



No. 04-123482- -00003-0000

Fecha: 2007-09-07 15:40:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 31

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Brüningstrasse
Alemania**

Domicilio: **Brüningstrasse
Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308**

Teléfono: **616 19 48 Fax: 616 39 76**

E-mail: **gustavo.hollmann@etb.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número **2.930.616** TPA **2698**

④

Número de Expediente:

04.123.482

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego descriptivo donde se han corregido algunos errores de la publicación internacional. Igualmente, nuevo capítulo reivindicatorio con las 14 reivindicaciones de la publicación internacional sobre las cuales solicito se efectúe el examen de patentabilidad

⑥

Comprobante de pago No.

07-56,804

Fecha

12 de Julio de 2007

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA



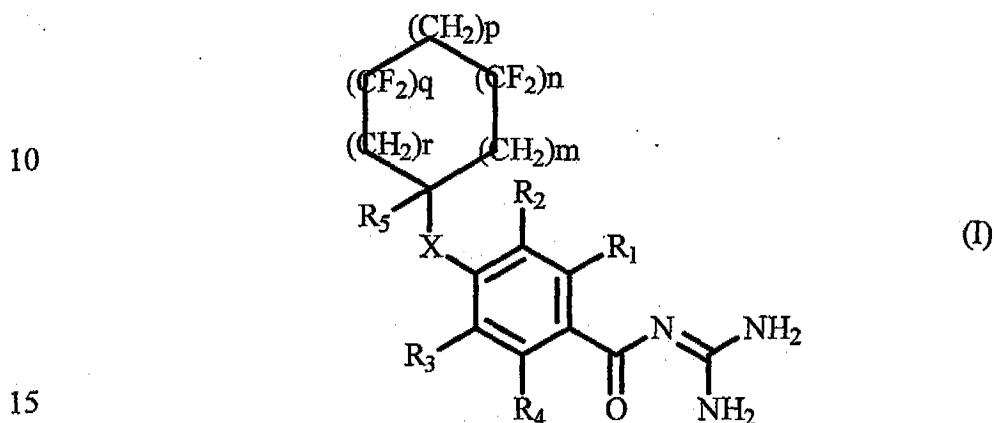
CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

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

07 SET. 2007

BENZOILGUANIDINAS CICLOALQUILDERIVADAS FLUORADAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que los significados son:

X oxígeno, azufre o NR6;

R6 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o $(CH_2)_k-CF_3$;

k 0, 1, 2 ó 3;

m cero, 1, 2 ó 3;

n cero, 1, 2 ó 3;

p cero, 1, 2 ó 3;

q 1, 2 ó 3;

r cero, 1, 2 ó 3;

donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;

R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, -OR(7),

NR(8)R(9) o $-C_sF_{2s+1}$;

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

independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de C o $(CH_2)_t-CF_3$;

s 1, 2, 3, ó 4;

t 0, 1, 2, 3 ó 4;

R2 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o CF_3 ;

R3 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CF_3 o SO_uR_{10} ;

u cero, 1 ó 2;

R10 alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o NR11R12;

104
104

- R11 y R12 independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- R4 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) o -C_vF_{2v+1};
- 5 R(13), R(14) y R(15) independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono o (CH₂)_w-CF₃;
- v 1, 2, 3 ó 4;
- w 0, 1, 2, 3, ó 4;
- 10 R5 hidrógeno o F;
- así como sus sales aceptables farmacéuticamente.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en la que los significados son:

- X oxígeno, azufre o NR6;
- 15 R6 hidrógeno, metilo o CH₂-CF₃;
- m cero, 1 ó 2;
- n cero, 1 ó 2;
- p cero, 1 ó 2;
- q 1 ó 2;
- 20 r cero, 1 ó 2;
- donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;
- R1 hidrógeno, metilo, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) o -CF₃;
- R(7), R(8) y R(9), independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, CF₃ o CH₂-CF₃;
- 25 R2 hidrógeno, F, Cl, metilo o CF₃;
- R3 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CF₃, SO₂CH₃ o SO₂NH₂;
- R4 hidrógeno, metilo, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) o -CF₃;
- R(13), R(14) y R(15), independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, CF₃ o CH₂-CF₃;
- 30 R5 hidrógeno o F;
- y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Se da preferencia particular a compuestos de la fórmula I en la que los significados son:

- 35 X oxígeno, azufre o NR6;
- R6 hidrógeno, metilo o CH₂-CF₃;

- m cero ó 1;
n cero, 1 ó 2;
p cero ó 1;
q 1 ó 2;
5 r cero ó 1;

donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;

R1 hidrógeno, metilo, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) o -CF₃;

R(7), metilo, CF₃ o CH₂-CF₃;

R(8) y R(9),

- 10 independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo o CH₂-CF₃;

R2 hidrógeno, F o Cl;

R3 CF₃, SO₂CH₃ o SO₂NH₂;

R4 hidrógeno;

R5 hidrógeno o F;

- 15 y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Se da muy particular preferencia a los siguientes compuestos de la fórmula I, elegidos del grupo:

N-[4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina,

N-[4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina,

- 20 N-[4-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino]-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina
y

N-[4-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino]-5-etanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina,
y sus sales aceptables farmacéuticamente.

- 25 Los compuestos de la fórmula I, por ejemplo los sustituyentes R1 a R4, contienen una o más síntesis de asimetría y, así, pueden ser independientemente uno de otro de la configuración S o R. Los compuestos pueden existir como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas de ellos.

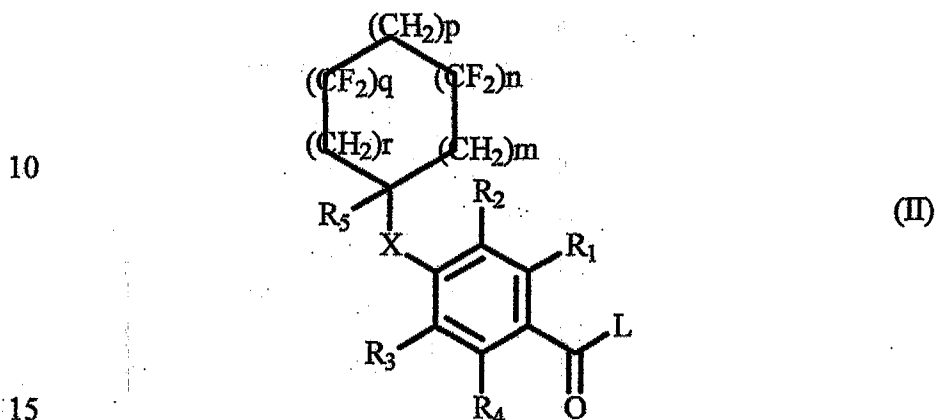
La presente invención comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas I y II.

- 30 Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también se aplica si tienen sustituyentes o están presentes como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo) y terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo). Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Uno o más, por ejemplo 1, 2,
35 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno en los radicales alquilo se pueden sustituir por átomos de flúor. Ejemplos de tales radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo

y pentafluoroetilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones cualesquiera.

Compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que el total de m, n, o, p, q y r es de 2 a 6.

Además la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que R(1) a R(5) y m a r tienen el significado indicado, y L es un grupo saliente que puede sufrir fácilmente sustitución nucleofílica con guanidina.

Los derivados ácidos activados de la fórmula II en la que L es un grupo alcoxi, preferentemente un grupo metoxi, un grupo fenoxi, un grupo feniltio, metiltio, 2-piridiltio, un heterociclo nitrogenado, preferentemente 1-imidazolilo, se obtienen convenientemente de un modo conocido al operario experto a partir de los cloruros de carbonilo fundamentales (fórmula II, L = Cl), que a su vez pueden ellos mismos ser preparados de un modo conocido al operario experto a partir de los ácidos carboxílicos fundamentales (fórmula II; L = OH), por ejemplo usando cloruro de tionilo.

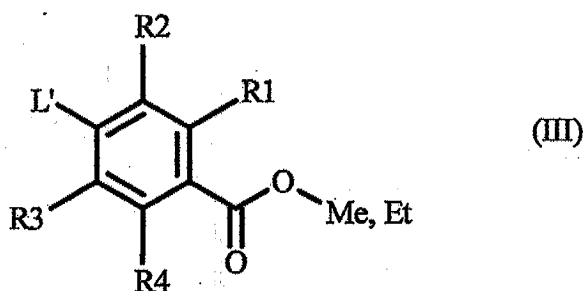
Además de los cloruros de carbonilo de la fórmula II (L = Cl), también es posible preparar otros derivados ácidos activados de la fórmula II de un modo conocido en sí mismo directamente a partir de los ácidos benzoicos fundamentales (fórmula II; L = OH), tales como los ésteres metílicos de la fórmula II con L = OCH₃ por tratamiento con HCl gaseoso en metanol, las imidazolidas de la fórmula II por tratamiento con carbonildiimidazol [L = 1-imidazolilo, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)], los anhídridos mixtos con Cl-COOC₂H₅ o cloruro de tosilo en presencia de trietilamina en un disolvente inerte, como activaciones de ácidos benzoicos con diciclohexilcarbodiimida (DCC) o con tetrafluoroborato de O-[(ciano-(etoxicarbonil)metilen)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") [Proceedings of the 21 European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt y D. Andreu, Escom, Leiden, 1991] son posibles. Un número de métodos adecuados para preparar

derivados de ácidos carboxílicos activados de la fórmula II se indican en J. March, Advanced Organic Chemistry, tercera edición, (John Wiley & Sons, 1985), página 350, que indican bibliografía original.

La reacción de un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula II con guanidina tiene lugar de un modo conocido al operario experto en un disolvente orgánico prótico o aprótico polar, pero inerte. Los que se han demostrado que son adecuados para la reacción de los benzoatos de metilo (II; L = OCH₃) con guanidina son metanol, isopropanol o THF a temperaturas desde 20°C hasta el punto de ebullición de estos disolventes. La mayoría de las reacciones de los compuestos II con guanidina libre de sal se ha realizado convenientemente en disolventes inertes apróticos como THF, dimetoxietano, dioxano o DMF. Sin embargo, también es posible usar agua en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaOH como disolvente en la reacción de II con guanidina.

