los

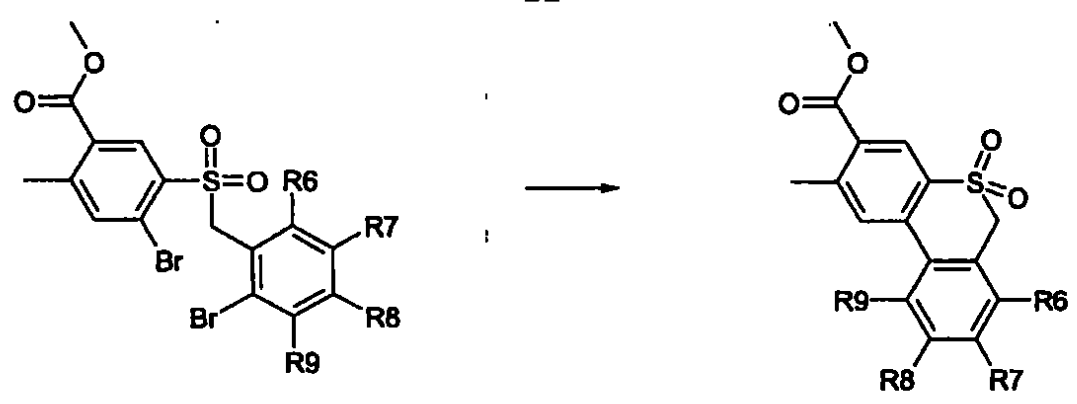
correspondientes compuestos aromáticos metilados mediante bromación de radical libre con *N*-bromosuccinimida o bien a partir de alcoholes bencílicos mediante reacción con HBr acuoso o cloruro de metansulfonilo/trietilamina seguido de bromuro de tetrabutilamonio. Los productos brutos se agitaron con acetonitrilo/agua = 9:1 (1 ml), posiblemente con la adición de 0,2 ml de DMF, se filtraron con succión a través de cartuchos y se lavaron con acetonitrilo/agua = 9:1 (0,5 ml). Los sólidos precipitados se secaron en una estufa a vacío y las purezas eran >80% según la HPLC/EM. Las aguas madre se purificaron mediante HPLC preparativa porque contenían todavía una gran proporción de producto.

15

Etapla 4) 6-Metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenan-tren-7-carboxilato de metilo

Se introdujeron 68 mg (0,266 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 71 mg (0,725 mmol) de acetato de potasio y 9 mg (0,012 mmol) de Pd(dppf)₂ en 2 ml de DMA. Se añadió a esto 122 mg (0,242 mmol) de 4-bromo-5-(2-bromofenilmetansulfonil)-2-metilbenzoato de metilo (etapa 3) disuelto en 4 ml de DMA, y la mezcla se agitó a 80°C en atmósfera de protección durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de gel de sílice y se lavó con 20 ml de EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera de 5% de concentración, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

Según la ecuación de reacción general



Producto de la etapa 3)

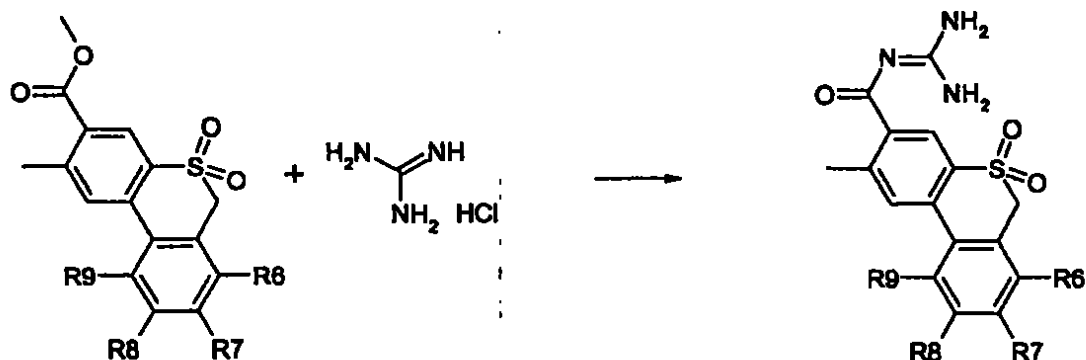
Producto de la etapa 4)

los siguientes productos se prepararon de forma análoga:

N°	Producto
2	2-Metil-5,5-dioxo-5,6-dihidro-5-tiabenzo[c]fenantren-3-carboxilato de metilo
3	3,6-Dimetil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
4	2-Cloro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
5	3-Fluoro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
6	1-Fluoro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
7	3-Cloro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tianfenantren-7-carboxilato de metilo
8	2-Metoxi-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
9	1-Cloro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
10	4,6-Dimetil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo
11	2,6-Dimetil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carboxilato de metilo

