

K.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-56920

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "Imidazolidinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o medio de diagnóstico, así como medicamento que los comprenden".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61K 31/4168

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

22. BOGOTA, D.C., 17 de junio de 2004

SS

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: Bruningstrasse 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:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 2878023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HEINELT Uwe

Dirección Mosbacher Strasse 54,

Nacionalidad o Domicilio: 65187 Wiesbaden, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/13921

Fecha Diciembre 9 de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/053434 A1

Fecha Julio 3 de 2003

⑤

Título (54) "IMIDAZOLIDINAS SUSTITUIDAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION,
SU USO COMO MEDICAMENTO O MEDIO DE DIAGNOSTICO, ASI COMO MEDICA-
MENTO QUE LAS COMPRENDEN".

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4168

PRIORIDAD:

SI



NO



(33) Pais de Origen

Alemania

(32) Fecha

Diciembre 21, 2001

(31) Numero de Solicitud

101 63 239.8

⑨

Comprobante de pago No. 04 - 47,255

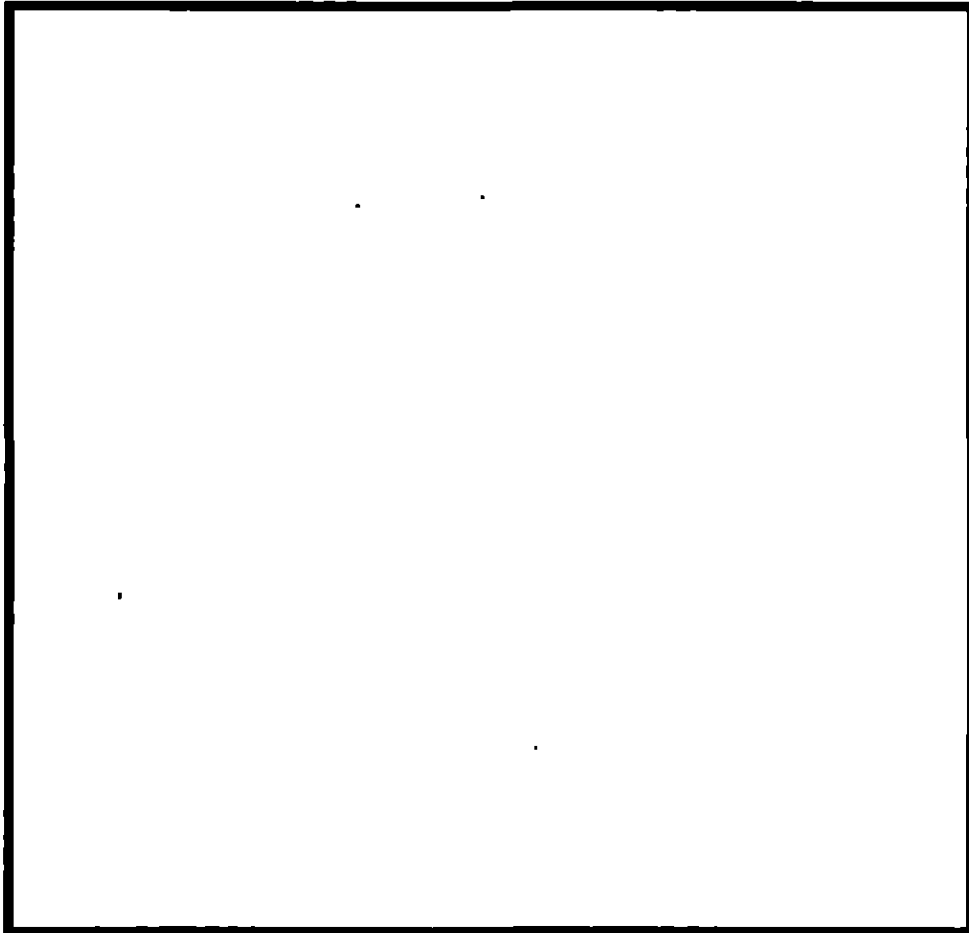
Fecha Junio 11 de 2004

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

ANEXOS

- ☒ 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 **Búsqueda del Examen Preliminar Internacional.**

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: *Gustavo Hollmann Restrepo*

C.C. 2.878.023

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>
LANG, Hans-Jochen	Rüdesheimer Strasse 7,	65719 Hofheim, Alemania
HOFMEISTER, Armin	Pfäugasse 16,	55276 Oppenheim, Alemania
WIRTH, Klaus	Robert-SchumannRing 104,	65830 Kriftel, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Forma PCT/IB/304 correspondientes a la notificación y transmisión del documento de prioridad.

Forma PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP02/13921.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,255
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04056920 00000000
Fecha (HUB): 2004-06-17 17:00:26
Folios: 59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE		TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN	A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4942716	11/06/2004	4,706,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.
	TOTAL	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 5583

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS 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 office 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(nombres) 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 comparecer 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 esencias, así como sus traspaños, 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, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dadas el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado, tomar todas las medidas que creyeren conducentes para la defensa de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro que el/los apoderado(s) es (son) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de recibir o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar, substituciones, 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 -

COMPANIES

© Aventis Pharma Deutschland GmbH

Fed. Rep. of Germany

Frankfurt am Main

On this day of

SOCIETÀ

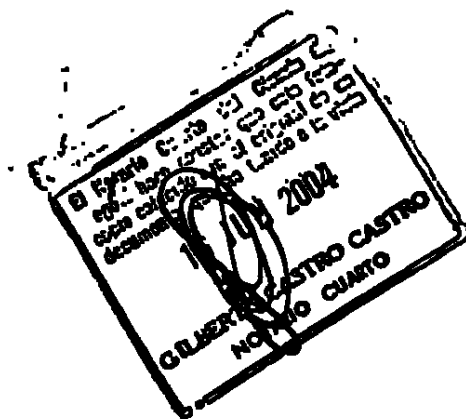
49

conforme a las leyes de

Plumada ex.

E **de**

40 10



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 Zeichnungsbe-
rechtigten 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 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

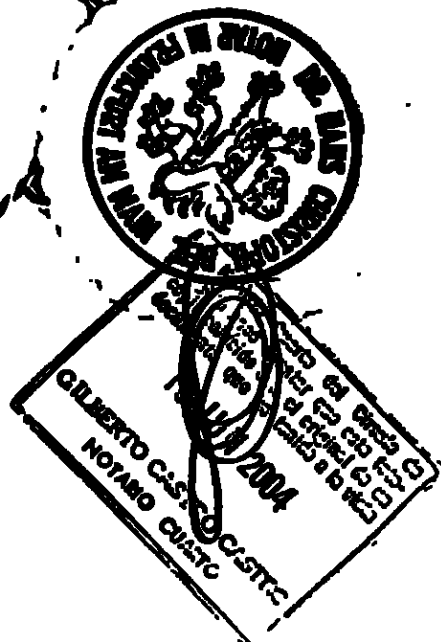
Gebühr §§ 141,32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

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


N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars J. Hans Christoph Reil
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

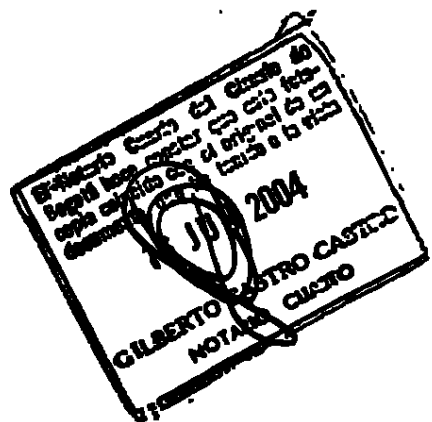
Frankfurt am Main, den 27. 12. 03

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

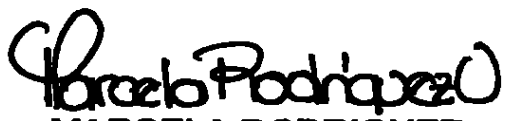
CERTIFICA

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.

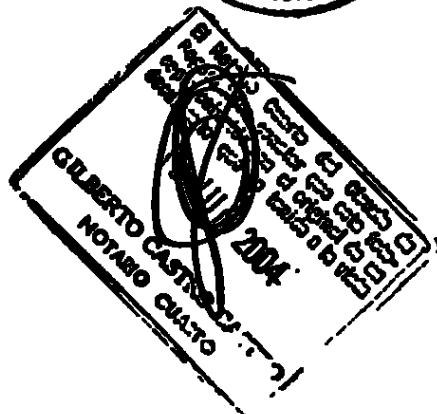
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Rangel
187351
POA 23 Jan

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESARROLLADO
CON LOS DATOS SIGUIENTES INDICADOS

El presente documento es el original
que se encuentra en el archivo de la
Comisión de la Verdad y la Reconciliación
del 2004
GUILLERMO CASTRO CASTRO
MINISTRO CUARTO

NO SE COPIA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008. MAR 21 A las 20

Morales

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA D.C.

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 aparecen 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,

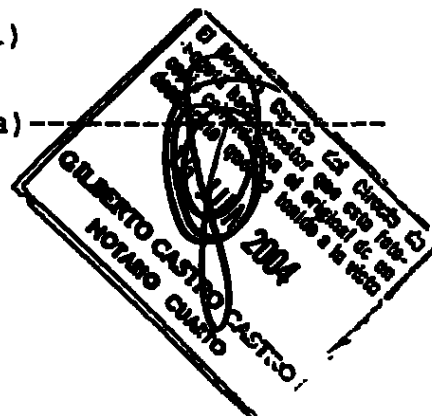
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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
Res. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 *W. A. P. 1948*

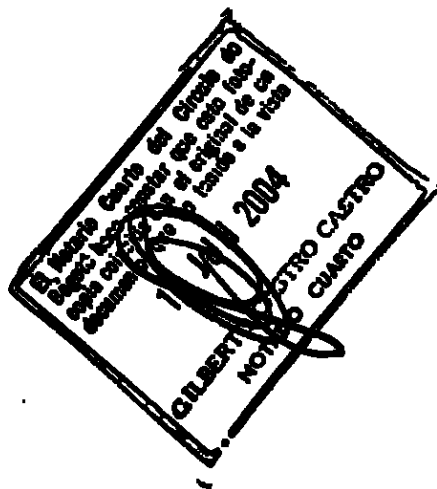
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

W. A. P. 1948

W. A. P. 1948

GUILLERMO APARCELA
BOGOTÁ D.C. 2000
LAS FALCIGUAS INDICADAS



(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
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053434 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4168,
31/4184, A61P 11/00, 25/00, 33/14, 43/00, C07D 233/50,
235/02, 235/30

Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). HOFMEISTER, Armin;
Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE). WIRTH, Klaus;
Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Kriefel (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13921

(81) Bestimmungstaaten (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, GH,
GI, GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, 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.

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Dezember 2002 (09.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 63 239.8 21. Dezember 2001 (21.12.2001) DE

(84) Bestimmungstaaten (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, 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).