Si L es Cl, es conveniente añadir un recogedor de ácidos, por ejemplo en la forma de guanidina en exceso, para unirse al hidrácido halogenado.

Los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula II se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula III. Algunos de los derivados del ácido benzoico fundamentales de la fórmula III se conocen y están descritos en la literatura. Los compuestos desconocidos de la fórmula III se pueden preparar por métodos conocidos de la literatura.



La introducción de los nucleófilos fluorocicloalquilo en la posición 4 tiene lugar por sustitución aromática nucleofílica. Derivados adecuadamente protegidos del ácido benzoico de la fórmula III tales como, por ejemplo, los ésteres metílicos o etílicos, se emplean en este caso. L' es un grupo saliente que puede ser sustituido fácilmente por sustitución aromática nucleofílica, tal como F, Cl, Br, I o O-SO₂CF₃.

Los derivados del ácido benzoico de la fórmula II obtenidos se hacen reaccionar después por una de las variantes del procedimiento descritas anteriormente para dar compuestos de la fórmula I de la invención.

Las benzoilguanidinas de la fórmula I son generalmente bases débiles y son capaces de unirse a ácidos para formar sales. Sales de adición ácida adecuadas son sales de todos los ácidos aceptables farmacológicamente, por ejemplo haluros, en particular hidroclouros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos.

Los compuestos de la fórmula I son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE).

Los compuestos de la invención, de la fórmula I, se distinguen por tener normalmente propiedades ADME favorables (absorción, distribución, metabolismo, excreción) comparados con benzoilguanidinas conocidas, junto con actividad excelente en la inhibición del intercambio Na^+/H^+ ; estas propiedades convenientes son dependientes del grupo cicloalquilo fluorado.

En contraste con acilguanidinas conocidas, los compuestos descritos aquí no muestran propiedades saluréticas indeseadas e inconvenientes.

A causa de las propiedades inhibitorias del NHE, los compuestos de la fórmula I y/o II y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son adecuados para la prevención y tratamiento de enfermedades causadas por activación del o un NHE activado, y de enfermedades causadas secundariamente por el deterioro relacionado con el NHE.

Puesto que los inhibidores del NHE actúan predominantemente vía su efecto sobre la regulación del pH celular, generalmente se pueden combinar beneficiosamente con otros compuestos que regulan el pH intracelular, con compañeros de combinación adecuados que son inhibidores del grupo de enzimas de la carbonato-deshidratasa, inhibidores de sistemas que transportan iones bicarbonato, tales como del cotransportador de bicarbonato sódico (NBC) o del intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), e inhibidores del NHE con efecto inhibidor sobre otros subtipos de NHE, porque es posible a través de ellos intensificar o modular los efectos reguladores del pH relevantes farmacológicamente de los inhibidores del NHE descritos aquí.

El uso de los compuestos de la invención se refiere a la prevención y tratamiento de enfermedades agudas y crónicas en medicina veterinaria y humana.

Así, los inhibidores del NHE de la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades causadas por isquemia y por reperusión.

Los compuestos descritos aquí son adecuados, a causa de sus propiedades farmacológicas, como medicamentos antiarrítmicos.

Debido a su componente cardioprotector, los inhibidores del NHE de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son notablemente adecuados para profilaxis del infarto y tratamiento del infarto y para el tratamiento de angina

pectoris, casos en los que también inhiben preventivamente o reducen mucho los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemia. A causa de sus efectos protectores frente a situaciones patológicas hipóxicas e isquémicas, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente usados de acuerdo con la invención pueden usarse, debido a la inhibición del mecanismo de intercambio Na^+/H^+ celular, como medicamentos para el tratamiento de todo daño agudo o crónico inducido por isquemia o enfermedades inducidas originaria o secundariamente con ello.

10 Esto también se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Así, los compuestos se pueden usar durante trasplante de órganos, siendo posible usar los compuestos tanto para proteger los órganos del donante antes y durante la separación como para proteger órganos separados, por ejemplo durante el tratamiento con, o su almacenamiento en, líquidos de baño fisiológico, y durante la
15 transferencia al organismo del receptor.

Los compuestos de la invención son igualmente medicamentos valiosos con un efecto protector cuando se realizan intervenciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo sobre el corazón así como sobre órganos y vasos periféricos.

Ha resultado que los compuestos de la invención son igualmente
20 medicamentos excepcionalmente efectivos para arritmias que amenazan la vida. La fibrilación ventricular se termina y el ritmo sinusal fisiológico del corazón se restablece.

Puesto que los inhibidores del NHE1 de tejidos y órganos humanos, especialmente el corazón, protegen eficazmente no solo frente a daños causados por isquemia y reperfusión, sino también frente al efecto citotóxico de medicamentos como
25 los usados en particular en terapia del cáncer y en la terapia de enfermedades autoinmunes, la administración combinada con compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente es adecuada para inhibir los efectos secundarios citotóxicos, especialmente cardiotóxicos, de los compuestos citados. La reducción de los efectos citotóxicos, especialmente la cardiotoxicidad, resultante de la co-
30 medicación con inhibidores del NHE1 hace posible también aumentar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos. Los beneficios terapéuticos de tal terapia citotóxica se pueden aumentar considerablemente por combinación con inhibidores del NHE.

Además, los inhibidores del NHE1 de la invención de la fórmula I y/o II y/o sus
35 sales aceptables farmacéuticamente se pueden usar cuando hay sobreproducción de hormonas tiroideas que daña el corazón, tirotoxicosis, o en el suministro externo de hormonas tiroideas. Los compuestos de la fórmula I y/o II y/o sus sales aceptables

110
110

farmacéuticamente son así adecuados para mejorar la terapia con medicamentos cardiotóxicos.

De acuerdo con su efecto protector frente al daño inducido por isquemias, los compuestos de la invención son también adecuados como medicamentos para el
5 tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central, siendo adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la apoplejía o de edema cerebral.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son también adecuados para la terapia y profilaxis de enfermedades y trastornos
10 inducidos por sobreexcitabilidad del sistema nervioso central, en particular para el tratamiento de trastornos epilépticos, espasmos clónicos y tónicos inducidos centralmente, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. En estos casos es posible usar los inhibidores del NHE descritos aquí, solos o en combinación con otras sustancias con actividad antiepiléptica o ingredientes
15 antipsicóticos activos, o inhibidores de la carbonato-deshidratasa, por ejemplo con acetazolamida, y con otros inhibidores del NHE o del intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE).

Los compuestos usados de acuerdo con la invención de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son, además, igualmente adecuados para el
20 tratamiento de tipos de choques tales como, por ejemplo, choques alérgicos, cardiogénicos, hipovolémicos y bacterianos.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente pueden igualmente usarse para la prevención y tratamiento de trastornos trombóticos porque ellos mismos, como inhibidores del NHE, son capaces de inhibir la agregación
25 plaquetaria. Son además capaces de inhibir o prevenir la liberación excesiva, que ocurre tras la isquemia y perfusión, de mediadores de la inflamación y coagulación, especialmente del *factor von Willebrand* y de proteínas selectinas trombogénicas. Es posible así reducir y eliminar el efecto patógeno de factores trombogénicos significativos. Los inhibidores del NHE de la presente invención pueden, por tanto,
30 combinarse con otros ingredientes activos anticoagulantes y/o trombolíticos tales como, por ejemplo, el activador del plasminógeno tisular recombinante o natural, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de la trombina, antagonistas del factor Xa, sustancias medicinales con actividad fibrinolítica, antagonistas de receptores del tromboxano, inhibidores de las fosfodiesterasas,
35 antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. Es particularmente beneficioso el uso combinado de los presentes inhibidores del NHE con inhibidores del NCBE y/o

con inhibidores de la carbonato-deshidratasa, tal como, por ejemplo, con la acetazolamida.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, usados de acuerdo con la invención, se distinguen además por un efecto inhibidor fuerte sobre la proliferación de células, por ejemplo la proliferación de fibroblastos y la proliferación de células del músculo liso vascular. Los compuestos de la fórmula I y/o II y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son, por tanto, adecuados como agentes terapéuticos valiosos para enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y por tanto pueden usarse como antiarterioscleróticos, como agentes para el fallo renal crónico, para cánceres.

Fue posible demostrar que la migración celular está inhibida por los compuestos de la invención. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son, por tanto, adecuados como agentes terapéuticos valiosos para enfermedades en las que la migración celular representa una causa primaria o secundaria, tales como, por ejemplo, cánceres con una tendencia pronunciada a la metástasis.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente se distinguen además por un retardo o prevención de trastornos fibróticos. Así, son adecuados como agentes excelentes para el tratamiento de fibrosis cardíaca, y de fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otros trastornos fibróticos. Así, se pueden usar para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo del corazón y de la próstata. Por tanto, son adecuados para la prevención y tratamiento del fallo cardíaco (fallo cardíaco congestivo = CHF) y para el tratamiento y prevención de hiperplasia prostática o hipertrofia prostática.

Puesto que hay elevación significativa en el NHE de hipertensos esenciales, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son adecuados para la prevención y tratamiento de la presión sanguínea alta y de trastornos cardiovasculares. En estos casos se pueden usar solos o con una combinación y compañero de formulación adecuados para el tratamiento de la presión sanguínea alta y de trastornos cardiovasculares. Así, por ejemplo, se pueden combinar uno o más diuréticos con una acción como la de las tiazidas, diuréticos de asa, antagonistas de aldosterona y pseudoaldosterona, tales como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona. Los inhibidores del NHE de la presente invención se pueden usar además en combinación con bloqueantes de canales de calcio tales como verapamil, diltiazem, amlodipina o nifedipina, y con inhibidores de ACE tales como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Otros

172
112

compañeros de combinación beneficiosos son también beta-bloqueantes tales como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de la angiotensina y de sus subtipos de receptores, tales como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, agonistas del receptor de adenosina, inhibidores y activadores de canales de potasio tales como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromakalim, minoxidilo y sus derivados, activadores del canal de potasio sensible al ATP mitocondrial (canal mitoK(ATP)), inhibidores de Kv1.5, etc.