-23-

Etapa 5) Dihidrotiafenantrencarbonilguanidinas, método general



Producto de la etapa 4)

Producto de la etapa 5)

Se suspendieron 53 mg (0,5 mmol) de terc-butóxido de potasio en 2 ml de DMF seco. Se añadieron a esto 50 mg (0,55 mmol) de clorhidrato de guanidina, y la suspensión se agitó a TA con exclusión de humedad durante 30 minutos. Después, se añadió 0,01 mmol del éster metílico de la etapa 4 disuelto en 1 ml de DMF, y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Las sales precipitadas se separaron por filtración, y el filtrado se purificó inmediatamente mediante HPLC preparativa (material de columna Supersphere RP18e de Merck, gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido fórmico como tampón). Los productos resultantes se caracterizaron mediante HPLC/EM analítica en un sistema 1100 de la serie Agilent. La detección de masas se llevó a cabo con ionización positiva.

20 Método A:

Columna: LiChroCart 55-2 de MERCK

Empaquetado: PuroSpher STAR RP18

Caudal: 0,75 ml/min

Temperatura: 40°C

25 Gradiente:

Disolvente A acetonitrilo/agua (90:10) +
0,5% de ácido fórmico

D

10

Empaquetado: 4 μ

Temperatura: 30°C

Disolvente A: água + 0,05% de ácido
trifluoroacético

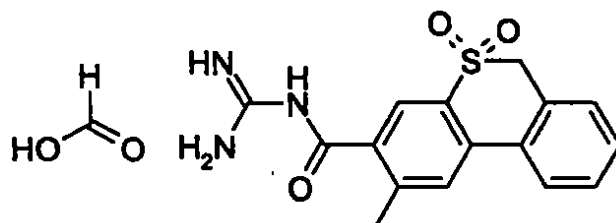
Disolvente B: acetonitrilo

15

Los compuestos del título de los ejemplos 1-11 se sintetizaron mediante el método general de síntesis de dihidrothiafenantrencarbonilguanidinas.

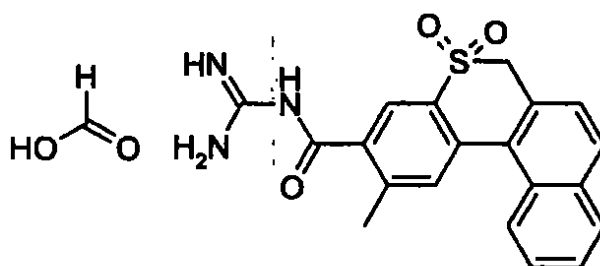
-25-

Ejemplo 1: Formiato de *N*-(6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



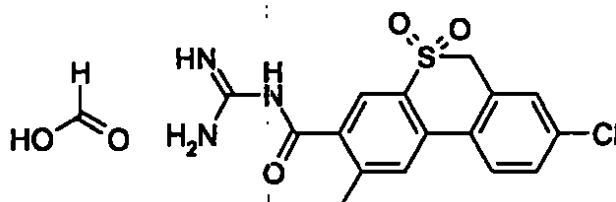
EM (EE): 330 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,384 min (220 nm, método A).

Ejemplo 2: Formiato de *N*-(2-metil-5,5-dioxo-5,6-dihidro-5-tiabenzoc[*c*]fenantren-3-carbonil)guanidinio



EM (EE): 380 (M+1)⁺ tiempo de retención: 1,793 min (220 nm, método B).

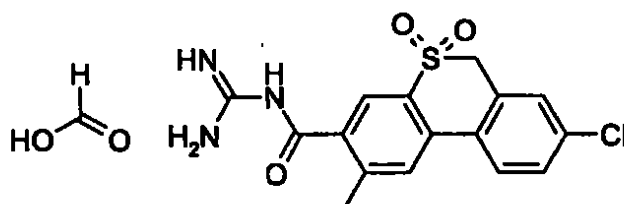
Ejemplo 3: Formiato de *N*-(3,6-dimetil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



EM (EE): 344 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,411 min (220 nm, método A).