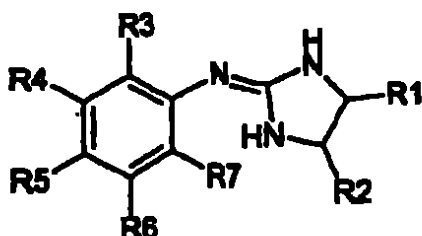
(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187
Wiesbaden (DE). LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLIDINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, USE THEREOF AS A DRUG
OR FOR DIAGNOSIS, AND DRUG CONTAINING SUBSTITUTED IMIDAZOLIDINES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE IMIDAZOLIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG
ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM SOWIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT



(57) Abstract: The invention relates to new imidazolidine-type compounds of formula (I) in which R1 to R7 have the meanings disclosed in the claims. Said compounds represent potent inhibitors of sodium/hydrogen exchanger (NHE), particularly NHE. These novel compounds are used to produce a drug for the therapy or prophylaxis of the central nervous system, lipometabolism, infestations by ectoparasites, dysfunctions of the gall and for improving respiratory drive. The inventive compounds are therefore used for the therapy of respiratory conditions in the following clinical states and diseases: malfunctioning central

respiratory drive (e.g. sleep apnoea, sudden infant death, postoperative hypoxia), muscle-related breathing disturbances, breathing disturbances following long-term respiration, breathing disturbances when adapting to high mountain areas, obstructive sleep apnoea and a mixed type of sleep apnoea, acute and chronic lung diseases with hypoxia and hypercapnia. Said compounds also increase the muscle tone in the upper respiratory tract so as to suppress snoring.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Verbindungen vom Typ der Imidazolidine der Formel I, (I) worin R1 bis R7 die in den Ansprüchen wiedergegebenen Bedeutungen haben. Sie darstellen potente Inhibitoren des Natrium-/Wasserstoff-Austauschers (NHE), insbesondere des NHE. Sie dienen zum Herstellen eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des zentralen Nervensystems, des Fettstoffwechsels, des Befalls durch Ektoparasiten, von Störungen der Gallenfunktion sowie der Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atemzuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z.B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskell- bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenerkrankungen mit Hypoxie und Hyperkapnie. Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

WO 03/053434 A1

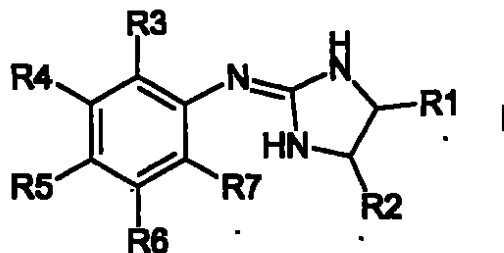


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Substituierte Imidazolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Medikament

Die Erfindung betrifft substituierte Imidazolidine der Formel I,



worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander CN, (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achthgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring, wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, I, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂, NH₂, (C₁-C₄)-Alkylamino oder (C₁-C₄)-Dialkylamino;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl,

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring,

wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃, CN, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂;

wobei die Methylgruppen unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 3 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der Formel I:

trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz, trans-(Octahydro-benzimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz, cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz.

Ganz außerordentlich besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der Formel I:

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid, trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz, cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid, trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid, (2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz.

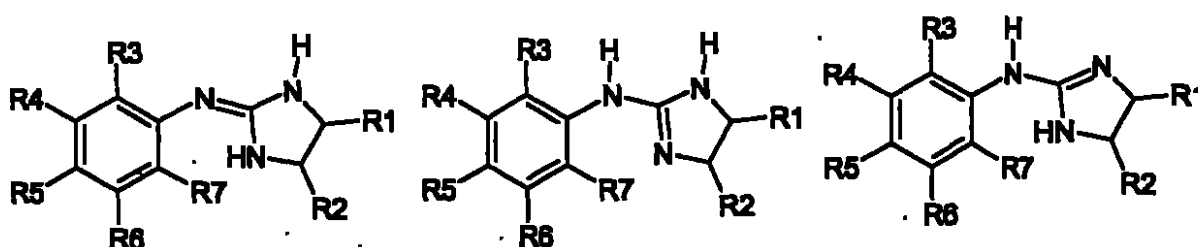
Als Säureadditionssalze kommen dabei Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate,

Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate und Pamoate. Diese Gruppe entspricht auch den physiologisch akzeptablen Anionen; aber auch Trifluoracetate.

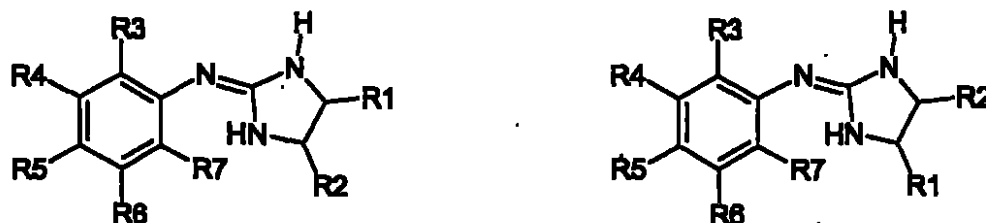
Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen.

Dabei ist vor allem an folgende Tautomere gedacht:

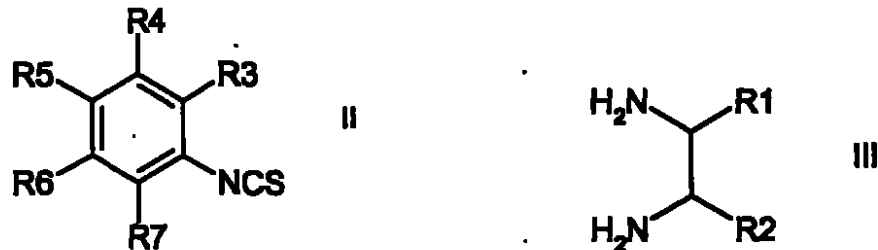


Sind R1 und R2 verschieden und verfügt die Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung über ausreichende konfigurative Stabilität, so kommen auch noch zwei Doppelbindungsisomere in Betracht:



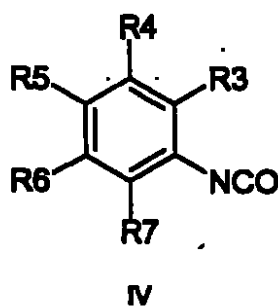
Die bezeichneten Kohlenstoffreste bzw. teilweise oder vollständig fluorierten oder substituierten Kohlenstoffreste können sowohl geradkettig als auch verzweigt vorliegen.

Beschrieben werden auch Methoden zur Herstellung der verwendeten Verbindungen. So lassen sich die durch Formel I beschriebenen Substanzen in dem Fachmann bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Isothiocyanaten II und den entsprechenden Diaminen III herstellen.



Das hierbei intermediär gebildete Thiohamstoff-Derivat wird mittels Methyljodid (Synthesis, 1974, 41 – 42) oder Carbodilimid (Synthesis, 1977, 864 - 865) zum entsprechenden Imidazolidin I cyclisiert. Die hierbei verwendeten Isothiocyanate II können, falls nicht käuflich erhältlich, in literaturbekannter Weise aus den entsprechenden Anilinen durch dem Fachmann bekannte Methoden, z. B. durch Behandeln mit Thiophosgen (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) oder Thiocarbonyldiimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104) hergestellt werden.

Neben den oben beschriebenen Isothiocyanaten II lassen sich auch die Isocyanate IV erfolgreich mit Aminen vom Typ der Formel III zu Verbindungen der Formel I umsetzen. Dabei wird das intermediär gebildete Hamstoffderivat mit Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Imidazolidinen der Formel I cyclisiert.



Bei der vorliegenden Erfindung konnte überraschend gezeigt werden, dass die beschriebenen Verbindungen potente Inhibitoren des Natrium-/ Wasserstoff-Austauschers (NHE) darstellen, insbesondere des NHE3.

Die bisherigen uns bekannten NHE3-Inhibitoren leiten sich von Verbindungen des Acylguanidin-Typs (EP-OS 825 178, HOE 96/F226), Nörbomylamin-Typs (DE 199 60 204.2-HMR 99 / L 073), 2-Guanidino-chinazolin-Typs (WO 01 79 186 A1 oder Benzamidin-Typs (WO 01 21582 A1, WO 01 72 742 A1) ab. Das ebenfalls als NHE3-Inhibitor beschriebene Squalamin (M. Donowitz et al. Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 – C144) wirkt nicht unmittelbar wie die Verbindungen nach Formel I, sondern erreicht seine maximale Wirkstärke erst nach einer Stunde.

Das den hier beschriebenen Verbindungen ähnliche Clonidin ist als schwacher NHE-Inhibitor bekannt. Allerdings ist seine Wirkung auf den NHE3 der Ratte mit einer IC₅₀ von 620 µM äußerst moderat. Stattdessen weist es eine gewisse Selektivität für den NHE2 auf, an dem es eine IC₅₀ von 42 µM besitzt (J. Orlowski et al J. Biol. Chem. 268, 25536). Es ist daher eher als NHE2-Inhibitor zu bezeichnen. Neben der schwachen NHE-Wirkung besitzt das Clonidin eine hohe Affinität zum adrenergen alpha2-Rezeptor und Imidazolin I1-Rezeptor, wodurch eine starke blutdrucksenkende Wirkung vermittelt wird (Ernsberger et al Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987). Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch gesteigerte NHE3-Aktivität und reduzierte I1- und alpha2-Aktivität aus.

Der NHE3 wird im Körper verschiedener Spezies bevorzugt in der Galle, dem Darm und in der Niere gefunden (Larry Fliegel et al, Biochem. Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), ließ sich aber auch im Gehirn nachweisen (E. Ma et al. Neuroscience 79: 591 - 603).

Aufgrund dieser unerwarteten Eigenschaft eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden. 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 erfindungsgemäß Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -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 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 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 erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Weiterhin induzieren die Verbindungen eine Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulärbedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

Eine Kombination eines NHE-Inhibitors mit einem Carboanhydrase-Hemmer (z. B. Acetazolamid), wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch bereits die Atmungstätigkeit steigert, erweist sich als vorteilhaft durch verstärkte Wirkung und verminderten Wirkstoffeinsatz.

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine milde abführende Wirkung besitzen und demzufolge vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können, wobei die Verhinderung der mit Verstopfungen im Darmbereich einhergehenden ischämischen Schäden besonders vorteilhaft ist.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, 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 -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, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten 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, beispielsweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren 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. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. 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 Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens; zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung; zur Herstellung eines Medikaments mit abführender Wirkung zur Prävention und Behandlung intestinaler Verstopfungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, endogene Schockzustände, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von

Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese und 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 Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten; 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.

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, Dispergiermittel, 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 verwendeten 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 0,1 mg/kg; bis höchstens 30 mg/kg, vorzugsweise 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/kg pro Tag notwendig werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

Liste der verwendeten Abkürzungen:

Rt	Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
MS	Mass Spectroscopy
CI ⁺	Chemical Ionization, positive mode
ES ⁺	Electrospray, positive mode

Allgemeines:

Die im Folgenden angegebenen Retentionszeiten (Rt) beziehen sich auf LCMS-Messungen mit den folgenden Parametern:

Methode A:

stationäre Phase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 4 min; 95% Acetonitril; 1,5 min → 5% Acetonitril; 1 min; 0,5 ml/min.