Ha resultado que los inhibidores del NHE1 de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente tienen un efecto antiinflamatorio significativo y así pueden usarse como fármacos antiinflamatorios. En relación con ello es de señalar la inhibición de la liberación de mediadores de inflamación. Así los compuestos pueden usarse solos o en combinación con un fármaco antiinflamatorio para la prevención y tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Compañeros de combinación usados convenientemente son fármacos antiinflamatorios esteroidales y no-esteroidales. Los compuestos de la invención se pueden usar también para el tratamiento de trastornos causados por protozoos, de malaria y de coccidiosis en aves de corral.

Se ha encontrado además que los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente muestran un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas del suero. Generalmente se reconoce que los niveles de grasa sanguínea que son demasiado altos, llamados hiperlipoproteinemias, representan un factor de riesgo esencial para el desarrollo de lesiones vasculares arterioscleróticas, especialmente la enfermedad cardíaca coronaria. La reducción de lipoproteínas de suero elevadas tiene, por tanto, importancia excepcional para la profilaxis y regresión de lesiones arterioscleróticas. Además de la reducción del colesterol total en suero, es particularmente importante reducir la proporción de fracciones lipídicas específicas, aterogénicas, de este colesterol total, en particular de las lipoproteínas de densidad baja (LDL) y de las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), porque estas fracciones lipídicas representan un factor de riesgo aterogénico. En contraste con ello, una función protectora frente a la enfermedad cardíaca coronaria se atribuye a las lipoproteínas de densidad alta. Por consiguiente, los hipolipidémicos deben ser capaces de reducir, no solamente el colesterol total, sino en particular las fracciones VLDL y LDL de colesterol en suero. Se ha encontrado ahora que los inhibidores del NHE1 muestran propiedades valiosas utilizables terapéuticamente respecto a influir sobre los niveles lipídicos en suero. Así, reducen significativamente las elevadas concentraciones de LDL y VLDL en suero, como se ha de observar, por ejemplo

12

debido al aumento de ingestión dietética de una dieta rica en colesterol y lípidos o en casos de alteraciones metabólicas patológicas, por ejemplo hiperlipidemias relacionadas genéticamente. Se pueden usar, por tanto, para la profilaxis y regresión de lesiones arterioscleróticas eliminando un factor de riesgo causal. Se incluyen aquí, no solamente las hiperlipidemias primarias, sino también ciertas hiperlipidemias secundarias que ocurren, por ejemplo, en asociación con la diabetes. Además, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente conducen a una notable reducción de los infartos inducidos por anomalías metabólicas y, en particular, a una reducción significativa de la magnitud del infarto inducido y de su gravedad.

Los compuestos de la invención se usan, por tanto, convenientemente para producir un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia; para producir un medicamento para la prevención de aterogénesis; para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis, para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades inducidas por niveles de colesterol elevados, para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades inducidas por disfunción endotelial, para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de hipertensión inducida por arteriosclerosis, para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de trombosis inducidas por arteriosclerosis, para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de daño isquémico, inducido por hipercolesterolemia e inducido por disfunción endotelial, y daño de reperfusión post-isquémica, para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías inducidas por disfunción endotelial e inducidas por hipercolesterolemia y del fallo cardíaco congestivo (CHF), para producir un medicamento para la prevención y tratamiento de vasoespasmos e infartos de miocardio inducidos por hipercolesterolemia e inducidos por disfunción endotelial, para producir un medicamento para el tratamiento de los mencionados trastornos en combinaciones con sustancias hipotensoras, preferentemente con inhibidores del enzima que transforma la angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor de angiotensina. Una combinación de un inhibidor del NHE de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente con un ingrediente activo que baja los niveles de grasa en sangre, preferentemente con un inhibidor de reductasa HMG-CoA (por ejemplo lovastatina o pravastatina), realizando la última un efecto hipolipidémico y aumentando así las propiedades hipolipidémicas del inhibidor del NHE de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, demuestra ser una combinación favorable con efecto intensificado y uso reducido de ingredientes activos.

Así, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente conducen a la protección eficaz frente al daño endotelial de diversos orígenes. Esta protección de los vasos frente al síndrome de disfunción endotelial significa que los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son medicamentos valiosos para la prevención y tratamiento de vasoespasmos coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular la claudicación intermitente, aterogénesis y arteriosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía dilatada y trastornos trombóticos.

Se ha encontrado además que la benzoilguanidina de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son adecuados en el tratamiento de diabetes no insulino dependientes (NIDDM), en cuyo caso la resistencia a la insulina se reprime. En relación con ello puede ser beneficioso intensificar la actividad antidiabética y tipo de efecto, para que los compuestos de la invención se combinen con una biguanida tal como metformina, con una sulfonilurea antidiabética tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un inhibidor de glucosidasas, con un agonista de PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto de insulina en una forma de administración diferente, con un inhibidor de DB4, con un sensibilizador de insulina o con meglitinida.

Además de los efectos antidiabéticos agudos, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente contrarrestan el desarrollo de las complicaciones posteriores de la diabetes y por tanto se pueden usar como medicamentos para la prevención y tratamiento del daño posterior de la diabetes tal como la nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y otros trastornos que surgen como resultado de la diabetes. En relación con ello se pueden combinar convenientemente con los medicamentos antidiabéticos así descritos bajo tratamiento con NIDDM. La combinación con una forma de dosificación favorable de insulina podría ser particularmente importante en este aspecto.

Los inhibidores del NHE de la invención de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente muestran, además de los efectos protectores frente a sucesos isquémicos agudos y los subsiguientes sucesos de reperfusión que por igual son agudamente presionantes, también efectos directos, utilizables terapéuticamente, sobre trastornos y deterioros del organismo mamífero íntegro que están conectados con manifestaciones del proceso de envejecimiento en avance crónico y que son independientes de estados de hipoperfusión aguda y ocurren bajo condiciones normales no isquémicas. Estas manifestaciones patológicas en relación con la edad inducidas durante el largo tiempo de envejecimiento, tales como dolencia, enfermedad

y muerte, que se pueden tratar ahora con inhibidores del NHE, comprenden trastornos y deterioros que están causados crucialmente por cambios relacionados con la edad en órganos vitales y su función, y se hacen progresivamente importantes en el organismo que envejece.

- 5 Ejemplos de trastornos relacionados con un deterioro funcional relacionado con la edad, con signos de desgaste de órganos con relación a la edad, son la sensibilidad y reactividad inadecuadas de los vasos sanguíneos en relación con las reacciones de contracción y relajación. Este declive, relacionado con la edad, en la reactividad vascular para constreñir y relajar estímulos que son un proceso esencial en el sistema
- 10 cardiovascular y por tanto de vida y muerte, se puede disminuir significativamente o suprimir por inhibidores del NHE. Una función importante y una medida para el mantenimiento de la reactividad vascular es el bloqueo o retardo del avance, relacionado con la edad, de la disfunción endotelial que se puede suprimir muy significativamente por inhibidores del NHE. Los compuestos de la fórmula I y/o sus
- 15 sales aceptables farmacéuticamente son, pues, adecuados notablemente para el tratamiento y prevención del avance, relacionado con la edad, de la disfunción endotelial, especialmente de la claudicación intermitente.

- Un ejemplo de otra variable que caracteriza el proceso de envejecimiento es la disminución de la contractilidad del corazón y la disminución de la adaptación del
- 20 corazón a una realización de bombeo requerida del corazón. Este rendimiento reducido del corazón resultante del proceso de envejecimiento está, en la mayoría de los casos, asociado con una disfunción del corazón que está causada, entre otras cosas, por el depósito de tejido conjuntivo en el tejido cardíaco. Este depósito de tejido conjuntivo está caracterizado por un aumento del peso del corazón, por un
- 25 engrosamiento del corazón y por función restringida del corazón. Fue sorprendente que era posible inhibir, prácticamente por completo, tal envejecimiento del órgano cardíaco. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son por tanto adecuados notablemente para el tratamiento y prevención del fallo cardíaco, del fallo cardíaco congestivo (CHF).

- 30 Puesto que las patentes y solicitudes de patente precedentes han reivindicado el tratamiento de diversos tipos de cánceres que ya han ocurrido, no fue extremadamente sorprendente que, no solamente el cáncer que ya ha ocurrido puede ser curado por inhibición de proliferación, sino que la frecuencia, relacionada con la edad, del desarrollo de cáncer se puede prevenir y retardar muy significativamente por
- 35 inhibidores del NHE. Un hallazgo particularmente digno de señalar es que los trastornos que ocurren de una manera relacionada con la edad en todos los órganos, y no solo ciertos tipos de cáncer, se suprimen u ocurren con un retardo muy significativo.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son adecuados notablemente para el tratamiento y, en particular, para la prevención de tipos de cáncer relacionados con la edad.