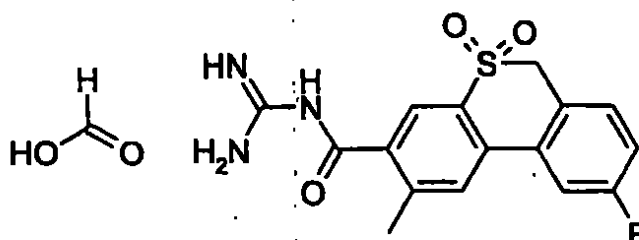
Ejemplo 4: Formiato de *N*-(2-cloro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio

-26-



EM (EE): 364 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,390 min (220 nm, método A).

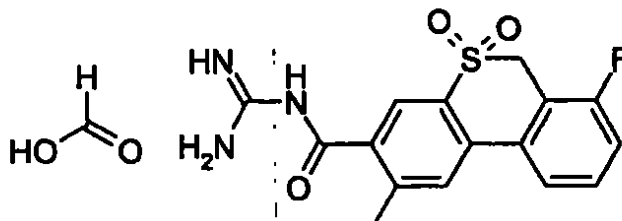
- 5 Ejemplo 5: Formiato de N-(3-fluoro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



EM (EE): 348 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,215 min (220 nm, método A).

10

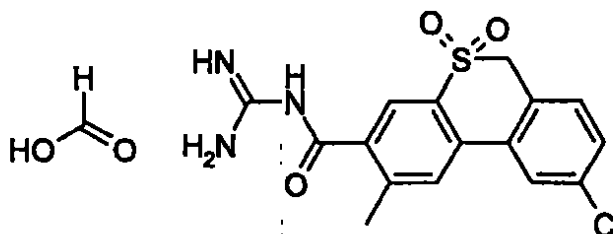
- Ejemplo 6: Formiato de N-(1-fluoro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



EM (EE): 348 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,218 min (220 nm, método A).

15

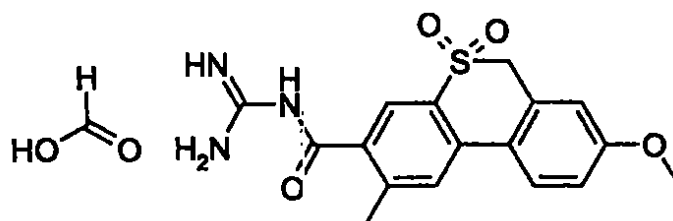
- Ejemplo 7: Formiato de N-(3-cloro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



-27-

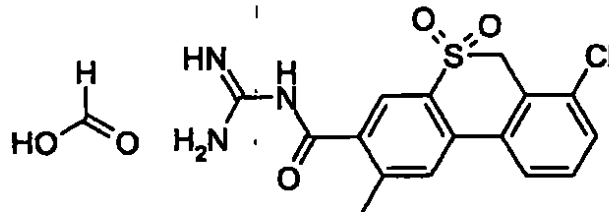
EM (EE): 364 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,394 min (220 nm, método A).

Ejemplo 8: Formiato de N-(2-metoxi-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



EM (EE): 380 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,271 min (220 nm, método A).

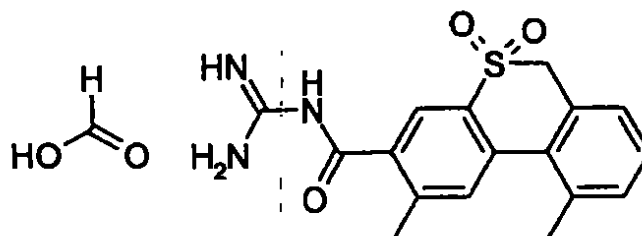
10 Ejemplo 9: Formiato de N-(1-cloro-6-metil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



EM (EE): 364 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,358 min (220 nm, método A)

15

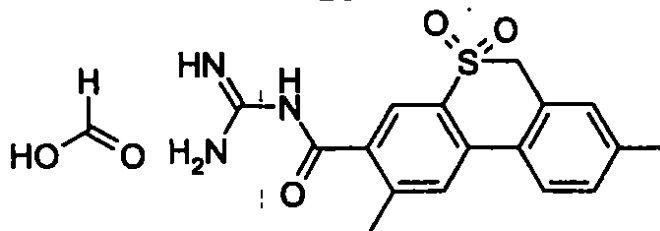
Ejemplo 10: Formiato de N-(4,6-dimetil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio



EM (EE): 344 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,302 min (220 nm, método A):

Ejemplo 11: Formiato de N-(2,6-dimetil-9,9-dioxo-9,10-dihidro-9-tiafenantren-7-carbonil)guanidinio

-28-



EM (EE): 344 (M+1)⁺ tiempo de retención: 2,671 min (220 nm, método A).