Methode B:

stationäre Phase: YMC J'sphereODS H80 2 x 33 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 2,3 min; 95% Acetonitril; 1 min → 5% Acetonitril; 0,1 min; 1 ml/min.

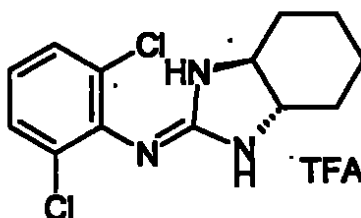
Die präparative HPLC wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

stationäre Phase: Merck Purospher RP18 (10µM) 250 x 25 mm

mobile Phase: 90% H₂O (0,05% TFA) → 90% Acetonitril; 40 min; 25 ml/min

Handelt es sich um enantiomerenreine Verbindungen, so ist die Konfiguration und/oder das Vorzeichen der optischen Drehung angegeben. Fehlen diese Angaben, so handelt es sich um Racemate oder optisch nicht aktive Verbindungen.

Beispiel 1: (S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz



2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (600 mg) und (1S,2S)-(+)-1,2-Diaminocyclohexan (336 mg) wurden in Toluol (30 ml) gelöst und 3h bei 70 °C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Ether versetzt. Anschließend wurde der entstandene Thioharnstoff abgesaugt. Es wurden 840 mg des gewünschten Produkts isoliert.

Ein Teil des so gewonnenen Thioharnstoffs (420 mg) wurde dann mit Toluol (15 ml) versetzt und kurz auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde N,N'-

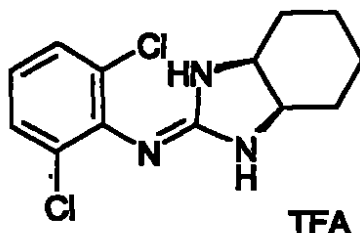
Dicyclohexylcarbodiimid (226 mg) gelöst in Toluol (5 ml) zugetropft und das Gemisch 5

h bei 70°C gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde dann über präparative HPLC gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und die wässrige Phase gefriergetrocknet. Es wurden 70 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 3,69 min, (A)

MS (ES⁺, M+H⁺): 284,2

Beispiel 2: cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzolimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz

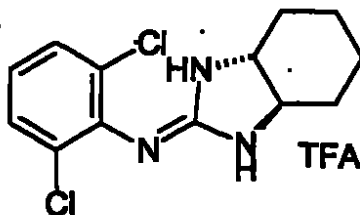


2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (600 mg) und cis-1,2-Diaminocyclohexan (336 mg) wurden, wie in Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Von den im ersten Schritt erhaltenen 900 mg Thiohamstoff wurden im nächsten 454 mg weiter umgesetzt. Es wurden 112 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 3,65 min, (A)

MS (Cl⁺, M+H⁺): 284,1

Beispiel 3: (R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzolimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz

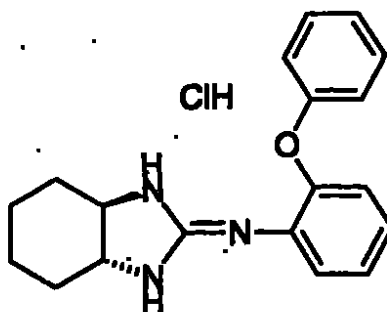


2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat (50 mg) und (R,R)-(-)-1,2-Diaminocyclohexan (28 mg) wurden in Toluol (1,5 ml) vorgelegt und 15 min auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodlimid (76 mg) zugesetzt und weiter am Rückfluss gehalten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Toluol abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Da bei der ersten Reinigung nur verunreinigte Fraktionen erhalten wurden, wurde die Chromatographie mit einer anderen Säule (MN Nucleosil 100-5-C18 250 x 25 mm; Fluss 20 ml/min), aber ansonsten gleichen Bedingungen wiederholt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und die wässrige Phase gefriergetrocknet. Es wurden 10 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 3,70 min, (A)

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 284,0

Beispiel 4: trans-(Octahydro-benzolimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid



a) 2-Phenoxyphenylisothiocyanat

Zu einer Lösung aus 1,85 g (0,01 mol) 2-Phenoxyanilin in 50 ml THF gab man 1,96 g (0,011 mol) Thiocarbonyldimidazol, rührte 4 Stunden bei Raumtemperatur und erhielt die Verbindung nach Abdestillieren des Lösungsmittels als braunes amorphes Produkt.

b) N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-phenoxyphenyl)-thiohamstoff

Eine Lösung von 0,8 g trans-1,2-Diaminocyclohexan in 30 ml THF wurde mit einer Lösung aus 1,6 g 2-Phenoxyphenylisothiocyanat in 10 ml THF versetzt und etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und

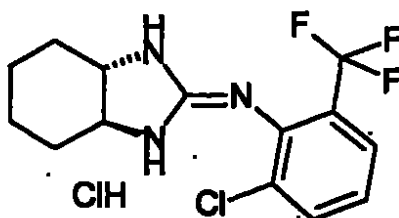
nachfolgender Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Ethylacetat, 5 Teilen n-Heptan, 5 Teilen Methylenchlorid, 5 Teilen Methanol und 1 Teil konzentrierter wässriger Ammoniak-Lösung erhielt man die gewünschte Verbindung als amorphes, öliges Produkt.

c) trans-(Octahydro-benzimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid

Eine Lösung von 1,03 g N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-phenoxyphenyl)-thiohamstoff in 30 ml Ethanol versetzte man mit 3,4 g Methyljodid und hielt die Reaktionsmischung 5 Stunden am Rückfluss. Nach dem Stehenlassen über Nacht destillierte man das Lösungsmittel ab und behandelte den Rückstand mit Wasser und stellte anschließend mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung alkalisch. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat und Verdampfen der organischen Extraktionsphase wurde der ölige Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Ethylacetat, 5 Teilen n-Heptan, 5 Teilen Methylenchlorid, 5 Teilen Methanol und 1 Teil konzentrierter wässriger Ammoniak-Lösung chromatografiert. Man erhielt ein öliges Produkt, das in Essigester gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl-Gas in Diethylether sauer gestellt wurde. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde in Wasser gelöst und einer Gefriertrocknung unterworfen. Man erhielt 0,49 g eines Feststoffs vom Schmp. 110°C.

MS (ES⁺, M+H⁺): 308,2

Beispiel 5: trans-(2-Chlor-6-trifluormethyl-phenyl)-(octahydro-benzimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid



a) N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-chlor-6-trifluormethylphenyl)-hamstoff

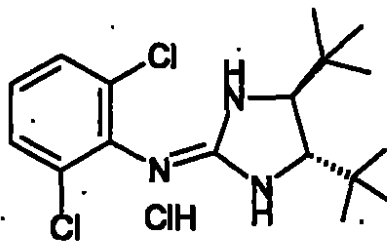
Eine Lösung von 1,6 g 2-Chlor-6-trifluormethylphenylisocyanat in 30 ml THF wurde mit einer Lösung aus 0,46 g trans-1,2-Diaminocyclohexan in 10 ml THF versetzt und etwa 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde das Lösungsmittel abdestilliert und 0,57 g der gewünschten Verbindung als halbfestes, gelbes Produkt erhalten.

b) trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzolimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid

0,57 g N-(trans-2-Aminocyclohexyl)-N'-(2-chlor-6-trifluormethylphenyl)-harnstoff wurden in 20 ml Phosphoroxidchlorid (POCl_3) für 4-5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Man destillierte das POCl_3 ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und stellte mit 2N NaOH auf pH 7 – 8. Man extrahierte sodann mit Ethylacetat, destillierte das organische Lösungsmittel ab und chromatografierte den Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig. Nach dem Abdestillieren des Elutionsmittels wurde der weiße feste Rückstand in wenig Ethylacetat gelöst und mit einer gesättigten Lösung von HCl-Gas in Diethylether sauer gestellt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Behandeln des Rückstands mit Diisopropylether erhielt man 0,4 g gewünschtes Produkt als Feststoff vom Schmp. 160 – 165 °C.

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 318,3

Beispiel 6: trans-(4,5-Di-tert-butyl-imidazolidin-2-ylidene)-(2,6-dichlorphenyl)-amin-Hydrochlorid



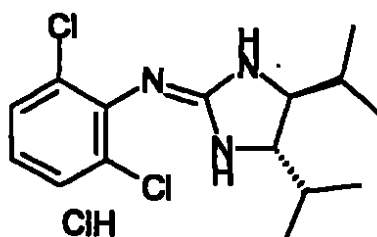
2,6-Dichlorphenyl-Isocyanat (150 mg) und trans-2,2,5,5-Tetramethyl-hexan-3,4-diamin (127 mg) – analog Synthesis 1999, 2, 228; in racemischer Form – wurden in

Toluol (1,5 ml) vorgelegt und 15 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (126 mg), gelöst in 2 ml Toluol, zugesetzt und weiter am Rückfluss gehalten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Toluol abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, die wässrige Phase mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen, 2 normale Salzsäure zugegeben und gefriergetrocknet. Es wurden 111 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 4,43 min, (A)

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 342,2

Beispiel 7: trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid



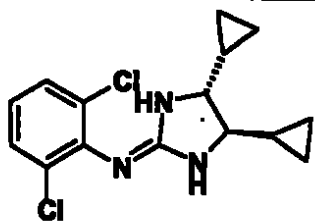
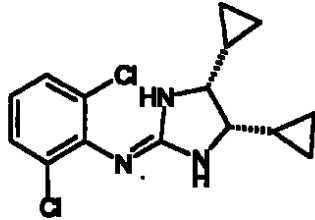
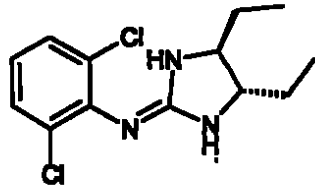
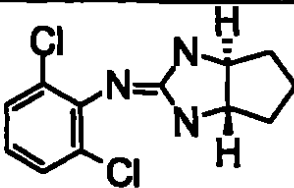
Trans-2,5-Dimethyl-hexan-3,4-diamin (226 mg) – analog Synthesis 1999, 2, 228; in racemischer Form – wurde in THF (2,5 ml) vorgelegt und 2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat portionsweise bei Raumtemperatur zugegeben (150, 80 und 40 mg-Portionen). Anschließend wurde N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (324 mg) zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch etwas N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die sauberen Fraktionen wurden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen, die wässrige Phase mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Essigester

extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen, 2 normale Salzsäure zugegeben und gefriergetrocknet. Es wurden 220 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

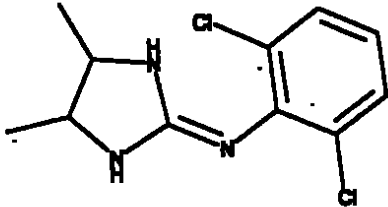
LCMS-Rt: 1,93 min, (B)

MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 314,1

Die in nachfolgender Tabelle beschriebenen Verbindungen wurden entsprechend dem jeweils angegebenen Beispiel synthetisiert:

Beispiel		Salz	Analog Beispiel	MS [$\text{M}+\text{H}^+$]	LCMS- Rt [min]
8		TFA	7	309,0 (ES^+)	1,84 (B)
9		HCl	7	309,1 (ES^+)	1,87 (B)
10		HCl	7	286,1 (ES^+)	1,75 (B)
11		TFA	7	270,1 (ES^+)	1,56 (B)

21.