5 Se ha encontrado ahora que hay, no solamente un retardo, desplazado muy significativamente en el tiempo y superando la extensión estadística normal, en la aparición de trastornos relacionados con la edad de todos los órganos investigados incluyendo el corazón, vasos, hígado, etc., y un retardo muy significativo en el cáncer relacionado con la edad. Por el contrario, sorprendentemente hay también una
10 prolongación de vida en una medida que no ha sido lograda hasta la fecha por cualquier otro grupo de medicamentos o por productos naturales cualesquiera. Este efecto único de los inhibidores del NHE también hace posible, además del uso de los ingredientes activos solos en seres humanos y animales, que estos inhibidores del NHE se combinen con otros principios activos, medidas, sustancias y productos naturales usados en gerontología y basados en un mecanismo de acción diferente.
15 Tales clases de ingredientes activos usados en terapia gerontológica son: en particular vitaminas y sustancias con actividad antioxidante. Como hay una correlación entre carga calórica o ingestión alimenticia y el proceso de envejecimiento, es posible la combinación con medidas dietéticas, por ejemplo con supresores del apetito. Igualmente se puede tomar en consideración la combinación con medicamentos
20 hipotensores tal como con inhibidores del ACE, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos, antagonistas de Ca^{2+} etc., o con medicamentos que normalizan el metabolismo tales como agentes que disminuyen el colesterol.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente son, pues, notablemente adecuados para la prevención de cambios tisulares
25 relacionados con la edad y para prolongar la vida mientras que se mantiene una alta calidad de vida.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces del antiporte celular sodio/protón (intercambiador Na/H) que, en numerosos trastornos (hipertensión esencial, arteriosclerosis, diabetes, etc.), se eleva también en células que se prestan
30 fácilmente a mediciones, tales como por ejemplo en eritrocitos, plaquetas o leucocitos. Los compuestos usados de acuerdo con la invención son, por tanto, adecuados como herramientas científicas excelentes y simples, por ejemplo en su uso como ayudas de diagnóstico para la determinación y diferenciación de tipos particulares de hipertensión, pero también de arteriosclerosis, de diabetes y de complicaciones
35 posteriores de diabetes, de trastornos proliferativos, etc.

Se reivindica además una medicina para uso humano, veterinario o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la

fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente, solos o en combinación con otros ingredientes o medicamentos activos farmacológicamente.

5 Los medicamentos que comprenden un compuesto I pueden, además, administrarse por ejemplo por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, percutánea o por inhalación, dependiendo la administración preferida de la aparición particular del trastorno. Además, los compuestos I pueden usarse solos o conjuntamente con excipientes farmacéuticos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana. Los medicamentos contienen generalmente ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente en una cantidad de 0,01 mg a 1 mg por unidad de dosis.

15 Los excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son familiares al operario práctico sobre la base de su conocimiento experto. Además de disolventes, formadores de geles, bases de supositorios, excipientes de comprimidos y otros soportes de ingredientes activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, aromas enmascarantes, agentes conservantes, solubilizantes o colores.

20 Para una forma para uso oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para este fin, tales como soportes, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten por métodos convencionales en formas de dosificación adecuadas tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de dos piezas, disoluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Ejemplos de soportes inertes que se pueden usar son goma arábica, magnesita, carbonato magnésico, fosfato potásico, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. Además la preparación puede tener lugar como gránulos tanto secos como húmedos. Ejemplos de soportes aceitosos o disolventes adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.

30 Para administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos se convierten en una disolución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias de costumbre para este fin, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes. Ejemplos de disolventes adecuados son: agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, así como disoluciones de azúcares tales como glucosa o disoluciones de manitol, o también una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

35 Adecuadas como formulaciones farmacéuticas para la administración en la forma de aerosoles o esprais son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I en un disolvente aceptable

farmacéuticamente tal como, en particular, etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes.

La formulación puede comprender también, si se requiere, otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, y un gas propulsor. Tal preparación contiene normalmente el ingrediente activo en una concentración de alrededor de 0,1 a 10, en particular de alrededor de 0,3 a 3% en peso.

La dosificación del ingrediente activo de la fórmula I a administrar y la frecuencia de administración dependen de la potencia y duración de acción de los compuestos usados; también de la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, y del sexo, edad, peso y respuesta individual del mamífero a tratar.

En promedio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I para un paciente con peso de alrededor de 75 kg es al menos 0,001 mg/kg, preferentemente 0,01 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg/kg, preferentemente 1 mg/kg, de peso corporal. Para episodios agudos del trastorno, por ejemplo inmediatamente después de sufrir un infarto de miocardio, puede ser necesario también que las dosis sean más altas. Especialmente en uso i. v. (intravenoso), por ejemplo para un paciente de infarto en una unidad de cuidados intensivos pueden ser necesarios hasta 700 mg por día. La dosis diaria puede dividirse en varias, por ejemplo hasta 4, dosis individuales.

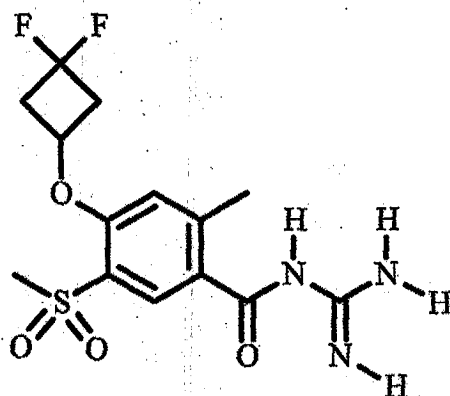
20

Lista de abreviaturas:

ADME	absorción-distribución-metabolismo-excreción
CDI	dimidazol-1-il-metanona
25 DIP	diisopropiléter
DMF	N,N-dimetilformamida
EA	acetato de etilo (EtOAc)
EI	impacto electrónico
eq.	equivalente
30 ES	ionización por electroproyección
Et	etilo
HEP	n-heptano
KOtBu	2-metilpropan-2-olato de potasio
Me	metilo
35 MeOH	metanol
mp	punto de fusión
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona

RT temperatura ambiente
THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1: N-[4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]guanidina.



a) (3,3-difluorociclobutoximetil)benceno.

Se disolvieron 20,0 g de 3-benciloxiciclobutanona (Bull. Chem. Soc. Jpn. (1984), 57(6), 1637) en 150 ml de CH_2Cl_2 , y se añadió gota a gota a RT una disolución de 25,0 g de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre en 30 ml de CH_2Cl_2 . Tras agitar a RT durante 5 h, se añadieron 12,0 g de trifluoruro de dietilaminoazufre. Tras agitar a RT durante 20 h más, la mezcla de reacción se lavó 3 veces con 100 ml de agua cada vez. Se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con EA/HEP 3:1 y subsiguiente destilación kugelrohr produjeron 27,6 g de un aceite incoloro.

b) 3,3-difluorociclobutanol.

Se disolvieron 22,4 g de (3,3-difluorociclobutoximetil)benceno en 100 ml de éter dietílico, y se añadieron 1,4 g de Pd/C al 10%. La hidrogenación se realizó a RT bajo 20 bar de H_2 durante 5 h. El catalizador se lavó con 10 ml de éter dietílico, y la disolución se destiló. Se obtuvieron 14,0 g del producto (punto de ebullición 80°C) como una mezcla con éter dietílico y tolueno. Esta mezcla se hizo reaccionar sin más purificación.

c) 4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo.

Se disolvieron 370 mg de 4-fluoro-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo, 297 mg de 3,3-difluorociclobutanol y 1,47 g de Cs_2CO_3 en 10 ml de NMP anhidro y se agitaron a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó después con 125 ml de

una disolución acuosa de NaHCO_3 concentrada al 50% y se extrajo 3 veces con 100 ml de EA cada vez. Se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con DIP dio por resultado 380 mg de un aceite incoloro.

5 Rf (DIP) = 0,21.

MS (DCI): 335.

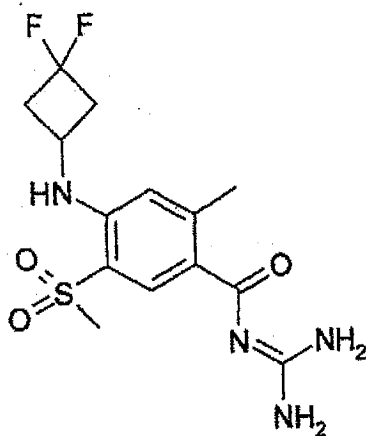
d) N-[4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]guanidina.

Se disolvieron 566 mg de cloruro de guanidinio en 5 ml de DMF anhidra y se añadieron a una disolución de 604 mg de KOTBu en 5 ml de DMF anhidra. Esta
10 disolución de guanidina en DMF preparada de esta manera se añadió a una disolución de 360 mg de 4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo en 5 ml de DMF y se agitó a RT durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con 125 ml de una disolución acuosa de NaHCO_3 concentrada al 50% y se extrajo 3 veces con 80 ml de EA cada vez. Se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se separó en vacío. La
15 cromatografía sobre gel de sílice con EA/MeOH 5:1 produjo 175 mg de cristales incoloros, mp 273°C (con descomposición).

Rf (EA/MeOH 5:1) = 0,50

MS (ES^+): 362

20 Ejemplo 2: N-[4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilben-zoil]-guanidina.



a) 3,3-difluorociclobutilamina, hidrocioruro

25 16,7 g de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (*J. Org. Chem.* 1987, 52, 1872) se disolvieron en 180 ml de CHCl_3 y se añadieron 36 ml de H_2SO_4 (al 98%). La mezcla se calentó hasta 50°C y, a esta temperatura, se añadieron en porciones, durante 45 minutos, 16 g de NaN_3 . Se continuó agitando durante 2 h a 50°C y luego la

mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y, por último, se vertió sobre 250 g de hielo. Se extrajo 3 veces con sendos 100 ml de dietiléter y, así, se retroaislaron 0,7 g de ácido 3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico que no había reaccionado. La fase acuosa se ajustó a pH = 12-13 con solución acuosa de NaOH y se extrajo 3 veces con sendos 100 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó todavía con 100 ml de agua y, a continuación, los componentes volátiles se eliminaron en vacío. Se obtuvieron 15,3 g de un sólido incoloro, mp 315°C (con descomposición).

b) N-(3,3-difluorociclobutil)-metanosulfonamida

0,60 g de 3,3-difluorociclobutilamina, hidrocloreuro se suspendieron en 40 ml de CH₂Cl₂ y, a RT, se añadieron 2,9 ml de trietilamina. En este caso se obtuvo una solución transparente. A continuación, se añadió lentamente, gota a gota, 1,0 ml de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 16 h a esta temperatura. Después se eliminaron en vacío los componentes volátiles y el residuo se recogió con 200 ml de EA, así como 100 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se distribuyó. A continuación, la fase orgánica se lavó todavía 2 veces con sendos 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHSO₄ y 2 veces con sendos 30 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó en vacío. Se obtuvieron 700 mg de una resina incolora.