5 Método de inhibición de NHE de Jansen

La CI_{50} de inhibición de NHE-1 [nM] se determinó de la siguiente manera:

10 Ensayo FLIPR para determinar los inhibidores de NHE-1 mediante la medida de la recuperación del pH_i en líneas celulares transfectadas que expresan NHE-1 humana.

15 El ensayo se llevó a cabo en un FLIPR (lector de placas por formación de imagen fluorométrica) con placas de microensayo de 96 pocillos de paredes negras con bases transparentes. Las líneas celulares transfectadas que expresaban diversos subtipos de NHE (la línea celular original LAP-1 [obtenida del Prof. Pouysségur, Niza] no muestra actividad NHE endógena
20 como resultado de la mutagénesis y la posterior selección) se siembran el día anterior a una densidad de ~25.000 células/pocillo. [El medio de crecimiento para las células transfectadas (Iscove + 10% de suero fetal de ternero) contiene adicionalmente G418 como
25 antibiótico de selección para asegurar la presencia de las secuencias transfectadas].

30 El presente ensayo se inicia con la eliminación del medio de crecimiento y la adición de 100 μ l de tampón de carga por pocillo (BCECF-AM 5 μ M [éster acetoximetílico de 2',7'-bis(carboxietil)-5-(y 6)-carboxifluoresceína] en NH_4Cl 20 mM, cloruro de colina

115 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). Las células se incuban después a 37°C durante 20 minutos. Esta incubación conduce a la carga de las células con el colorante fluorescente cuya intensidad de fluorescencia depende del pH_i , y con NH_4Cl que hace a las células ligeramente alcalinas. [El precursor de colorante no fluorescente BCECF-AM es, como éster, permeable por la membrana. El presente colorante BCEF no es permeable por la membrana, sino que se libera en el interior de las células por las esterasas].

Después de esta incubación durante 20 minutos, el tampón de carga que contiene NH_4Cl y BCECF-AM libre se elimina mediante lavado tres veces en un lavador de células (Tecan Columbus) con 400 μl de tampón de lavado en cada caso (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, $MgCl_2$ 1,25 mM, $CaCl_2$ 1,25 mM, K_2HPO_4 0,97 mM, KH_2PO_4 0,23 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). El volumen residual restante en los pocillos es de 90 μl (50-125 μl posibles). Esta etapa de lavado elimina el BCECF-AM libre y da como resultado, como consecuencia de la eliminación de los iones NH_4^+ externos, la acidificación intracelular ($\sim pH_i$ 6,3-6,4).

Puesto que el equilibrio del NH_4^+ intracelular con NH_3 y H^+ está perturbado por la eliminación del NH_4^+ intracelular y por el paso instantáneo posterior de NH_3 a través de la membrana celular, el proceso de lavado da como resultado que permanece H^+ dentro de las células, que es la causa de la acidificación intracelular. Esto puede conducir eventualmente a la muerte celular si persiste suficiente tiempo.

Resulta importante en este punto que el tampón de lavado esté exento de sodio (<1 mM), porque los iones sodio extracelulares conducirían a una recuperación

-30-

instantánea del pH_i a través de la actividad de las isoformas de NHE clonadas.

Resulta igualmente importante para todos los tampones utilizados (tampón de carga, tampón de lavado, 5 tampón de recuperación) que no contengan iones HCO_3^- , porque la presencia de bicarbonato conduciría a la activación de sistemas regulatorios del pH_i dependientes del bicarbonato interferentes presentes en la línea celular original LAP-1.

10 Las placas de microensayo con las células acidificadas se transfieren después (hasta 20 minutos después de la acidificación) al FLIPR. En el FLIPR, el colorante fluorescente intracelular se excita con luz de una longitud de onda de 488 nm generada por un láser 15 de argón, y los parámetros medidos (potencia del láser, tiempo de iluminación y apertura de la cámara CCD incorporada al FLIPR) se eligen de modo que la señal media de fluorescencia por pocillo está entre 30.000 y 35.000 unidades fluorescentes relativas.

20 La presente medida en el FLIPR se inicia tomando una fotografía con la cámara CCD cada dos segundos, controlado por el software. Después de 10 segundos, se inicia la recuperación del pH intracelular añadiendo 90 μl de tampón de recuperación (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 25 mM, MgCl_2 1,25 mM, CaCl_2 1,25 mM, K_2HPO_4 0,97 mM, KH_2PO_4 0,23 mM, HEPES 10 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con NaOH]) mediante el pipeteador de 96 pocillos incorporado al FLIPR.