12		HNO ₃			
----	---	------------------	--	--	--

Pharmakologische Daten:

Testbeschreibung:

In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH₄Cl-Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH₄Cl-Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 µl eines NH₄Cl-freien Puffers (s. u.) zu 25 µl Aliquots der in NH₄Cl-Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei NHE1 zwei Minuten, bei NHE2 fünf Minuten und bei NHE3 drei Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfindet. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na⁺-haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM Na₂HPO₄, 0,23 mM NaH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-

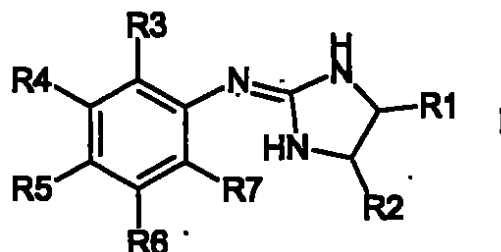
Wertes wurden die Zellen in einem Na^+ -freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM Glucose, mit 1 M KOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na^+ -haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

Ergebnisse:

Belspiel	IC ₅₀ [μM], (rNHE3)
5	19
7	1,1
12	~3

Patentansprüche

1. Imidazolidine der Formel



worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander CN, (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtgliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring,

wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, I, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂, NH₂, (C₁-C₄)-Aminyl oder (C₁-C₄)-Dialkylamino;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

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

R1 und R2

unabhängig voneinander (C₁-C₅)-Alkyl, (C₂-C₅)-Alkenyl, (C₂-C₅)-Alkynyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₄-C₆)-Cycloalkenyl,

wobei alle Kohlenstoffketten und -ringe unsubstituiert sind oder unabhängig voneinander substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen oder mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NHCH₃, N(CH₃)₂ und OCH₃;

oder

R1 und R2

zusammen mit den beiden Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen fünf- bis achtegliedrigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenstoffring, wobei aber keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen liegt, an die R1 und R2 gebunden sind und

wobei der Ring unsubstituiert ist oder durch 1 - 12 F-Atome oder bis zu zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃ und OCH₃ substituiert ist;

R3 F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, OPhenyl, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit bis zu zwei Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus CH₃, F, Cl, Br, OH und OCH₃;

und

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

R4 bis R6

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃, CN, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂;

wobei die Methylgruppen unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 3 F-Atomen;

R7 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy, CN, NO₂ oder NH₂;

wobei die Kohlenstoffketten oder -ringe unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1 - 11 F-Atomen;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salzen, sowie die Trifluoressigsäuresalze.

3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 und 2, welche sind:

trans-(2-Chlor-6-trifluoromethyl-phenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-Trifluoressigsäuresalz,

(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,
trans-(Octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-(2-phenoxy-phenyl)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren Ansprüchen 1 bis 3, welche sind:

(S,S)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,
(R,R)-(2,6-Dichlorphenyl)-(octahydro-benzoimidazol-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-diisopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz,
cis-(2,6-Dichlorphenyl)-(4,5-dicyclopropyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-diethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Hydrochlorid,
(2,6-Dichloro-phenyl)-(4,5-dimethyl-imidazolidin-2-yliden)-amin-Salpetersäuresalz,
trans-(2,6-Dichloro-phenyl)-(hexahydro-cyclopentaimidazol-2-yliden)-amin-
Trifluoressigsäuresalz.

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

6. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Atemstörungen, insbesondere Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.
7. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.
8. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens.
9. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.
10. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Gallenfunktion.
11. 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.
12. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.
13. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.
14. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zu Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.

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

16. 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.

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

18. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Befalls durch Ektoparasiten.

19. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4168 A61K31/4184 A61P11/00 A61P25/00 A61P33/14
A61P43/00 C07D233/50 C07D235/02 C07D235/30

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 A61K C07D

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, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TURNER J R ET AL: "Transepithelial resistance can be regulated by the intestinal brush-border Na(+)/H(+) exchanger NHE3." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY. UNITED STATES DEC 2000, vol. 279, no. 6, December 2000 (2000-12), pages C1918-C1924, XP002233332 ISSN: 0363-6143 page C1921; table 1	1-19
P,A	WO 02 46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 June 2002 (2002-06-13) the whole document	1-19

☐ 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 doubts 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
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2003

Date of mailing of the international search report

19/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13921

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0246169	A	13-06-2002	DE	10060292 A1	20-06-2002
			AU	1913502 A	18-06-2002
			WO	0246169 A1	13-06-2002
			US	2002132842 A1	19-09-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4168 A61K31/4184 A61P11/00 A61P25/00 A61P33/14
A61P43/00 C07D233/50 C07D235/02 C07D235/30

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

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, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	TURNER J R ET AL: "Transepithelial resistance can be regulated by the intestinal brush-border Na(+)/H(+) exchanger NHE3." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY. UNITED STATES DEC 2000, Bd. 279, Nr. 6, Dezember 2000 (2000-12), Seiten C1918-C1924, XP002233332 ISSN: 0363-6143 Seite C1921; Tabelle 1	1-19
P,A	WO 02 46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Juni 2002 (2002-06-13) das ganze Dokument	1-19



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 am 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

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

"Y" 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 naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. März 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

19/03/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Schmid, J-C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zu selben Patentfamilie gehören

Internationales Merkmal

PCT/EP 02/13921

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0246169	A	13-06-2002	DE	10060292 A1	20-06-2002
			AU	1913502 A	18-06-2002
			WO	0246169 A1	13-06-2002
			US	2002132842 A1	19-09-2002

**(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
3 Julio 2003 (3.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/053434 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/4168; 31/4184, A61P
11/00, 25/00. 33/14, 43/00, C07D
233/50, 235/02, 235/30

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/13921

(22) Fecha de Presentación Internacional: 9 Diciembre 2002 (09.12.2002)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:
101.63.239.8 21 Diciembre 2001 (21.12.2001) DE

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

(72) Inventores: HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE);
LANG, Hans-Jochen; Rüdeshheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE);
HOFMEISTER, Armin; Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE); WIRTH,
Klaus Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Kriftel (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)

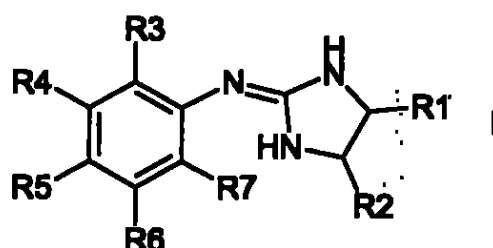
Publicada:

- 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.

Como se imprimió

(54) Título: IMIDAZOLIDINAS SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO UNA DROGA O PARA DIAGNOSIS, Y DROGA QUE CONTIENE IMIDAZOLIDINAS SUSTITUIDAS

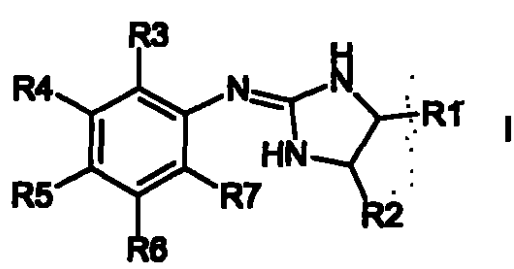


(57) Extracto: La invención se relaciona con nuevos compuestos del tipo de imidazolidina de la fórmula I, donde R1 a R7 tienen los significados divulgados en las reivindicaciones. Dichos compuestos representan potentes inhibidores de intercambiador de sodio/ hidrógeno (NHE), particularmente NHE. Estos novedosos compuestos se usan para producir una droga para la terapia o profilaxis del sistema nervioso central, lipometabolismo, infestaciones por ectoparásitos, disfunciones de células, y para mejorar la acción respiratoria. Los compuestos de la invención se usan consecuentemente para la terapia de condiciones respiratorias en los siguientes estados clínicos y enfermedades, mal funcionamiento de la acción respiratoria central (por ejemplo, apnea de sueño, muerte súbita en infantes, hipoxia post-operativa, disturbios de respiración relacionados con músculos, disturbios respiratorios, de respiración después de disturbios de respiración a largo plazo cuando se adapta en áreas de altas montañas, apneas obstructivas del sueño y un tipo mezclado de apnea del sueño, enfermedades del pulmón agudas y crónicas con hipoxia e hiperapnea. Dichos compuestos también incrementan el tono muscular en el tracto respiratorio superior en forma tal de suprimir el ronquido.

Imidazolidinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o medio de diagnóstico, así como medicamento que las comprenden

5

La invención se refiere a imidazolidinas sustituidas de la fórmula I,



en la cual

10 R1 y R2,

Independientemente uno de otro, son CN, alquilo (C₁-C₅), alquenilo (C₂-C₅), alquinilo (C₂-C₅), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquenilo (C₄-C₆),

15

en los que todas las cadenas de carbono y los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos, Independientemente uno de otro, con 1 - 11 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ y OCH₃;

o

18 R1 y R2,

20

junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbonado saturado o insaturado de cinco a ocho miembros, pero sin ningún doble enlace entre los dos átomos de carbono a los cuales R1 y R2 están unidos,

y

25

en los que el anillo está sin sustituir o está sustituido con 1 - 12 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃ y OCH₃;

R3

es F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcohol (C₁-C₄), O-fenilo, CN, NO₂ o NH₂;

30

en los que el fenilo está sin sustituir o está sustituido con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃, F, Cl, Br, I, OH y

- 2 -

OCH₃;

y

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

5 R4 a R6,

Independientemente uno de otro, son H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcoxi (C₁-C₄), CN, NO₂, NH₂, alquilamino (C₁-C₄) o dialquilamino (C₁-C₄);

10

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

R7 es H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcoxi (C₁-C₄), CN, NO₂ o NH₂;

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

15 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, así como las sales del ácido trifluoroacético.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en la cual significan:

R1 y R2,

20 Independientemente uno de otro, alquilo (C₁-C₅), alquenilo (C₂-C₅), alquinilo (C₂-C₅), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquenilo (C₄-C₆),

en los que todas las cadenas de carbono y los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos, independientemente uno de otro, con 1 - 11 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por NHCH₃, N(CH₃)₂ y OCH₃;

25 o

R1 y R2,

junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbonado saturado o insaturado de cinco a ocho miembros,

30

pero sin ningún doble enlace entre los dos átomos de carbono a los cuales R1 y R2 están unidos,

y

en los que el anillo está sin sustituir o está sustituido con 1 - 12 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃ y OCH₃;

R3 F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcohol (C₁-C₄), O-fenilo, CN, NO₂ o NH₂;

en los que el fenilo está sin sustituir o está sustituido con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃, F, Cl, Br, OH y OCH₃;

y

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

R4 a R6,

10 Independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃, CN, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂;

en los que los grupos metilo están sin sustituir o están sustituidos con 1-3 átomos de F;

R7 H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcohol (C₁-C₄), CN, NO₂ o NH₂;

en los que las cadenas o anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, así como las sales del ácido trifluoroacético.