R_f (EA) = 0,28

MS (DCI): 186

c) 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo

0,70 g de N-(3,3-difluoro-ciclobutil)-metanosulfonamida, 0,93 g de 4-fluoro-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo y 1,5 ml de N"-terc.-butil-N,N,N',N'-tetrametilguanidina se disolvieron en 10 ml de NMP (anhidra) y se agitaron durante 6 h a 150°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con 200 ml de EA y se lavó, primeramente, 3 veces con sendos 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHSO₄ y luego 3 veces con sendos 30 ml de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó en vacío. La cromatografía en gel de sílice con DIP proporcionó 220 mg de una espuma incolora.

R_f (DIP) = 0,31

MS (ES⁺): 334

d) Ácido 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoico

210 mg de 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo se disolvieron en 10 ml de dioxano y se mezclaron con una solución acuosa de NaOH 2N. Se agitó durante 18 h a RT y, a continuación, los disolventes se eliminaron en vacío. El residuo se recogió en 10 ml de agua, se ajustó a pH = 2 con solución

acuosa de HCl y se extrajo 3 veces con sendos 20 ml de EA. Se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó en vacío. Se obtuvieron 196 mg de un sólido amorfo.

R_f (EA) = 0,40

MS (ES^+): 318

- 5 e) N-[4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoi]guanidina
- 40 mg de ácido 4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoico se disolvieron en 1 ml de DMF (anhidra) y, a RT, se añadieron 26 mg de CDI y la mezcla se agitó a RT durante 6 h y se obtuvo la imidazolidina intermedia. Al mismo tiempo, 72 mg de hidrocloreto de guanidina se agitaron, junto con 70 mg de KOtBu durante 30 minutos a RT en 1 ml de DMF (anhidra). Esta solución de la base de guanidina se añadió a continuación a la solución de la imidazolidina y la mezcla se dejó reposar durante 18 h a RT. A continuación, se diluyó con 50 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 8 con solución acuosa diluida de HCl. Se extrajo tres veces con sendos 10 ml de EA, se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó en vacío. Se obtuvieron 37 mg de un sólido amorfo.
- 15

R_f (EE/MeOH 10:1) = 0,12

MS (ES^+): 360

La inhibición del NHE-1 se determinó como sigue:

- 20 Ensayo FLIPR para determinar inhibidores del NHE-1 por medida de la recuperación del pH_i en líneas celulares transfectadas que expresan NHE-1 humano.

- Este ensayo se realiza en un FLIPR (lector de placa de imagen fluorescente) con placas de microvaloración con 96 pocillos de paredes en negro con bases claras.
- 25 Las líneas celulares transfectadas que expresan los diversos subtipos de NHE (la línea celular parental LAP-1 no muestra actividad NHE endógena alguna como resultado de mutagénesis y subsiguiente selección) se siembran el día precedente a una densidad de ~25000 células/pocillo.

- [El medio de cultivo para las células transfectadas (Iscove + suero de ternera fetal al 10%) contiene además G418 como antibiótico de selección con el fin de asegurar la presencia de las secuencias transfectadas].
- 30

- El ensayo real comienza con la separación del medio de cultivo y la adición de 100 μl de tampón de carga por pocillo (BCECF-AM 5 μM [2',7'-bis(carboxietil)-5-(y -6)-carboxifluoresceína, éster acetoximetílico] en NH_4Cl 20 mM, cloruro de colina 115 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). Las células se incuban después a 37°C durante 20 minutos. Esta incubación conduce a la carga de las células con el colorante fluorescente cuya
- 35

intensidad de fluorescencia depende del pH_i , y con NH_4Cl que hace a las células ligeramente alcalinas.

[El precursor colorante no fluorescente BCECF-AM es, como éster, penetrable en las membranas. El colorante real BCECF que no es penetrable en las membranas se libera en el interior de las células por las esterasas.].

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

Como el equilibrio del NH_4^+ intracelular con NH_3 y H^+ se perturba por la eliminación del NH_4^+ extracelular y por el subsiguiente paso instantáneo del NH_3 a través de la membrana celular, el procedimiento de lavado da por resultado H^+ remanente en el interior de las células, que es la causa de la acidificación intracelular. Esto puede finalmente conducir a la muerte celular si ello persiste durante tiempo suficientemente largo.

Es importante en este punto que el tampón de lavado está libre de sodio (<1 mM) porque los iones sodio extracelulares suelen conducir a una recuperación instantánea del pH_i a través de la actividad de las isoformas del NHE clonadas.

Es igualmente importante para todos los tampones usados (tampón de carga, tampón de lavado, tampón de recuperación) no contener iones HCO_3^- , porque la presencia de bicarbonato conduciría a la activación de interferir sistemas reguladores del pH_i dependiente del bicarbonato, presentes en la línea celular parental LAP-1.

Las placas de microvaloración con las células acidificadas se transfieren después (hasta 20 minutos después de la acidificación) al FLIPR. En el FLIPR, el colorante fluorescente intracelular es excitado por luz con una longitud de onda de 488 nm generada por un láser de argón, y los parámetros medidos (potencia de láser, tiempo de iluminación y apertura de la cámara CCD incorporada al FLIPR) se eligen para que la señal fluorescente promedio por pocillo esté entre 30000 y 35000 unidades relativas de fluorescencia.

La medida real en el FLIPR comienza con una fotografía que es tomada por la cámara CCD cada dos segundos bajo control de software. Después de diez segundos, la recuperación del pH intracelular se inicia añadiendo 90 μl de tampón de recuperación (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, $MgCl_2$ 1,25 mM, $CaCl_2$ 1,25 mM, K_2HPO_4

124
124

0,97 mM, KH_2PO_4 0,23 mM, HEPES 10 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con NaOH]) por medio de un pipeteador de 96 pocillos incorporado al FLIPR.

5 Los pocillos control positivos (actividad del NHE 100%) son aquellos a los que se añade tampón de recuperación puro, mientras que los controles negativos (actividad del NHE 0%) reciben tampón de lavado. El tampón de recuperación con el doble de concentración de la sustancia de prueba se añade a todos los demás pocillos. La medida en el FLIPR termina después de 60 mediciones (dos minutos).

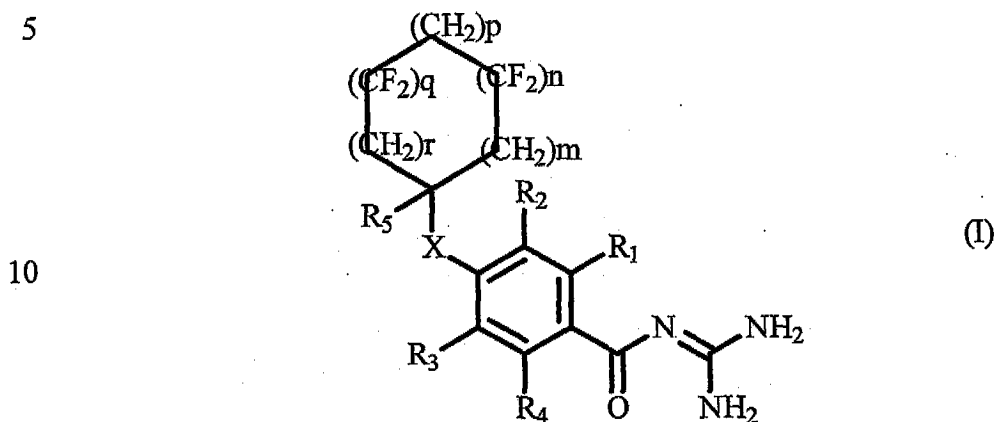
10 Los datos en bruto se exportan al programa ActivityBase. Este programa calcula en primer lugar las actividades del NHE para cada concentración de sustancia probada y, a partir de éstas, los valores IC_{50} para las sustancias. Como el curso de la recuperación del pH_i no es lineal a lo largo del experimento, sino que cae al final debido a la actividad decreciente del NHE a valores más altos del pH_i , es importante seleccionar para evaluación de la medida la parte en la que el aumento de la fluorescencia de los controles positivos es lineal.

15

Ejemplo	IC_{50} [nM] de inhibición del NHE1
1	5,9

REIVINDICACIONES

1. Una benzoilguanidina cicloalquilderivada fluorada de la fórmula I



15 en la que los significados son:

X oxígeno, azufre o NR6;

R6 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o $(CH_2)_k-CF_3$;

k 0, 1, 2 ó 3;

m cero, 1, 2 ó 3;

20 n cero, 1, 2 ó 3;

p cero, 1, 2 ó 3;

q 1, 2 ó 3;

r cero, 1, 2 ó 3;

donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;

25 R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, F, Cl, -OR(7),

-NR(8)R(9) o $-C_sF_{2s+1}$;

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

independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono o $(CH_2)_t-CF_3$;

30 s 1, 2, 3, ó 4;

t 0, 1, 2, 3 ó 4;

R2 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o CF_3 ;

R3 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CF_3 o SO_uR_{10} ;

u cero, 1 ó 2;

35 R10 alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono o NR11R12;

R11 y R12 independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

126
A2b

- R4 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, F, Cl, -OR(13),
-NR(14)R(15) o $-C_vF_{2v+1}$;
R(13), R(14) y R(15),
independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de
5 carbono o $(CH_2)_wCF_3$;
v 1, 2, 3 ó 4;
w 0, 1, 2, 3, ó 4;
R5 hidrógeno o F;
y sus sales aceptables farmacéuticamente.
- 10 2. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en la que
los significados son:
X oxígeno, azufre o NR6;
R6 hidrógeno, metilo o CH_2CF_3 ;
15 m cero, 1 ó 2;
n cero, 1 ó 2;
p cero, 1 ó 2;
q 1 ó 2;
r cero, 1 ó 2;
20 donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;
R1 hidrógeno, metilo, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) o $-CF_3$;
R(7), R(8) y R(9),
independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, CF_3 o CH_2CF_3 ;
R2 hidrógeno, F, Cl, metilo o CF_3 ;
25 R3 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, CF_3 , SO_2CH_3 o
 SO_2NH_2 ;
R4 hidrógeno, metilo, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) o $-CF_3$;
R(13), R(14) y R(15),
independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, CF_3 o CH_2CF_3 ;
30 R5 hidrógeno o F;
y sus sales aceptables farmacéuticamente.
3. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la
que los significados son:
35 X oxígeno, azufre o NR6;
R6 hidrógeno, metilo o CH_2CF_3 ;
m cero ó 1;

26

n cero, 1 ó 2;

p cero ó 1;

q 1 ó 2;

r cero ó 1;

5 donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;

R1 hidrógeno, metilo, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) o -CF₃;

R(7), metilo, CF₃ o CH₂-CF₃;

R(8) y R(9),

independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo o CH₂-CF₃;

10 R2 hidrógeno, F o Cl;

R3 CF₃, SO₂CH₃ o SO₂NH₂;

R4 hidrógeno;

R5 hidrógeno o F;

y sus sales aceptables farmacéuticamente.