Los pocillos de control positivo (100% de 30 actividad NHE) son aquellos a los que se añade tampón de recuperación puro, mientras que los controles negativos (0% de actividad NHE) reciben tampón de lavado. Se añade tampón de recuperación con el doble de concentración de sustancia de ensayo a todos los demás

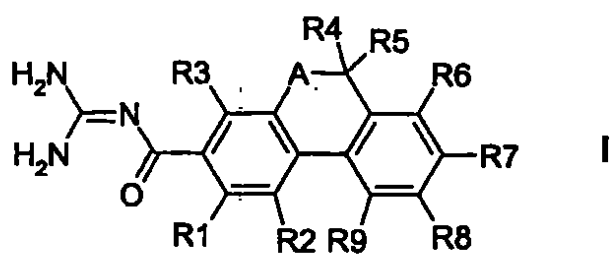
pocillos. La medida en el FLIPR termina después de 60 medidas (dos minutos).

Los datos brutos se exportan al programa Activity Base. Este programa calcula en primer lugar las actividades de NHE para cada concentración de sustancia ensayada y, a partir de ellas, los valores de CI₅₀ para las sustancias. Puesto que la progresión de la recuperación del pH_i no es lineal a lo largo del experimento, sino que cae al final debido a la reducción de la actividad NHE a valores altos de pH_i, resulta importante seleccionar para la evaluación de la medida la parte en la que el aumento de fluorescencia de los controles positivos es lineal.

Ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de NHE-1 [nM]
1	15,6
2	24,2
3	8,6
4	10,8
5	15,6
6	16,5
7	11,7
8	10,2
9	13,9
10	67,7
11	19,5

REIVINDICACIONES

1. Una dihidrotiafenantrencarbonilguanidina de
5 fórmula I



en la que los significados son:

R(1) y R(3)

10 independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de
1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alcoxi de 1, 2, 3,
ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CN,
NR(10)R(11), -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃ o -(SO_m)_p-(CH₂)_n-
(CF₂)_x-CF₃;

R(10) y R(11)

15 independientemente entre sí hidrógeno,
alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o
-(CH₂)_n-(CF₂)_x-CF₃;

m cero, 1 ó 2;

m cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

20 x y p

independientemente entre sí cero ó 1;

R(2) hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, alquilo de 1, 2, 3 ó
4 átomos de carbono, metoxi, cicloalquilo de 3, 4,
5, 6, 7 u 8 átomos de carbono,

25 R(4) y R(5)

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de
1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R(6), R(7), R(8) y R(9).

-33-

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; alcoxi de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, CN, NR(12)R(13), $-O_q-(CH_2)_r-(CF_2)_s-CF_3$ o $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-(CF_2)_v-CF_3$;

5

R(12) y R(13)

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

w cero, 1 ó 2;

10

r y u

cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

q, s, t y v

independientemente entre sí cero ó 1;

o

15 R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)

junto con el anillo de fenilo que los lleva un sistema naftaleno;

A -S-, -SO- o -SO₂-

y las sales farmacéuticamente adecuadas de las mismas.

20

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que los significados son:

R(1) y R(3)

independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, CN, NR(10)R(11), $-O_p-(CH_2)_n-CF_3$ p $-(SO_m)_p-(CH_2)_nCF_3$;

25

R(10) y R(11)

independientemente entre sí hidrógeno metilo, etilo o $-CH_2-CF_3$;

30

m cero, 1 ó 2;

n cero, 1, 2 ó 3;

p independientemente entre sí cero o 1;

-34-

- R(2) hidrógeno, F, Cl, CN, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, metoxi, cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono;
- R(4) y R(5)
- 5 independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo;
- R(6), R(7), R(8) y R(9)
- 10 independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; metoxi, etoxi, F, Cl, CN, NR(12)R(13), $-O_q-(CH_2)_r-CF_3$ o $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-CF_3$;
- R(12) y R(13)
- independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo;
- 15 w cero, 1 ó 2;
- r y u
- cero, 1, 2 ó 3;
- q y t
- independientemente entre sí cero o 1;
- 20 o
- R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)
- junto con el anillo de fenilo que los lleva un sistema naftaleno;
- A -S-, -SO- o -SO₂-
- 25 y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

3. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que los significados son:

- R(1)
- 30 hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, F, Cl, NR(10)R(11), $-O_p-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-CF_3$;
- R(10) y R(11)

-35-

independientemente entre sí hidrógeno, etilo,
etilo o $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$;

m cero, 1 ó 2;

n, p independientemente entre sí cero o 1;

5 R(2) hidrógeno, F, Cl, metilo, cicloalquilo de 3, 4, 5
 ó 6 átomos de carbono,

R(3), R(4) y R(5)

hidrógeno

R(6), R(7), R(8) y R(9)