20 Se da muy particular preferencia a los siguientes compuestos de la fórmula I: hidrocioruro de *trans*-(2-cloro-6-trifluorometil-fenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina,

sal del ácido trifluoroacético y (S,S)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina

25 sal del ácido trifluoroacético y *cis*-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina

sal del ácido trifluoroacético y (R,R)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina,

hidrocioruro de *trans*-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-(2-fenoxifenil)-amina,

30 hidrocioruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-disopropil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

hidrocioruro de *cis*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

hidrocioruro de *trans*-(2,6-dicloro-fenil)-(4,5-dietil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

35 sal del ácido nítrico y (2,6-dicloro-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-dicloro-fenil)-(hexahidro-ciclopentaimidazol-2-íden)amina.

Se da muy extraordinaria preferencia a los siguientes compuestos de la fórmula I:

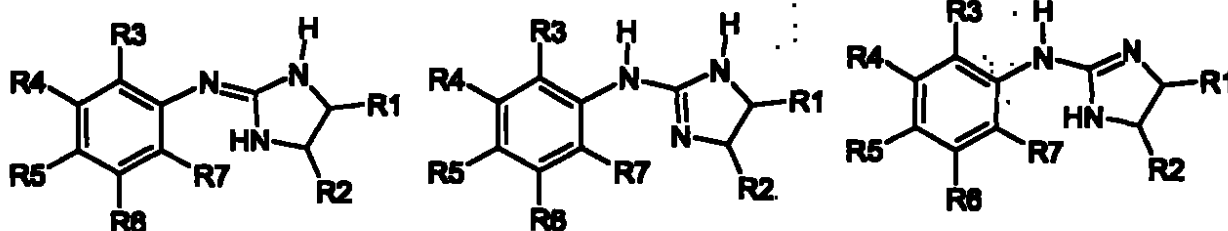
- 5 sal del ácido trifluoroacético y (S,S)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-íden)-amina,
- sal del ácido trifluoroacético y *cis*-(2,6-diclorofenil)-(octahidrobenzimidazol-2-íden)-amina,
- sal del ácido trifluoroacético y (R,R)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-íden)-
- 10 amina,
- hidrocloruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-dilisopropil-imidazolidin-2-íden)-amina,
- sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-íden)-amina,
- hidrocloruro de *cis*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-íden)-amina,
- 15 hidrocloruro de *trans*-(2,6-dicloro-fenil)-(4,5-dietil-imidazolidin-2-íden)-amina,
- sal del ácido nítrico y (2,6-dicloro-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-íden)-amina,
- sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-dicloro-fenil)-(hexahidro-ciclopentaimidazol-2-íden)amina.

20 Como sales por adición de ácidos adecuadas entran en consideración sales de todos los ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo haluros, en particular hidrocloruros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerofosfatos, maleatos y pamoatos. Este grupo corresponde también a los aniones fisiológicamente aceptables; pero también a los trifluoroacetatos.

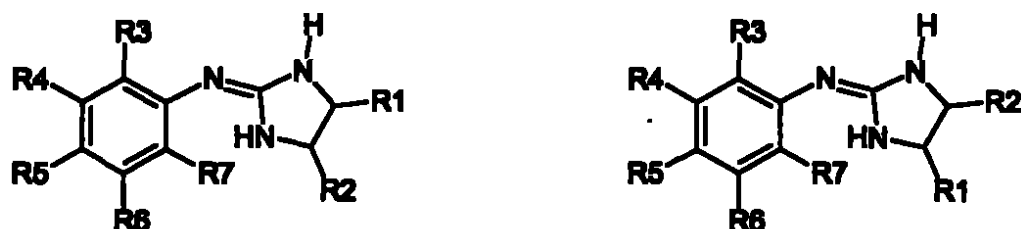
25 Si los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios centros de asimetría, los compuestos pueden estar configurados como S y como R. Los compuestos se pueden presentar como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como sus mezclas.

30 Los compuestos de la fórmula I se pueden presentar además como tautómeros o como una mezcla de estructuras tautoméricas.

Esto se refiere en particular a los siguientes tautómeros:



Si R1 y R2 son diferentes y si el doble enlace nitrógeno-carbono tiene suficiente estabilidad configuracional, entonces se consideran también dos isómeros por el doble enlace:



5 Los radicales carbonados mencionados, o los radicales carbonados parcial o totalmente fluorados o sustituidos, pueden ser de cadena lineal o ramificada.

También se describen métodos para preparar los compuestos usados.

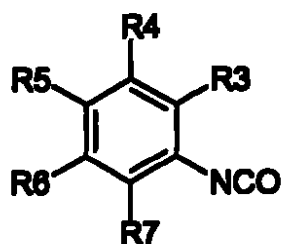
Así, las sustancias descritas por la fórmula I se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en la materia a partir de los compuestos parentales del isotiocianato II y las correspondientes diaminas III.



El derivado de tiourea que se forma en este caso como un intermedio se cicla usando yoduro de metilo (Synthesis, 1974, 41 - 42) o carbodilimida (Synthesis; 1977; 884 - 885) para dar la correspondiente imidazolidina I. Si los isotiocianatos II empleados en este caso no están comercialmente disponibles, se pueden preparar de una manera conocida a través de la bibliografía a partir de las correspondientes anilinas, usando métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por tratamiento con tiofosgeno (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) o tiocarbonil-dilimidazol (Justus Liebig's Ann. Chem., 1962, 657, 104).

20 Además de los isotiocianatos II descritos antes, también es posible hacer reaccionar satisfactoriamente los isocianatos IV con aminas del tipo de la fórmula III para dar compuestos de la fórmula I. En este caso, el derivado de urea que se forma como un intermedio se cicla usando oxiclورو de fósforo para dar las correspondientes imidazolidinas de la fórmula I.

- 6 -



IV

En la presente invención, se pudo demostrar de forma sorprendente que los compuestos descritos representan potentes inhibidores del Intercambiador de sodio / hidrógeno (NHE), en particular del NHE3.

5 Los inhibidores del NHE3 conocidos hasta la fecha se derivan de compuestos del tipo de la acilguanidina (EP-OS 825 178, HOE 96/F226), del tipo de la norbornilamina (DE 199 60 204.2-HMR 99/L 073), del tipo de la 2-guanidino-quinazolina (WO 01 79 186 A1) o del tipo de la benzamidina (WO 01 21582 A1, WO 01 72 742 A1). La esqualamina, que ha sido descrita también como un inhibidor del NHE3 (M. Donowitz *et al.* Am. J. Physiol. 276 (Cell. Physiol. 45): C136 - C144), al contrario que los compuestos de la fórmula I, no es eficaz de forma inmediata, sino que sólo alcanza su máxima potencia después de una hora.

La clonidina, que es similar a los compuestos descritos aquí, es conocida como un inhibidor débil del NHE. Sin embargo, su acción sobre el NHE3 de la rata es, con una IC₅₀ de 620 µM, extremadamente moderada. En contraste, demuestra una cierta selectividad para el NHE2, para el que tiene una IC₅₀ de 42 µM (J. Orłowski *et al.* J. Biol. Chem. 268, 25536). Por tanto, más bien debería designarse como un inhibidor del NHE2. Junto a la débil acción del NHE, la clonidina posee una alta afinidad por el receptor alfa2 adrenérgico y el receptor 1 de la imidazolina I, mediando una fuerte acción hipotensiva (Ernsberger *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por una actividad del NHE3 aumentada y una actividad reducida de los receptores 1 de I y alfa2.

El NHE3 se encuentra en el cuerpo de diferentes especies, preferiblemente en la vesícula biliar, el intestino y el riñón (Larry Fliegel *et al.*, Biochem. Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), pero también pueden detectarse en el cerebro (E. Ma *et al.* Neuroscience 79: 591 - 603).

Debido a esta inesperada propiedad, los compuestos de la fórmula I son adecuados para tratar trastornos causados por deficiencia de oxígeno. Como resultado de sus propiedades farmacológicas, los compuestos son muy adecuados para uso como antiarrítmicos que tienen un componente cardioprotector, para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho, y también in-

hiben, o reducen fuertemente, de forma preventiva, los procesos patofisiológicos que contribuyen a las lesiones inducidas isquémicamente, en particular los que desencadenan arritmias cardíacas inducidas isquémicamente. Debido a su acción protectora frente a situaciones patológicas hipóxicas e isquémicas, los compuestos de la fórmula I según la invención, como consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio celular Na^+/H^+ , se pueden usar como medicamentos para tratar todas las lesiones agudas o crónicas causadas por isquemia, o las enfermedades inducidas primaria o secundariamente por estas lesiones. Esto se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas, por ejemplo trasplantes de órganos, en los que los compuestos se pueden usar tanto para proteger los órganos en el donante antes y durante la extracción, para proteger los órganos que han sido extraídos, por ejemplo por tratamiento con fluidos de baños fisiológicos o conservación en dichos fluidos, y también durante la transferencia al organismo receptor. Los compuestos son también medicamentos valiosos con acción protectora durante las intervenciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo en el corazón, pero también en los vasos sanguíneos periféricos. Debido a su acción protectora frente a las lesiones inducidas isquémicamente, los compuestos son adecuados también para uso como medicamentos para tratar isquemias del sistema nervioso, en particular del CNS, en las que se pueden usar, por ejemplo, para tratar el ictus o el edema cerebral. Además, los compuestos de la fórmula I a ser usados según la invención son adecuados también para tratar formas de choque, tales como, por ejemplo, choque alérgico, cardiológico, hipovolémico y bacteriano.

Además, los compuestos inducen una mejora en el impulso respiratorio y se usan por tanto para el tratamiento de condiciones respiratorias en las siguientes condiciones clínicas y enfermedades: trastornos del impulso respiratorio debidos al sistema nervioso central (por ejemplo, apnea central del sueño; muerte súbita del lactante, hipoxia post-operatoria), trastornos respiratorios relacionados con trastornos musculares, trastornos respiratorios después de ventilación a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en un área de alta montaña, las formas obstructiva y mixta de la apnea del sueño, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia.

Los compuestos aumentan además el tono muscular de las vías respiratorias superiores, de forma que se reduce el ronquido.

Una combinación de un inhibidor del NHE con un inhibidor de la carboanhidrasa (por ejemplo, acetazolamida), en la que el último produce una acidosis metabólica y con ello aumenta incluso la actividad respiratoria, demuestra que es ventajosa como

resultado de un aumento de la acción y una disminución del uso del compuesto activo.

Se ha demostrado que los compuestos a ser usados según la invención tienen una acción laxante suave y por tanto se pueden usar de forma ventajosa como laxantes o en el caso de riesgo de bloqueo intestinal, siendo particularmente ventajosa la
5 prevención de lesiones isquémicas que acompañan a los bloqueos de la región intestinal.

Es posible además prevenir la formación de piedras en la vesícula.