15

4. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionado del grupo:

N-[4-(3,3-difluorociclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina,

N-[4-(3,3-difluorociclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina,

20 N-[4-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina y

N-[4-[(3,3-difluorociclobutil)metilamino)-5-etanosulfonil-2-metilbenzoil]-guanidina

y sus sales aceptables farmacéuticamente.

25

5. Un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para usar como medicamento.

30

6. El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de daño agudo o crónico, trastornos o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por sucesos isquémicos o por sucesos de reperfusión, para el tratamiento o profilaxis de arritmias, de fibrilación ventricular del corazón que amenaza la vida, de infarto de miocardio, de angina pectoris, para el tratamiento o profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de apoplejía o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o profilaxis de estados de choque, o de enfermedades en las que la proliferación celular representa

35

una causa primaria o secundaria, de cáncer, de metástasis, de hipertrofia prostática, de hiperplasia prostática, de aterosclerosis o de deterioros del metabolismo lipídico, de presión sanguínea alta, en particular de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos resultantes de sobreexcitabilidad del CNS (sistema nervioso central), tales como epilepsia o convulsiones inducidas centralmente, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) o daños posteriores de la diabetes, de trombosis, o trastornos resultantes de disfunción endotelial, de claudicación intermitente, para el tratamiento o profilaxis de trastornos fibróticos de órganos internos, trastornos fibróticos del hígado, trastornos fibróticos del riñón, trastornos fibróticos de vasos y trastornos fibróticos del corazón, para el tratamiento o profilaxis del fallo cardíaco o de fallo cardíaco congestivo, trastornos inflamatorios agudos o crónicos, de trastornos causados por protozoos, de malaria y de coccidiosis en aves de corral y para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para proteger y restablecer trasplantes para métodos quirúrgicos, para prevenir el cambio tisular relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y reducción de los efectos cardiotoxicos en tirototoxicosis o para producir una ayuda de diagnóstico.

20

7. El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de daño agudo o crónico, trastornos o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por sucesos isquémicos o por sucesos de reperfusión, para el tratamiento o profilaxis de arritmias, de fibrilación ventricular del corazón que amenaza la vida, de infarto de miocardio, de angina pectoris, para el tratamiento o profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de apoplejía o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o profilaxis de estados de choque, o de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, de cáncer, de metástasis, de hipertrofia prostática, de hiperplasia prostática, de arteriosclerosis o de deterioros del metabolismo lipídico, de presión sanguínea alta, en particular de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos resultantes de sobreexcitabilidad del CNS, tales como epilepsia o convulsiones inducidas centralmente, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o

35

- psicosis, para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) o daños posteriores de la diabetes, de trombosis, o trastornos resultantes de disfunción endotelial, de claudicación intermitente, para el tratamiento o profilaxis de trastornos fibróticos de órganos internos, trastornos fibróticos del hígado, trastornos fibróticos del riñón, trastornos fibróticos de vasos y trastornos fibróticos del corazón, para el tratamiento o profilaxis del fallo cardíaco o de fallo cardíaco congestivo, trastornos inflamatorios agudos o crónicos, de trastornos causados por protozoos, de malaria y de coccidiosis en aves de corral y para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para proteger y restablecer trasplantes para métodos quirúrgicos, para prevenir el cambio tisular relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y reducción de los efectos cardiotoxicos en tirotoxicosis o para producir una ayuda de diagnóstico.
- 15 8. El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en la reivindicación 7 en combinación con medicamentos cardiotoxicos y citotoxicos o ingredientes activos para producir un medicamento con propiedades cardiotoxicas y citotoxicas reducidas.
- 20 9. El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, como se reivindica en la reivindicación 6 y/o 7, para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de deterioros agudos y crónicos, trastornos o trastornos subsiguientes indirectos de órganos y miembros causados por sucesos isquémicos o por sucesos de reperfusión.
- 25 10. El uso del compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos como se reivindica en la reivindicación 6 y/o 7 para producir un medicamento para el tratamiento de fibrilación ventricular del corazón que amenaza la vida.
- 30 11. El uso del compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos como se reivindica en la reivindicación 6 y/o 7 para producir un medicamento para el tratamiento de o profilaxis de metástasis.
- 35

130
~~130~~

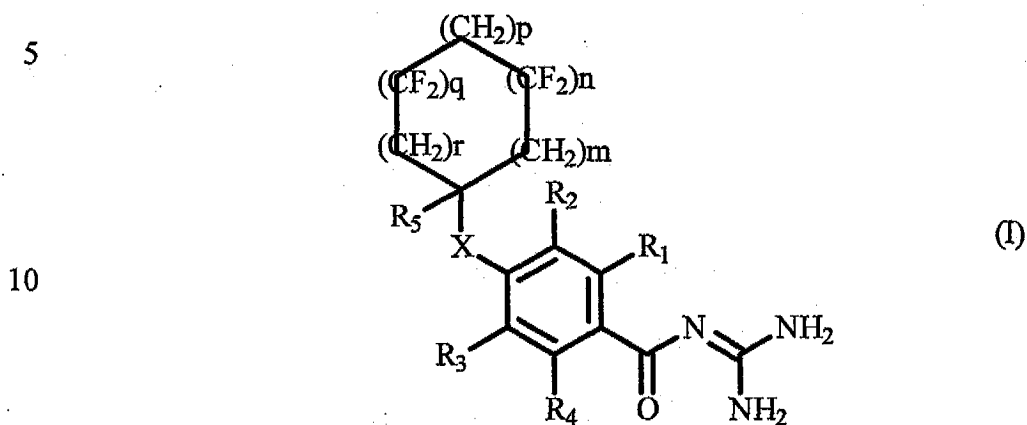
12. El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, como se reivindica en la reivindicación 6 y/o 7 para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas del corazón, de fallo
5 cardíaco o de fallo cardíaco congestivo.

13. Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 4,
10 junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente.

14. Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 4,
15 junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente en combinación con otros ingredientes o medicamentos activos farmacológicamente.

Resumen

Benzoilguanidinas cicloalquilderivadas fluoradas de la fórmula I



15

son adecuadas como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para profilaxis de infartos y tratamiento de infartos y también para el tratamiento de angina pectoris. También inhiben preventivamente los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemia y de fallo cardíaco.

20

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-123482

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 550 DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2005 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 29 DE JUNIO DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ _____

NO ☒ _____



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) N.º de publicación: **ES 2 096 840**

(51) Int. Cl.º: C07D 213/70, A61K 31/44

C07D 213/65, C07D 213/64

C07D 217/24, C07D 215/20

C07D 215/26, C07D 207/32

A61K 31/47, C07D 521/00

(12)

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **93119782.6**

(86) Fecha de presentación : **08.12.93**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0 602 523**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.94**

(54) Título: **Benzoilguanidinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o agente para diagnóstico, así como medicamento que las contiene.**

(30) Prioridad: **15.12.92 DE 42 42 191**
09.04.93 DE 43 11 800

(73) Titular/es: **Hoechst Aktiengesellschaft**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

(45) Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.03.97

(72) Inventor/es: **Lang, Hans-Jochen;**
Kleemann, Heinz-Werner;
Scholz, Wolfgang y
Albus, Udo

(45) Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.03.97

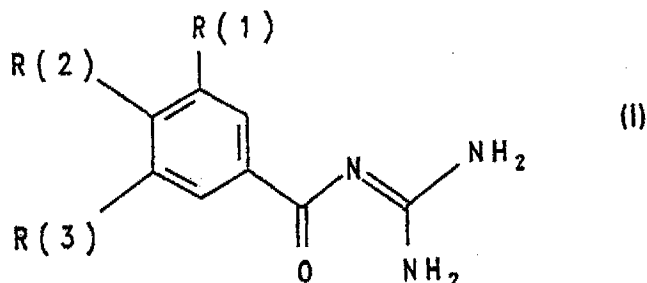
(74) Agente: **Díez de Rivera y Hoces, Alfonso**

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

DESCRIPCION

Benzoilguanidinas sustituidas, procedimiento para su producción, su uso como medicamento o agente para diagnóstico, así como medicamentos que las contienen.