10 independientemente entre sí hidrógeno, metilo;
 metoxi, etoxi, F, Cl, NR(12)R(13), $-\text{O}_q-(\text{CH}_2)_r-\text{CF}_3$ o
 $-(\text{SO}_w)_t-(\text{CH}_2)_u-\text{CF}_3$;

R(12) y R(13)

independientemente entre sí hidrógeno, metilo

15 o etilo;

w cero, 1 ó 2;

q, r, t y u

independientemente entre sí cero o 1;

o

20 R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)

junto con el anillo de fenilo que les lleva un
sistema naftaleno

A -S-, -SO-, -SO₂-

y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

25

4. Un compuesto de fórmula I según las
reivindicaciones 1 a 3, en el que los significados son:

R(1)

hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, Cl, NR(10)R(11),

30 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ o $-(\text{SO}_m)_p-(\text{CH}_2)_n-\text{CF}_3$;

R(10) y R(11)

independientemente entre sí, hidrógeno,
metilo, etilo o $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$;

m cero, 1 ó 2;
 p cero ó 1;
 R(2) hidrógeno, F, Cl o metilo;
 R(3), R(4) y R(5)
 5 hidrógeno
 R(6), R(7), R(8) y R(9)
 independientemente entre sí hidrógeno, metilo;
 metoxi, etoxi, F, Cl, -O-CH₂CF₃ o -(SO_w)_t-(CH₂)_u-
 CF₃;
 10 w cero, 1 ó 2;
 t y u
 independientemente entre sí cero o 1;
 o
 R(6) y R(7) o R(7) y R(8) o R(8) y R(9)
 15 junto con el anillo de fenilo que les lleva un
 sistema naftaleno;
 A -SO₂-
 y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

20. 5. El uso de un compuesto de fórmula I según la
 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
 tratamiento o la profilaxis de trastornos causados por
 estados isquémicos.

25 6. Un método para el tratamiento y la profilaxis
 de trastornos causados por estados isquémicos, que
 comprende una cantidad eficaz de un compuesto I según
 la reivindicación 1, que se mezcla con aditivos
 convencionales y se administra en una forma de
 30 dosificación adecuada.

7. El uso de un compuesto I según la
 reivindicación 1 para producir un medicamento para el

-37-

tratamiento o la profilaxis del infarto de miocardio y de arritmias.

8. El uso de un compuesto I según la
5 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento o la profilaxis de la angina de pecho.

9. El uso de un compuesto I según la
10 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del
corazón.

10. El uso de un compuesto I según la
15 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del
sistema nervioso central y de la apoplejía.

11. El uso de un compuesto I según la
20 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos de
órganos y miembros periféricos.

12. El uso de un compuesto I según la
25 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento de estados de shock.

13. El uso de un compuesto I según la
reivindicación 1 para producir un medicamento para uso
durante operaciones quirúrgicas y transplantes de
30 órganos.

14. El uso de un compuesto I según la
reivindicación 1 para producir un medicamento para la

conservación y almacenamiento de transplantes para procedimientos quirúrgicos.

15. El uso de un compuesto I según la
5 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento de trastornos en los que la proliferación
celular representa una causa primaria o secundaria.

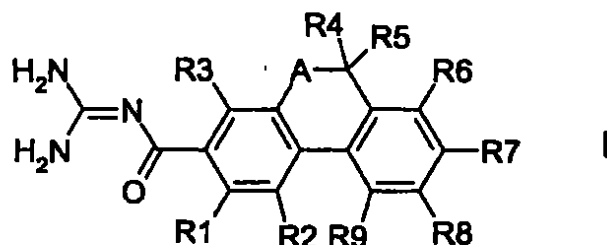
16. El uso de un compuesto I según la
10 reivindicación 1 para producir un medicamento para el
tratamiento o la profilaxis de trastornos del
metabolismo lipídico.