Además, los compuestos de la fórmula I a ser usados según la invención se distinguen por una fuerte acción inhibidora de la proliferación de células, por ejemplo,
10 la proliferación de las células fibroblastos y la proliferación de las células del músculo liso vascular. Los compuestos de la fórmula I entran por tanto en consideración como valiosos agentes terapéuticos, para enfermedades en las que la proliferación celular es una causa primaria o secundaria, y pueden ser usadas por tanto, como antiateroscleróticos, agentes frente a las complicaciones diabéticas tardías, cánceres, trastornos fi-
15 bróticos tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o fibrosis renal, hipertrofia e hiperplasia de órganos, en particular en la hiperplasia prostática o hipertrofia prostática.

Los compuestos según la invención son inhibidores eficaces del antiportador celular sodio/protón (intercambiador de Na/H) que aumenta en numerosos trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes etc.) incluso en aquellas células que
20 son fácilmente accesibles a la medida, tales como, por ejemplo, en los eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Los compuestos a ser usados según la invención son por tanto adecuados como destacadas y sencillas herramientas científicas, por ejemplo en su uso como medios de diagnóstico para la determinación y diferenciación de ciertas formas de hipertensión, pero también de aterosclerosis, de diabetes, de trastornos
25 proliferativos etc. Además, los compuestos de la fórmula I son adecuados en la terapia preventiva para evitar el desarrollo de la tensión sanguínea elevada, por ejemplo, la hipertensión esencial.

Se ha encontrado además que los inhibidores del NHE presentan una favorable influencia sobre las lipoproteínas séricas. Es generalmente reconocido que para la
30 formación de cambios vasculares arterioscleróticos, en particular de la enfermedad cardíaca coronaria, los valores excesivamente altos de los lípidos sanguíneos, 'hiperlipoproteinemias', son un factor de riesgo esencial. La reducción de las lipoproteínas séricas elevadas es por tanto de extrema importancia para la profilaxis y la regresión de los cambios arterioscleróticos. Los compuestos a ser usados según la invención
35 pueden ser usados por tanto para la profilaxis y regresión de los cambios arterioscleróticos debido a que excluyen un factor de riesgo causal. Con esta protección de los

vasos sanguíneos frente al síndrome de disfunción endotelica, los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacéuticos valiosos para la prevención y tratamiento de los espasmos vasculares coronarios, de la aterogénesis y de la aterosclerosis, de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y de la cardiomiopatía dilatada, y de los trastornos trombóticos.

Los compuestos mencionados son usados por tanto con ventaja para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento de las apneas del sueño y de los trastornos respiratorios relacionados con el tono muscular; para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento del ronquido, para la producción de un medicamento para reducir la tensión arterial, para la producción de un medicamento que tiene acción laxante para la prevención y tratamiento de los bloqueos intestinales; para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento de trastornos que son inducidos por la isquemia y reperfusión de órganos centrales y periféricos, tales como insuficiencia renal aguda, ictus, estados endógenos de choque, trastornos intestinales etc; para la producción de un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia; para la producción de un medicamento para la prevención de la aterogénesis y de la aterosclerosis; para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades que son inducidas por niveles de colesterol elevados; para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades que son inducidas por disfunción endotelica; para la producción de un medicamento para el tratamiento de ataque por ectoparásitos; para la producción de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en combinación con sustancias reductoras de la tensión arterial, preferiblemente con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los antagonistas del receptor de angiotensina. Una combinación de un inhibidor del NHE de la fórmula I con un compuesto activo que reduce el nivel de los lípidos sanguíneos, preferiblemente con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), en la que el último produce un efecto hipolipídico y con ello aumenta las propiedades hipolipídicas del inhibidor del NHE de la fórmula I, demuestra que es una combinación favorable que tiene una mayor acción y un menor uso de la sustancia activa.

Se reivindica la administración de los inhibidores del intercambio sodio/protón, de la fórmula I, como nuevos medicamentos para reducir los niveles elevados de lípidos en sangre, y la combinación de los inhibidores del intercambio sodio/protón con compuestos farmacéuticos que tienen una acción reductora de la tensión arterial y/o una acción hipolipídica.

Los medicamentos que contienen un compuesto I pueden ser administrados,

en este caso, oralmente, parenteralmente, intravenosamente, rectalmente o por inhalación, dependiendo la administración preferida del particular cuadro clínico de la enfermedad. Los compuestos I pueden ser usados en este caso o por sí mismos o junto con excipientes farmacéuticos, especialmente tanto en la medicina veterinaria
5 como en la humana.

Los expertos en la materia están familiarizados debido a sus conocimientos prácticos con los excipientes que son adecuados para la formulación farmacéutica deseada. En adición a los disolventes, formadores de geles, bases de supositorios, excipientes de comprimidos y otros vehículos del compuesto activo, es posible usar,
10 por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes.

Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para ellos, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y por los métodos usuales se convierten en las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas enchufables,
15 soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Como vehículos inertes se pueden usar, por ejemplo, goma arábiga, magnesita, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo o con granulación seca o con granulación húmeda. Como
20 excipientes o disolventes oleosos entran en consideración, por ejemplo, aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

Para administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos se ponen en solución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales para ello, tales como solubilizantes, emulsionantes o excipientes adicionales. Como
25 disolventes entran en consideración, por ejemplo: agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, y además también soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o también una mezcla de los diferentes disolventes mencionados.

Como formulación farmacéutica para administración en la forma de aerosoles o pulverizaciones son adecuadas, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones
30 del compuesto activo de la fórmula I en un disolvente farmacéuticamente inocuo, tal como, en particular, etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes.

Si es preciso, la formulación puede contener también otros excipientes farmacéuticos más, tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, así como un
35 gas propelente. Tal preparación usualmente contiene el compuesto activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3 %

en peso.

La dosis del compuesto activo de la fórmula I a ser administrada y la frecuencia de administración dependen de la potencia y duración de acción de los compuestos usados; además, también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada así como del sexo, edad, peso y respuesta individual del mamífero a ser tratado.

Como promedio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I en el caso de un paciente de aproximadamente 75 kg de peso es al menos 0,001 mg/kg, preferiblemente 0,1 mg/kg, hasta un máximo de 30 mg/kg, preferiblemente 1 mg/kg, de peso corporal. En los episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo, inmediatamente después padecer un infarto de miocardio, pueden también ser necesarias dosis incluso más altas y especialmente más frecuentes, por ejemplo, hasta 4 dosis individuales al día. En particular en el caso de administración i.v., por ejemplo, en el caso de un paciente con infarto en la unidad de cuidados intensivos, pueden ser necesarios hasta 200 mg/kg al día.

Descripciones de los experimentos y ejemplos:

Lista de abreviaturas usadas:

20	Rt	tiempo de retención
	TFA	ácido trifluoroacético
	LCMS	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
	MS	espectroscopía de masas
	CI ⁺	ionización química, modo positivo
25	ES ⁺	electronebulización, modo positivo

Generalidades:

Los tiempos de retención (Rt) que se indican a continuación se basan en medidas por LCMS con los siguientes parámetros:

30 Método A:

Fase estacionaria: Merck Purospher 3μ, 2 x 55 mm

Fase móvil: 95 % de H₂O (0,05 % de TFA) → 95 % de acetonitrilo; 4 min;
95 % de acetonitrilo; 1,5 min → 5 % de acetonitrilo; 1 min; 0,5 ml/min.

35 Método B:

Fase estacionaria: YMC J'sphereODS H80, 2 x 33 mm

Fase móvil: 95 % de H₂O (0,05 % de TFA) → 95 % de acetonitrilo; 2,3 min;
95 % de acetonitrilo; 1 min → 5 % de acetonitrilo; 0,1 min; 1
ml/min

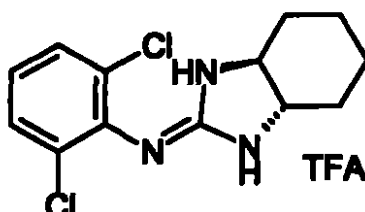
5 Se realizó una HPLC preparativa en las siguientes condiciones:

Fase estacionaria: Merck Purospher RP18 (10 µM) 250 x 25 mm .

Fase móvil: 95 % de H₂O (0,05 % de TFA) → 90 % de acetonitrilo; 40 min;
25 ml/min.

10 Si los compuestos son enantioméricamente puros, se dan la configuración y/o el signo de la rotación óptica. Si faltan estos datos, entonces se trata de racematos o de compuestos no ópticamente activos.

Ejemplo 1: Sal del ácido trifluoroacético y (S,S)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-ilden)amina



15

Se disolvieron en tolueno (30 ml), isotiocianato de 2,6-diclorofenilo (600 mg) y (1S,2S)-(+)-1,2-diaminociclohexano (336 mg) y se agitaron a 70 °C durante 3 h. Después de reposar durante la noche se separó el disolvente y el residuo se mezcló con éter. La tiourea resultante se separó entonces por filtración con succión. Se aislaron 840 mg del producto deseado.

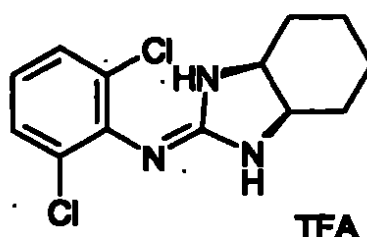
20 Una parte de la tiourea obtenida de esta manera (420 mg) se mezcló entonces con tolueno (15 ml) y se calentó brevemente a reflujo. Se añadió entonces gota a gota, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (226 mg), disuelta en tolueno (5 ml), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 5 h. Después de reposar durante la noche, el precipitado resultante se separó por filtración y se concentró el filtrado a sequedad. Se purificó entonces el residuo por HPLC preparativa: Se reunieron las fracciones puras, se separó el acetonitrilo usando a evaporador rotatorio y la fase acuosa se liofilizó. Se obtuvieron 70 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt : 3,69 min, (A)

30 MS (ES⁺, M+H⁺): 284,2

Ejemplo 2: Sal del ácido trifluoroacético y cis-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-

2-ílden)amina

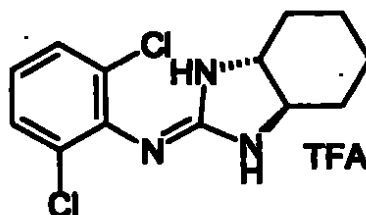


Se hicieron reaccionar isotiocianato de 2,6-diclorofenilo (600 mg) y *cis*-1,2-diaminociclohexano (336 mg), y se trataron como se ha descrito en el Ejemplo 1. De los 900 mg de tiourea obtenidos en la primera etapa, se hicieron reaccionar 454 mg adicionalmente en la siguiente etapa. Se obtuvieron 112 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 3,65 min, (A)