La invención se refiere a benzoilguanidinas de la fórmula I



en la que:

R(1) significa hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{R}(16)-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{O}_q$, $\text{R}(4)-\text{SO}_m$ ó $\text{R}(5)\text{R}(6)\text{N}-\text{SO}_2$, con

m cero, 1 ó 2;

p cero ó 1;

q cero ó 1;

R(16) significa $\text{C}_r\text{F}_{2r+1}$;

r significa 1, 2 ó 3;

R(4) y R(5) significan

alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_3-C_6), $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(7)$ ó CF_3 ;

n significa cero, 1, 2, 3 ó 4;

R(7) significa cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo,

el cual no está sustituido o está sustituido con 1 - 3 sustituyentes del grupo F, Cl, CF_3 , metilo, metoxi ó $\text{NR}(8)\text{R}(9)$;

R(8) y R(9) significan

H o alquilo (C_1-C_4);

o

R(5) significa también H;

R(6) significa H o alquilo (C_1-C_4);

o

R(5) y R(6) significan,

juntos, 4 ó 5 grupos metileno, de los cuales un grupo CH_2 puede estar reemplazado por oxígeno, S, NH, $\text{N}-\text{CH}_3$ ó N-bencilo;

R(2) significa nitrógeno-heteroarilo (C_1-C_9),

que está enlazado a través de C ó N y que no está sustituido o está sustituido por 1-3 sustituyentes del grupo F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoxi, hidroxilo, amino, metilamino o dimetilamino:

o

R(2) significa $-\text{SR}(10)$, $-\text{OR}(10)$ ó $-\text{NR}(10)\text{R}(11)$;

R(10) significa $-\text{C}_a\text{H}_{2a}$ -nitrógeno-heteroarilo (C_1-C_9),

que no está sustituido o está sustituido por 1-3 sustituyentes del grupo F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino:

a significa cero, 1 ó 2;

R(11) y R(12)

independientemente uno de otro, están definidos como R(10) o significan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

5 R(3) está definido como R(1), o significa alquilo (C₁-C₆) o X-R(13);

X significa oxígeno, S ó NR(14);

R(14) significa H o alquilo (C₁-C₃);

10 R(13) significa H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈)

o -C₆H_{2b}-R(15);

b significa cero, 1, 2, 3, ó 4;

15 ó

R(13) y R(14) significan,

juntos, 4 ó 5 grupos metileno, de los cuales un grupo CH₂ puede estar reemplazado por oxígeno, S, NH, N-CH₃ ó N-bencilo;

20

R(15) significa fenilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1 - 3 sustituyentes del grupo F, Cl, CF₃, metilo, metoxi ó NR(8)R(9);

25

R(8) y R(9) significan

H o alquilo (C₁-C₄);

así como sus sales farmacéuticamente aceptables;

30 con excepción de los compuestos I en los que simultáneamente:

R(1) significa R(4)-SO_m ó R(5)R(6)NSO₂, y

R(2) significa heteroarilo (C₁-C₉),

35

así como con excepción del compuesto ácido 4-(3-piridiloxi)-3-N-pirrolidinobenzoico-guanidina.

Son preferidos compuestos de la fórmula I, en la que:

40 (R)1 significa hidrógeno, F, Cl, -C≡N, R(16)-C_pH_{2p}-O_q, R(4)-SO_m ó R(5)R(6)N-SO₂;

p significa cero ó 1;

q significa cero ó 1;

R(16) significa C_rF_{2r+1};

45

r significa 1, 2 ó 3;

m significa cero, 1 ó 2;

R(4) y R(5) significan

50

alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₃-C₄), -C_nH_{2n}-R(7) ó CF₃;

n significa cero ó 1;

R(7) significa cicloalquilo (C₃-C₈) o fenilo,

55

el cual no está sustituido o está sustituido con 1 - 3 sustituyentes del grupo F, Cl, CF₃, metilo, metoxi ó NR(8)R(9);

R(8) y R(9) significan

H o metilo;

60 o

R(5) significa H;

R(6) significa H o metilo;

ES 2 096 840 T3

R(3) significa hidrógeno, metilo, ciano, -CF₃, F ó Cl;

y los demás radicales se definen como antes,

5 así como sus sales farmacéuticamente aceptables;

con excepción de los compuestos I, en los que simultáneamente:

R(1) significa R(4)-SO_m ó R(5)R(6)NSO₂, y

10 R(2) significa heteroarilo (C₁-C₉),

y con excepción del compuesto ácido 4-(3-piridiloxi)-3-N-pirrolidinobenzoico-guanidina.

15 Son preferidos especialmente compuestos I, en los que:

(R)1 significa hidrógeno, F, Cl, -C≡N, R(4)-SO_m ó R(5)R(6)N-SO₂-;

m significa, cero 1 ó 2;

20 R(4) significa metilo ó CF₃;

o

R(5) y R(6) significan,

independientemente uno de otro, H o metilo;

25 R(2) significa nitrógeno-heteroarilo (C₁-C₉),

que está enlazado a través de C o N y que no está sustituido o está sustituido con un radical de la serie F, Cl, CF₃, CH₃, metoxi y dimetilamino:

30 o

R(2) significa -SR(10), -OR(10) ó -NR(10)R(11);

R(10) significa -C_aH_{2a}-nitrógeno-heteroarilo (C₁-C₉),

35 que no está sustituido o está sustituido con un radical del grupo F, Cl, CF₃, CH₃, metoxi y dimetilamino;

a significa cero, 1 ó 2;

R(11) y R(12) significan,

40 independientemente uno de otro, hidrógeno o metilo;

R(3) significa metilo, ciano, trifluorometilo, F, Cl o hidrógeno;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables;

45 con excepción de los compuestos I, en los que simultáneamente:

R(1) significa R(4)-SO_m ó R(5)R(6)NSO₂, y

50 R(2) significa nitrógeno-heteroarilo (C₁-C₉),

y con excepción del compuesto ácido 4-(3-piridiloxi)-3-N-pirrolidinobenzoico-guanidina.

55 Por nitrógeno-heteroarilo (C₁-C₉) se entienden especialmente radicales que derivan de fenilo o naftilo, en los cuales uno o varios grupos CH están reemplazados por N y/o en los cuales al menos dos grupos CH contiguos están reemplazados por S, NH u O (con formación de un anillo aromático de cinco miembros), y los cuales contienen al menos un átomo de nitrógeno. Además de ello, uno o los dos átomos del sitio de condensación de radicales bicíclicos (como en indolizínilo) pueden ser también átomos de N.

60 Como nitrógeno-heteroarilo son válidos, especialmente, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazínilo, pirimidínilo, piridazínilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, cinolinilo.

reivindicaciones.

El documento EP-A-416 499 describe ya compuestos similares, pero estos no satisfacen todavía todas las exigencias; su solubilidad, especialmente, deja mucho que desear.

5 En la Patente de EE.UU. 3 780 027 se reivindican acilguanidinas que son estructuralmente análogas a los compuestos de la fórmula I y que se derivan de diuréticos del asa de Henle asequibles en el comercio, como bumetanida. En correspondencia, se informa de una fuerte actividad salidiurética para estos compuestos.

10 Por lo tanto, era sorprendente que los compuestos conformes a la invención no mostraran ninguna propiedad salidiurética, desventajosa e indeseable, pero sí muy buenas propiedades antiarrítmicas, tales como las que se presentan, por ejemplo, en manifestaciones de carencia de oxígeno. Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, los compuestos se adecúan de forma sobresaliente como medicamentos antiarrítmicos, con componente cardioprotector para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto, así como para el tratamiento de la angina de pecho, inhibiendo o disminuyendo fuertemente también, de forma preventiva, los procesos fisiopatológicos en la formación de lesiones inducidas por isquemias, especialmente en el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemias. A causa de sus acciones protectoras ante situaciones patológicas de hipoxia e isquémicas, los compuestos conformes a la invención de la fórmula I, como consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio celular Na^+/H^+ , pueden emplearse como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas desencadenadas por isquemias o de enfermedades primarias o secundarias inducidas por ellas. Esto concierne a su uso como medicamentos en intervenciones operativas, por ejemplo en trasplantes de órganos, pudiéndose emplear los compuestos tanto para la protección de los órganos en el donante antes y durante la extracción, para la protección de los órganos extraídos, por ejemplo en el tratamiento con o en su almacenamiento en líquidos de baño fisiológicos, como también en su traslado al organismo receptor. Los compuestos son asimismo valiosos medicamentos de acción protectora en la realización de intervenciones angioplásticas operativas, por ejemplo en el corazón, así como también en vasos periféricos. En correspondencia con su acción protectora frente a lesiones inducidas por isquemias, los compuestos son adecuados también como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central (SNC), siendo adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la apoplejía o de edemas cerebrales. Además de ello, los compuestos conformes a la invención de la fórmula I son adecuados asimismo para tratamientos de formas de choque, tales como por ejemplo el choque alérgico, cardiógeno, hipovolémico y bacteriano.

35 Además de ello, los compuestos conformes a la invención de la fórmula I se distinguen por una fuerte acción inhibidora sobre la proliferación de células, por ejemplo de la proliferación de células de fibroblastos y de la proliferación de células de la musculatura lisa de los vasos. Por eso, los compuestos de la fórmula I entran en consideración como valiosos agentes terapéuticos para enfermedades en las cuales la proliferación de células constituye una causa primaria o secundaria y, por eso, pueden emplearse como antiateroscleróticos, agente contra complicaciones diabéticas tardías, enfermedades cancerosas, enfermedades fibróticas, tales como fibrosis pulmonar, fibrosis hepática o fibrosis renal, hipertrofias e hiperplasias de órganos, especialmente en la hiperplasia de la próstata o bien la hipertrofia de la próstata.

45 Los compuestos conformes a la invención son valiosos inhibidores del antiportador celular sodio-protones (intercambiador Na^+/H^+) que está incrementado en numerosas enfermedades (hipertonía esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.), también en células cuyas mediciones son fácilmente accesibles, tales como por ejemplo en eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Por lo tanto, los compuestos conformes a la invención son adecuados como instrumento científico sobresaliente y sencillo, especialmente en su uso como agentes de diagnóstico para la determinación y diferenciación de determinadas formas de la hipertonía, pero también de la aterosclerosis, de la diabetes, enfermedades proliferativas, etc. Además de ello, los compuestos de la fórmula I son adecuados para la terapia preventiva, para evitar la génesis de la hipertensión sanguínea, por ejemplo de la hipertonía esencial.