17. Un medicamento que comprende una cantidad
15 eficaz de un compuesto I según una o más de las
reivindicaciones 1 a 4.

-39-
Resumen

DIHIDROTIAFENANTRENCARBONILGUANIDINAS, PROCESO PARA SU
PREPARACIÓN, SU USO COMO MEDICAMENTO O AUXILIAR DE
5 DIAGNÓSTICO Y MEDICAMENTO QUE LAS COMPRENDE

La invención se refiere a
dihidrotiafenantrencarbonilguanidinas de fórmula I



- 10 en la que R1 a R9 tienen los significados indicados en
las reivindicaciones, que son adecuadas como
medicamentos antiarrítmicos con un componente
cardioprotector para la profilaxis del infarto y el
tratamiento del infarto, y para el tratamiento de la
15 angina de pecho. Inhiben también de manera preventiva
los procesos patofisiológicos implicados en el
desarrollo de una lesión inducida por la isquemia,
especialmente en la iniciación de arritmias cardíacas
inducidas por la isquemia.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 03 / 006 53

Internationales Aktenzeichen

(23.01.2003)

23 JAN 2003

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

DEAV2002/0007

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Dihydro-thia-phenanthren-carbonyl-guanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

Feld Nr. II ANMELDER☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. Des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KLEEMANN, Heinz-Werner
Mainstraße 29
65474 Bischofsheim
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder

☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für
folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt

Telefonnr.:
(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*
 BELOW, Peter
 Völklinger Weg 62
 60529 Frankfurt
 Deutschland

Diese Person ist:
☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:
☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen: wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Regionales Patent

- ☒ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ **EA** **Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** **Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist **SI** ⁴⁴
- ☒ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, EQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | | | | |
|---|-----------------------------------|--|--|--|-------------------------------------|
| ☒ AE | Vereinigte Arabische Emirate..... | ☒ GM | Gambia..... | ☒ NZ | Neuseeland..... |
| ☒ AG | Antigua und Barbuda..... | ☒ HR | Kroatien..... | ☒ OM | Oman..... |
| ☒ AL | Albanien..... | ☒ HU | Ungarn..... | ☒ PH | Philippinen..... |
| ☒ AM | Armenien..... | ☒ ID | Indonesien..... | ☒ PL | Polen..... |
| ☒ AT | Österreich..... | ☒ IL | Israel..... | ☒ PT | Portugal..... |
| ☒ AU | Australien..... | ☒ IN | Indien..... | ☒ RO | Rumänien..... |
| ☒ AZ | Aserbaidschan..... | ☒ IS | Island..... | ☒ RU | Russische Föderation..... |
| ☒ BA | Bosnien-Herzegowina..... | ☒ JP | Japan..... | | |
| ☒ BB | Barbados..... | ☒ KE | Kenia..... | ☒ SD | Sudan..... |
| ☒ BG | Bulgarien..... | ☒ KG | Kirgistan..... | ☒ SE | Schweden..... |
| ☒ BR | Brasilien..... | ☒ KP | Demokratische Volksrepublik Korea..... | ☒ SG | Singapur..... |
| ☒ BY | Belarus..... | | | ☒ SI | Slowenien..... |
| ☒ BZ | Belize..... | ☒ KR | Republik Korea..... | ☒ SK | Slowakei..... |
| ☒ CA | Kanada..... | ☒ KZ | Kasachstan..... | ☒ SL | Sierra Leone..... |
| ☒ CH und LI | Schweiz und Liechtenstein..... | ☒ LC | Saint Lucia..... | ☒ TJ | Tadschikistan..... |
| ☒ CN | China..... | ☒ LK | Sri Lanka..... | ☒ TM | Turkmenistan..... |
| ☒ CO | Kolumbien..... | ☒ LR | Liberia..... | ☒ TN | Tunesien..... |
| ☒ CR | Costa Rica..... | ☒ LS | Lesotho..... | ☒ TR | Türkei..... |
| ☒ CU | Kuba..... | ☒ LT | Litauen..... | ☒ TT | Trinidad und Tobago..... |
| ☒ CZ | Tschechische Republic..... | ☒ LU | Luxemburg..... | | |
| ☒ DE | Deutschland..... | ☒ LV | Latvia..... | ☒ TZ | Vereinigte Republik Tansania..... |
| ☒ DK | Dänemark..... | ☒ MA | Marokko..... | ☒ UA | Ukraine..... |
| ☒ DM | Dominica..... | ☒ MD | Republik Moldau..... | ☒ UG | Uganda..... |
| ☒ DZ | Algerien..... | | | ☐ US | Vereinigte Staaten von Amerika..... |
| ☒ EC | Ecuador..... | ☒ MG | Madagaskar..... | | |
| ☒ EE | Estland..... | ☒ MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien..... | ☒ UZ | Usbekistan..... |
| ☒ ES | Spanien..... | | | ☒ VN | Vietnam..... |
| ☒ FI | Finland..... | ☒ MN | Mongolei..... | ☒ YU | Jugoslawien..... |
| ☒ GB | Vereinigtes Königreich..... | ☒ MW | Malawi..... | ☒ ZA | Südafrika..... |
| ☒ GD | Grenada..... | ☒ MX | Mexiko..... | ☒ ZM | Sambia..... |
| ☒ GE | Georgien..... | ☒ MZ | Mosambik..... | ☒ ZW | Simbabwe..... |
| ☒ GH | Ghana..... | ☒ NO | Norwegen..... | | |