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 284,1

10 Ejemplo 3: Sal del ácido trifluoroacético y (R,R)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-ílden)amina



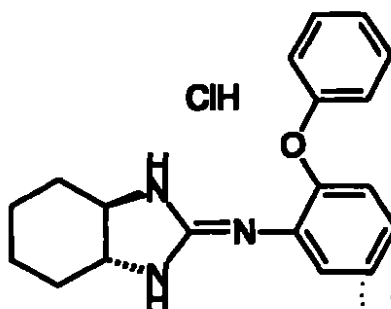
Se dispusieron en tolueno (1,5 ml) isotiocianato de 2,6-diclorofenilo (50 mg) y (R,R)-(-)-1,2-diaminociclohexano (28 mg) y se calentaron a reflujo durante 15 min. Se añadió entonces N,N'-diciclohexilcarbodilimida (76 mg), y la mezcla se mantuvo a reflujo adicionalmente. Después de reposar durante la noche, se separó el tolueno y se purificó el residuo por HPLC preparativa. Puesto que con la primera purificación se obtuvieron solamente fracciones contaminadas, se replitó la cromatografía usando una columna diferente (MN Nucleosil 100-5-C18 250 x 25 mm; caudal 20 ml/min), pero, por lo demás, con idénticas condiciones. Se reunieron las fracciones puras, se separó el acetonitrilo usando un evaporador rotatorio y se liofilizó la fase acuosa. Se obtuvieron 10 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 3,70 min, (A)

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 284,0

25

Ejemplo 4: hidrocloruro de *trans*-(octahidro-benzimidazol-2-ílden)-(2-fenoxi-fenil)-amina



a) Isotiocianato de 2-fenoxifenilo

Se añadieron 1,96 g (0,011 mol) de tiocarbonil-dimidazol a una solución de
 5 1,85 g (0,01 mol) de 2-fenoxianilina en 50 ml de THF, se agitó a temperatura ambiente
 durante 4 horas, y se obtuvo el compuesto como un producto pardo amorfo, después
 de la separación del disolvente por destilación.

b) N-(*trans*-2-Aminociclohexil)-N'-(2-fenoxifenil)tiourea

10 Una solución de 1,6 g de isotiocianato de 2-fenoxifenilo en 10 ml de THF se
 mezcló con una solución de 0,8 g de *trans*-1,2-diaminociclohexano en 30 ml de THF, y
 se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. Des-
 pués de evaporar el disolvente y de la subsiguiente cromatografía en columna sobre
 15 gel de sílice con una mezcla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de *n*-heptano, 5
 partes de cloruro de metileno, 5 partes de metanol y 1 parte de solución acuosa con-
 centrada de amoníaco, se obtuvo el compuesto deseado como un producto oleoso
 amorfo.

c) Hidrocloruro de *trans*-(octahidro-benzimidazol-2-ílden)-(2-fenoxi-fenil)amina

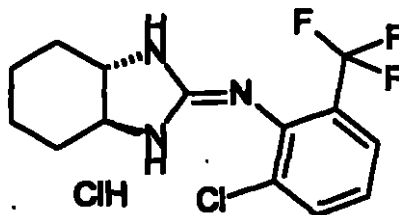
20 Se mezclaron 3,4 g de yoduro de metilo con una solución de 1,03 g de N-
 (*trans*-2aminociclohexil)-N'-(2-fenoxifenil)tiourea en 30 ml de etanol, y la mezcla de
 reacción se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Después de reposar durante la noche
 se separó el disolvente por destilación y se trató el residuo con agua y seguidamente
 se hizo alcalino usando solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la ex-
 25 tracción de la fase acuosa con acetato de etilo y de la evaporación de la fase de ex-
 tracción orgánica, se cromatografió el residuo oleoso sobre gel de sílice con una mez-
 cla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de *n*-heptano, 5 partes de cloruro de
 metileno, 5 partes de metanol y 1 parte de solución acuosa concentrada de amoníaco.
 Se obtuvo un producto oleoso que se disolvió en acetato de etilo y se acidificó usando
 30 una solución saturada de HCl gas en éter dietílico. Después de separar por destilación
 el disolvente se disolvió el residuo en agua y se sometió a liofilización. Se obtuvieron

- 15 -

0.49 g de un sólido de punto de fusión 110 °C.

MS (ES⁺, M+H⁺): 308,2

5 Ejemplo 5: Hidrocloruro de *trans*-(2-cloro-6-trifluorometil-fenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)amina



a) N-(*trans*-2-aminociclohexil)-N'-(2-cloro-6-trifluorometilfenil)-urea

10 Una solución de 0,46 g de *trans*-1,2-diaminociclohexano en 10 ml de THF se mezcló con una solución de 1,6 g de isocianato de 2-cloro-6-trifluorometilfenilo en 30 ml de THF, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Se dejó en reposo la mezcla durante la noche y después se separó por destilación el disolvente, dando 0,57 g del compuesto deseado como un producto semi-sólido amarillo.

15

b) Hidrocloruro de *trans*-(2-cloro-6-trifluorometilfenil)-(octahidrobencimidazol-2-iliden)amina

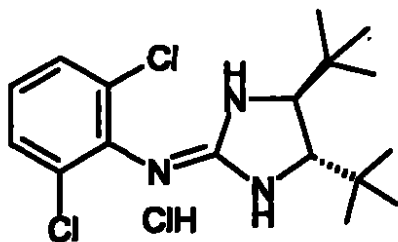
20 Se hirvieron 0,57 g de N-(*trans*-2-aminociclohexil)-N'-(2-cloro-6-trifluorometilfenil)-urea en 20 ml de oxidocloruro de fósforo (POCl₃) en el refrigerador a reflujo durante 4-5 horas. Se separó por destilación el POCl₃, el residuo se mezcló con agua y se ajustó el pH a 7-8 usando NaOH 2 N. Acto seguido, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se separó por destilación el disolvente orgánico y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de *n*-heptano y 3 partes de ácido acético glacial. Después de la separación del eluyente por

25 destilación, se disolvió el residuo sólido blanco en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se acidificó usando una solución saturada de HCl gas en éter dietílico. Después de separar el disolvente por destilación y de tratar el residuo con éter diisopropílico se obtuvieron 0,4 g del producto deseado como un sólido de p.f. 160-165 °C.

MS (Cl⁺, M+H⁺): 318,3

30

Ejemplo 6: Hidrocloruro de *trans*-(4,5-di-*tert*-butil-imidazolidin-2-iliden)-(2,6-diclorofenil)-amina

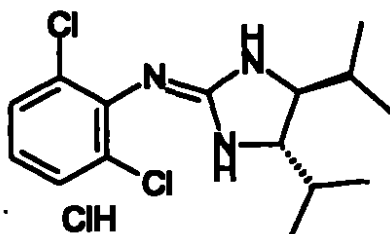


Se dispusieron en tolueno (1,5 ml), isotiocianato de 2,6-diclorofenilo (150 mg) y *trans*-2,2,5,5-tetrametil-hexano-3,4-diamina (127 mg) – análogamente a lo descrito en
 5 Synthesis 1999, 2, 228; en forma racémica - y se calentaron a reflujo durante 15 min. Se añadió entonces N,N'-diciclohexilcarbodiimida (126 mg), disuelta en 2 ml de tolueno, y se mantuvo la mezcla a reflujo. Después de estar en reposo durante la noche, se separó el tolueno y se purificó el residuo por HPLC preparativa. Se reunieron las fracciones puras, se separó el acetonitrilo usando un evaporador rotatorio y se neutralizó
 10 la fase acuosa con solución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y después se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de separar por filtración el agente de secado y de concentrar la mezcla, se recogió el residuo en agua, se añadió ácido clorhídrico 2 normal y se liofilizó la mezcla. Se
 15 obtuvieron 111 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt: 4,43 min, (A)

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 342,2

20 **Ejemplo 7: Hidrocloruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diisopropil-imidazolidin-2-ilden)-amina**



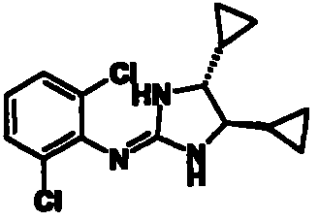
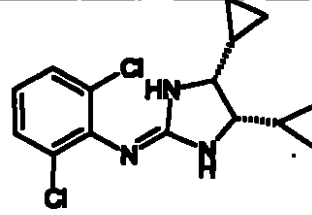
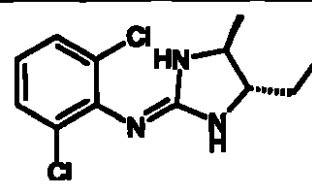
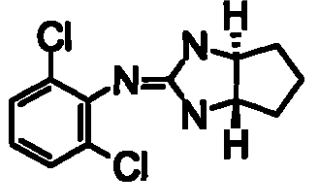
Se dispusieron en THF (2,5 ml), *trans*-2,5-dimetilhexano-3,4-diamina (226 mg) – análogamente a Synthesis 1999, 2, 228; en forma racémica - y se añadió isotiocianato de 2,6-diclorofenilo en porciones (porciones de 150, 80 y 40 mg) a temperatura ambiente. Se añadió entonces N,N'-diciclohexilcarbodiimida (324 mg), y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente. Para completar la reacción, se añadió un poco más de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Se dejó en reposo la mezcla durante la
 25

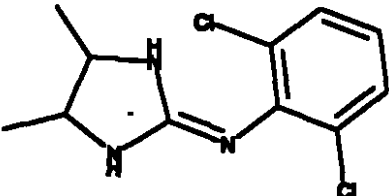
noche, y se separó el precipitado resultante por filtración con succión y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se reunieron las fracciones puras, se separó el acetonitrilo usando un evaporador rotatorio y se neutralizó la fase acuosa con solución saturada de carbonato de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y después se secaron sobre sulfato de magnesio. Se separó por filtración el agente de secado y se concentró la mezcla y se recogió el residuo en agua, se añadió ácido clorhídrico 2 N y se liofilizó la mezcla. Se obtuvieron 220 mg del compuesto deseado.

5

10 LCMS-Rt: 1,93 min, (B)
MS (ES⁺, M+H⁺): 314,1

Los compuestos descritos en la tabla que sigue se sintetizaron según los ejemplos indicados en cada caso:

Ejemplo		Sal	Análogamente al Ejemplo	MS [M+H ⁺]	LCMS-Rt [min]
8		TFA	7	309,0 (ES ⁺)	1,84 (B)
9		HCl	7	309,1 (ES ⁺)	1,87 (B)
10		HCl	7	286,1 (ES ⁺)	1,75 (B)
11		TFA	7	270,1 (ES ⁺)	1,56 (B)

12		HNO ₃			
----	---	------------------	--	--	--

Datos farmacológicos:

Descripción del ensayo:

5

En este ensayo, se determinó la recuperación del pH Intracelular (pH_i) después de una acidificación, que comienza cuando el NHE es capaz de funcionar, incluso en condiciones libres de bicarbonato. Para este propósito, se determinó el pH_i usando el colorante fluorescente sensible al pH BCECF (Calbiochem, se emplea el precursor BCECF-AM). Las células se cargaron inicialmente con BCECF. Se determinó la fluorescencia de BCECF en un "espectrómetro de fluorescencia de relación" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., EE.UU.) con longitudes de onda de excitación de 505 y 440 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm, y se convirtió en el pH_i usando gráficos de calibración. Se incubaron las células en tampón de NH₄Cl (pH 7,4) (tampón de NH₄Cl: NaCl 115 mM, NH₄Cl 20 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgSO₄ 1 mM, Hepes 20 mM, glucosa 5 mM, BSA 1 mg/ml; y se establece un pH de 7,4 con NaOH 1 M) incluso durante la carga de BCECF. La acidificación intracelular se indujo por la adición de 975 µl de una solución tampón libre de NH₄Cl (véase más adelante) a alícuotas de 25 µl de las células incubadas en solución tampón de NH₄Cl.

El subsiguiente grado de recuperación del pH se registró en el caso del NHE1 durante dos minutos, en el caso del NHE2 durante cinco minutos y en el caso del NHE3 durante tres minutos. Para calcular el poder inhibidor de las sustancias ensayadas, se investigaron las células inicialmente en tampones en los que no tuvo lugar la recuperación completa del pH o no hubo en absoluto ninguna recuperación. Para la recuperación completa del pH (100 %), se incubaron las células en solución tampón que contenía Na⁺ (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, Na₂HPO₄ 0,97 mM, NaH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, y se establece un pH de 7,0 con NaOH 1 M). Para determinar el valor de 0 %, se incubaron las células en solución tampón libre de Na⁺ (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25

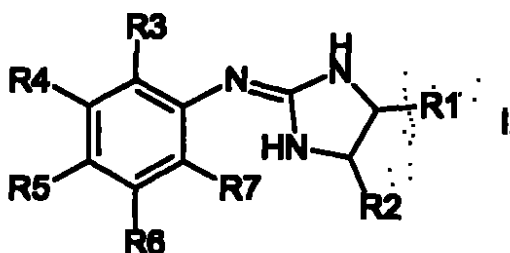
mM, MgCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0.97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, y se establece un pH de 7,0 con KOH 1 M). Las sustancias a ser ensayadas se prepararon en la solución tampón que contenía Na⁺. La recuperación del pH intracelular a la concentración de ensayo de una sustancia, se expresó como porcentaje de la recuperación máxima. Usando el programa Sigma-Plot, se calculó el valor de IC₅₀ de la sustancia en cuestión para los subtipos individuales del NHE usando los porcentajes de la recuperación del pH.

Resultados:

Ejemplo	IC ₅₀ [μM] (rNHE3)
5	19
7	1,1
12	~ 3

REIVINDICACIONES

1. Una imidazolidina de la fórmula



5

en la cual

R1 y R2,

Independientemente uno de otro, son CN, alquilo (C₁-C₅), alquenilo (C₂-C₅), alquinilo (C₂-C₅), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquenilo (C₄-C₆),

10

en los que todas las cadenas de carbono y los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos, independientemente uno de otro, con 1 - 11 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ y OCH₃;

o

15

R1 y R2,

junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbonado saturado o insaturado de cinco a ocho miembros,

pero sin ningún doble enlace entre los dos átomos de carbono a los cuales R1 y R2 están unidos,

20

y

en los que el anillo está sin sustituir o está sustituido con 1 - 12 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃ y OCH₃;

R3

es F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcoxi (C₁-C₄), O-fenilo, CN, NO₂ o NH₂;

25

en los que el fenilo está sin sustituir o está sustituido con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃, F, Cl, Br, I, OH y OCH₃;

y

30

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin

sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

R4 a R6,

independientemente uno de otro, son H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcoxi (C₁-C₄), CN, NO₂, NH₂, alquilamino (C₁-C₄) o dialquilamino (C₁-C₄);

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

R7 es H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcoxi (C₁-C₄), CN, NO₂ o NH₂;

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y las sales del ácido trifluoroacético.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la cual significan:

R1 y R2,

independientemente uno de otro, alquilo (C₁-C₅), alquenilo (C₂-C₅), alquinilo (C₂-C₅), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquenilo (C₄-C₆),

en los que todas las cadenas de carbono y los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos, independientemente uno de otro, con 1 - 11 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por NHCH₃, N(CH₃)₂ y OCH₃;

o

R1 y R2,

junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbonado saturado o insaturado de cinco a ocho miembros,

pero sin ningún doble enlace entre los dos átomos de carbono a los cuales R1 y R2 están unidos,

y

en los que el anillo está sin sustituir o está sustituido con 1 - 12 átomos de F o con hasta dos radicales seleccionados del grupo constituido por CH₃ y OCH₃;

R3 F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcoxi (C₁-C₄), O-fenilo, CN, NO₂ o NH₂;

en los que el fenilo está sin sustituir o está sustituido con hasta dos ra-

dicales seleccionados del grupo constituido por CH₃, F, Cl, Br, OH y OCH₃;

y

en los que las cadenas de carbono o los anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

5

R4 a R6,

Independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃, CN, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂;

en los que los grupos metilo están sin sustituir o están sustituidos con 1-3 átomos de F;

10

R7 H, F, Cl, Br, I, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), OH, alcohol (C₁-C₄), CN, NO₂ o NH₂;

en los que las cadenas o anillos de carbono están sin sustituir o están sustituidos con 1 - 11 átomos de F;

15

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y las sales del ácido trifluoroacético.

3. Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 y 2, que son:

hidrocloruro de *trans*-(2-cloro-6-trifluorometil-fenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina,

20

sal del ácido trifluoroacético y (S,S)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina

sal del ácido trifluoroacético y *cis*-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina

25

sal del ácido trifluoroacético y (R,R)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-amina,

hidrocloruro de *trans*-(octahidro-benzimidazol-2-iliden)-(2-fenoxi-fenil)-amina,

hidrocloruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-dilisopropil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

30

hidrocloruro de *cis*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

hidrocloruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-dietil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

sal del ácido nítrico y (2,6-dicloro-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-iliden)-amina,

sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-dicloro-fenil)-(hexahidro-ciclopentaimidazol-2-iliden)-amina.

35

4. Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que son:

sal del ácido trifluoroacético y (S,S)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-ílden)-amina,

5 sal del ácido trifluoroacético y *cis*-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-ílden)-amina,

sal del ácido trifluoroacético y (R,R)-(2,6-diclorofenil)-(octahidro-benzimidazol-2-ílden)-amina,

hidrocloruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-dilisopropil-imidazolidin-2-ílden)-amina,

10 sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-ílden)-amina,

hidrocloruro de *cis*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-diciclopropil-imidazolidin-2-ílden)-amina,

hidrocloruro de *trans*-(2,6-diclorofenil)-(4,5-dietil-imidazolidin-2-ílden)-amina,

sal del ácido nítrico y (2,6-dicloro-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-ílden)-amina,

15 sal del ácido trifluoroacético y *trans*-(2,6-diclorofenil)-(hexahidro-ciclopentaimidazol-2-ílden)-amina.

5. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos del impulso respiratorio.

20 6. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos respiratorios, en particular los trastornos respiratorios asociados con el sueño, tal como la apnea del sueño.

7. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis del ronquido.

25 8. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades renales agudas y crónicas, en particular la insuficiencia renal aguda y la insuficiencia renal crónica.

9. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la función intestinal.

30 10. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la función de la vesícula biliar.

11. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de los estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central y del ictus.

35 12. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de los estados isquémicos de los órganos periféricos y las extremidades.

13. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar estados de choque.

14. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos.

5 15. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para conservar y mantener los trasplantes para intervenciones quirúrgicas.

16. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la proliferación de las células es una causa primaria o secundaria.

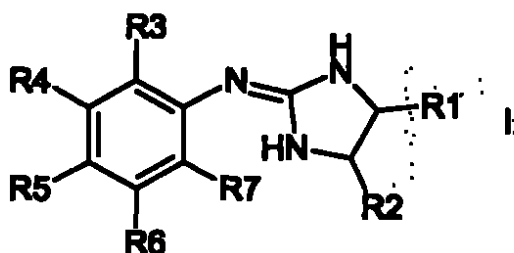
10 17. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos del metabolismo de los lípidos.

18. Uso de un compuesto I según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por ectoparásitos.

15 19. Medicamento, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3.

RESUMEN

La invención se refiere a nuevos compuestos del tipo de las imidazolidinas de la fórmula I



5

en la que R1 a R7 tienen los significados recogidos en las reivindicaciones. Estos compuestos representan potentes inhibidores del Intercambiador de sodio/hidrógeno (NHE), en particular del NHE. Sirven para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis del sistema nervioso central, del metabolismo de los lípidos, de la infección por ectoparásitos, de trastornos de la función de la vesícula biliar, así como de la mejora del impulso respiratorio y se usan, por tanto, para el tratamiento de condiciones respiratorias en las siguientes condiciones clínicas y enfermedades: trastornos del impulso respiratorio debidos al sistema nervioso central (por ejemplo, apnea central del sueño; muerte súbita del lactante, hipoxia post-operatoria), trastornos respiratorios relacionados con trastornos musculares, trastornos respiratorios después de ventilación a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en un área de alta montaña, las formas obstructiva y mixta de la apnea del sueño, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia. Los compuestos aumentan además el tono muscular de las vías respiratorias superiores, de forma que se reduce el ronquido.

20

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 02 / 13921

Internationales Aktenzeichen

(09.12.2002)

09 DEC 2002

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmelders und "PCT International Application"

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

DEAV2001/0077

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Substituierte Imidazolidine, 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) 305-7070

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- 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.)

HEINELT, Uwe
Mosbacher Straße 54
65187 Wiesbaden
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungs- 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
Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-7070

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen 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.)

LANG, Hans-Jochen
Rüdesheimer Straße 7
65719 Hofheim
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.)

HOFMEISTER, Armin
Pfaugasse 16
55276 Oppenheim
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):

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.)

WIRTH, Klaus
Robert-Schumann-Ring 104
65830 Kriftel
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):

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.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

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
- ☒ 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 | ☒ SG Singapur |
| ☒ BY Belarus | Korea | ☒ 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 Republik | ☒ LU Luxemburg | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Lettland | ☒ 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 | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | Republik Mazedonien | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finnland | ☒ 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 | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☒ SV 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 PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 21. Dezember 2001 (21.12.2001)	10163239.8	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt 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 Anmeldesamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* 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 INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenzuständig 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(s) 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 Priorität 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 Sequenzprotokollenteil): : 22

Ansprüche: : 8

Zusammenfassung: : 1

Zeichnungen: :

Tellanzahl: : 34

Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird) :

Gesamtanzahl: : 34

(b) Sequenzprotokoll der Beschreibung in computerisierbarer 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. ☐ Gemanderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :

9. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer 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

f.p.a. 

Dr. Wein

i.v. 

Dr. Bankmann

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:		Vom Anmeldeamt auszufüllen (09.12.02) 09 DEC 2002		2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:	
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:					
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):			6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben		

Vom Anmeldeamt auszufüllen Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 04 March 2003 (04.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DEAV2001/0077	
International application No. PCT/EP02/13921	International filing date (day/month/year) 09 December 2002 (09.12.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 December 2001 (21.12.01)
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.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
21 Dec 2001 (21.12.01)	101 63 239.8	DE	27 Janu 2003 (27.01.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Alison OSBORNE (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8472
--	--

76

4

1990

1

1

3

1

**Fecha**



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH.

Oficio N°

67612

ASUNTO:	Radicación N°	04-56920
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/13921
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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:

D 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, 9 de Agosto de 2004