55 Frente a los compuestos conocidos, los compuestos según la invención muestran una solubilidad en agua significativamente mejorada. Por lo tanto, son esencialmente más adecuados para administraciones intravenosas.

60 Los medicamentos que contienen un compuesto I pueden administrarse en este caso por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal o mediante inhalación, dependiendo la forma de administración preferida del respectivo cuadro de la enfermedad. En este caso, los compuestos I pueden administrarse en solitario o junto con coadyuvantes galénicos y, ciertamente, tanto en medicina veterinaria como, también, en

medicina humana.

Qué coadyuvantes son adecuados para la formulación deseada del medicamento es familiar para el especialista en virtud de sus conocimientos técnicos. Junto con disolventes, formadores de geles, bases para supositorios, coadyuvantes para comprimidos y otros soportes de sustancia activa pueden emplearse, por ejemplo, antioxidantes, agentes dispersantes, emulsionantes, desespumantes, correctores del sabor, agentes conservantes, inductores de disolución o colorantes.

Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para ello, tales como sustancias de soporte, estabilizantes o diluyentes inertes y, mediante los métodos habituales, se llevan a las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, grageas, cápsulas enchufables, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Como soporte inerte pueden emplearse, por ejemplo, goma arábiga, magnesia, carbonato magnésico, fosfato potásico, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. En este caso, el preparado puede realizarse tanto como granulado seco como, también, húmedo. Como sustancias de soporte oleosas o como disolventes entran en consideración, por ejemplo, aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

Para la administración subcutánea o intravenosa, los compuestos activos se llevan a solución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales para ello, tales como inductores de disolución, emulsionantes u otros coadyuvantes. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo: agua, solución fisiológica de sal común o alcoholes, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, y junto a ellos también soluciones de azúcares, tales como soluciones de glucosa o manita, o también una mezcla de los distintos disolventes mencionados.

Como formulación farmacéutica para la administración en forma de aerosoles o atomizadores son adecuadas, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de la sustancia activa de la fórmula I en un disolvente farmacéutico inocuo, tal como especialmente etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes.

Si es necesario, la formulación puede contener, además, otros coadyuvantes farmacéuticos, tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, así como un gas propelente. Un preparado de este tipo contiene la sustancia activa habitualmente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, especialmente de aproximadamente 0,3 al 3% en peso.

La dosificación de la sustancia activa de la fórmula I a administrar y la frecuencia de la administración dependen de la fuerza de la actividad y duración de la actividad de los compuestos empleados; además, también del tipo y gravedad de la enfermedad a tratar, así como del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del mamífero a tratar.

Por término medio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I para un paciente de aproximadamente 75 kg de peso asciende a al menos 0,001 mg/kg, preferiblemente a 0,01 mg/kg, hasta como máximo 10 mg/kg, preferiblemente a 1 mg/kg de peso corporal. Para irrupciones agudas de la enfermedad, por ejemplo inmediatamente después de sufrir un infarto de corazón, pueden ser aún necesarias dosificaciones más altas y, sobre todo, más frecuentes, por ejemplo hasta 4 dosis individuales diarias. Especialmente en la administración intravenosa, por ejemplo en pacientes de un infarto en cuidados intensivos pueden ser necesarios hasta 200 mg diarios.

Lista de abreviaturas:

MeOH	metanol
DMF	N,N-dimetilformamida
NBS	N-bromosuccinimida
AIBN	α,α -azo-bis-isobutironitrilo
EI	impacto de electrones
DCI	ionización química de desorción
TA	temperatura ambiente
EE	acetato de etilo (EtOAc)
DIP	diisopropiléter
MTB	metil-t-butiléter
P. f.	Punto de fusión

139

139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUIS PATIÑO LEIVA
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04123482
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	- 12187
	Folios	011

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP03/05738
Fecha de Presentación Internacional 2-06-2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 37 a 59) como se radicó inicialmente.
Modificaciones (Folios: 103 a 124).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 13 (Folios: 60 a 65) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 14 (Folios: 125 a 130).

1.3. Prioridad: 13/06/2002, DE 10226462.7.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Benzoilguanidinas cicloalquilderivadas fluoradas y su uso como medicamento".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula I, que son derivados de benzoilguanidina cicloalquilderivadas fluoradas; los compuestos pueden existir como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas de ellos. La solicitud comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas I y II.

Las benzoilguanidinas de la fórmula I son generalmente bases débiles y son capaces de unirse a ácidos para formar sales. Los compuestos de la fórmula I son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE). Los compuestos de la solicitud, se distinguen por tener normalmente propiedades ADME favorables (absorción, distribución, metabolismo, excreción) comparados con benzoilguanidinas conocidas, junto con actividad excelente en la inhibición del intercambio Na^+/H^+ ; estas propiedades convenientes son dependientes del grupo cicloalquilo fluorado.

Los inhibidores de NHE de la solicitud son adecuados para el tratamiento de enfermedades causadas por isquemia y por reperusión. Los compuestos son adecuados como medicamentos antiarrítmicos. Son adecuados para profilaxis del infarto y tratamiento del infarto y para el tratamiento de angina pectoris, casos en los que también inhiben preventivamente o reducen mucho los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de daño inducido por isquemia.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 5 (folios: 125 a 127): Una benzoilguanidina cicloalquilderivada fluorada de la fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Reivindicaciones 6 a 12 (folios: 127 a 130): El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente, de las reivindicaciones 1 a 4.

Reivindicaciones 13 y 14 (folio: 130): Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales aceptables farmacéuticamente junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores del antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE).

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en compuestos derivados de benzoilguanidinas cicloalquil derivados de fórmula I.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC C07C 317/46.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

La(s) reivindicación (es) 6 a 12 (folios: 127 a 130), que se refiere(n) a el uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de daño agudo o crónico, no se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

5. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 13 de junio de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

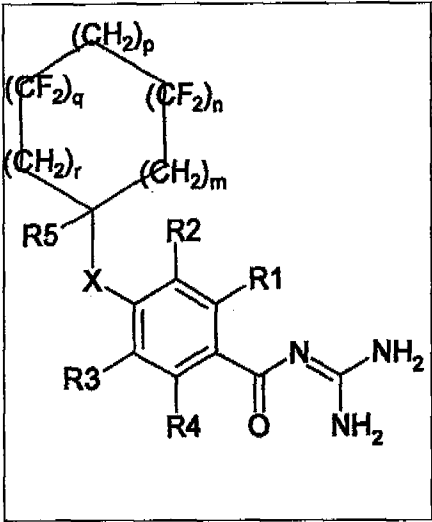
Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	ES 2096840	Benzoilguanidinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o agente para diagnóstico, así como medicamento que las contiene	16 de marzo de 1997

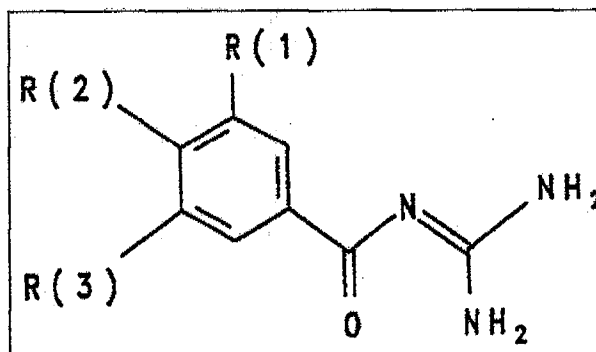
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: derivados de benzoilguanidinas cicloalquil derivados, de fórmula I, que son inhibidores del intercambiador Na⁺/H⁺:



La anterioridad ES 2096840 (folios: 133 a 138), menciona benzoilguanidinas sustituidas que son inhibidoras del antiportador celular sodio-protones (intercambiador Na^+/H^+) para el tratamiento de enfermedades como: aterosclerosis, diabetes, enfermedades proliferativas, fibrosis pulmonar, acción protectora en la realización de intervenciones angioplásticas operativas, por ejemplo en el corazón.



Donde R^2 significa nitrógeno-heteroarilo C_{1-9} y que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de: F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoxi, hidroxí, entre otros.

Como se puede observar, el documento ES 2096840 menciona compuestos derivados de benzoilguanidinas que tienen en la posición de R^2 un anillo heteroarilo que puede estar sustituido hasta en 3 posiciones por flúor, mientras que en la presente solicitud, en esa misma posición se encuentra un cicloalquilo que puede estar sustituido por flúor hasta en dos posiciones. Ambos compuestos, tanto de la anterioridad como de la presente solicitud, tienen la misma actividad farmacológica.

Es sabido por una persona medianamente versada en la materia, que un anillo heteroarilo sustituido por flúor y un cicloalquilo sustituido por flúor pueden ser bioisómeros, es decir, que no van a influir en un cambio importante de actividad farmacológica, como sucede con el objeto de la presente solicitud que no cambió la actividad de las benzoilguanidinas ya conocidas en el estado de la técnica. De hecho, a lo largo de la presente solicitud, no se observan datos que demuestren una ventaja técnica frente a lo que se conocía o un efecto técnico inesperado. Por lo tanto, sería obvio para una persona medianamente versada en la materia, reemplazar un heteroarilo sustituido con flúor por un cicloalquilo sustituido con flúor sin que se altere la actividad farmacológica de las benzoilguanidinas.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos inhibidores del antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE), se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de benzoilguanidinas sustituidas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de las benzoilguanidinas reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 y sus dependientes de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto inesperado o especial a los compuestos y medicina que los contiene, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 divulgaba previamente derivados de benzoilguanidina como inhibidores de NHE (folios: 133 a 138), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud compuestos derivados de benzoilguanidina; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio utilizar este documento. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

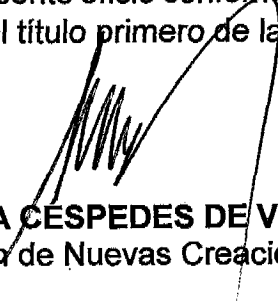
7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	ES 2096840	1 a 5, 13 y 14	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 Nº 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 26 SET. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2753	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--