☒	VC Saint Vincent and the Grenadines	☐		☐	
☒	SC Seychelles.....	☐		☐	

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

Feld Nr. VI PRIORITY CLAIM

Die Priority of the following prior application(s) is hereby claimed:

Filing date of the prior application (Day/Month/Year)	Serial number of the prior application	Is the prior application a:		
		national application: Country	regional application: regional office	international application: Applicant
Item(1) 7. Februar 2002 (07.02.2002)	10204989.0	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Further priority claims are indicated in the additional field.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ all
pages☐ Line (1)☐ Line (2)☐ Line (3)☐ Line (4)☐ Line (5)☐ Further, see
additional field

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONAL RESEARCH AUTHORITY

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

	Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priority einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	:

Form PCT/RO/101 (Blatt 3) (Juli 2002)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

- (a) Die folgende Anzahl an Blättern papier:
- Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 5
- Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 28
- Ansprüche: : 6
- Zusammenfassung: : 1
- Zeichnungen: : .
- Teilanzahl: : 40
- Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird) : .
- Gesamtanzahl: : 40
- (b) Sequenzprotokoll der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht
- (i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801 (a)(i))
- (ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801 (a)(ii))
- Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung : .
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : .
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : .
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden) : .
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : .
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet : .
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache : .
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : .
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))
- (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : .
- (ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : .
- (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : .
10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): : .

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr) :

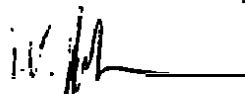
Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa 

i.V. 

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Bankmann

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

23 JAN 2003

(23. 01. 03)

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:

☐ nicht eingegangen:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0007	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/00653	International filing date (day/month/year) 23 January 2003 (23.01.03)	Priority date (day/month/year) 07 February 2002 (07.02.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 335/10		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 August 2003 (23.08.03)	Date of completion of this report 10 September 2003 (10.09.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente

DEAV2002/0007

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/EP03/00653

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 23 Enero 2003 (23.01.03)

Fecha de prioridad /día/mes/año) 07 Febrero 2002 (07.02.02)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07D 335/10

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|------|---|--|
| I | X | Base de la opinión |
| II | | Prioridad |
| III | | No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial |
| IV | | Falta de unidad de invención |
| V | X | Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración |
| VI | | Algunos documentos citados |
| VII | | Algunos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | | Algunas observaciones sobre la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la solicitud 23 Agosto 2003 (23.08.03)

Fecha de completado este reporte 10 Septiembre 2003 (10.09.2003)

Nombre y dirección del IPEA/EP

Facsimil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00653

I. Base del reporte

La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente.

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial

La pregunta de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra una altura inventiva, o es industrialmente aplicable no ha sido sujeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones lo cual no se ha buscado (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66 1(e) PCT, ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, la altura inventiva o la aplicabilidad industrial

En la extensión en que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (ver ítem III arriba) se puntualiza lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como en las reivindicaciones, que ha sido sujeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, parecen ser novedosas, involucrar una altura inventiva y ser industrialmente aplicable.

Forma PCT/409PE2 (EPO-Marzo 2002) P20761

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 881 65926 Frankfurt Germany
	Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- u. Lizenzabteilung K 881 Vorg.

Date of mailing (day/month/year) 03 April 2003 (03.04.03)		
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0007		Ing.: 22 APR. 2003 IMPORTANT NOTIFICATION ☐ WW
International application No. PCT/EP03/00653	International filing date (day/month/year) 23 January 2003 (23.01.03)	☒ ~~WW~~ SVD wie Vorg. / angegeben.
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 February 2002 (07.02.02)	
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 Febr 2002 (07.02.02)	10204989.0	DE	28 Febr 2003 (28.02.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Maria KIRCHN Telephone No. (41-22) 338 8056
--	--

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesion de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

() ()
(/) ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

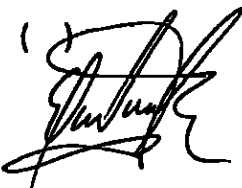
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud
- Representacion grafica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion 04076743 00000000

Folios 02

Fecha (AMD) 2004-08-06 16 43 40

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha

2020
Bogotá, D.C.,

D ctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N° 66434

ASUNTO:	Radicación N°	04-79743
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/00653
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 4.9.04

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia