



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-123481

54. TITULO

Benzoilguanidinas cicloalquildesivadas fluoradas y su uso como medicamento.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07C 317/46

71. SOLICITANTE

Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74. APODERADO

Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C.,

9 de diciembre de 2004

GF

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: **Brüningsstrasse 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: **GUSTAVG HOLLMANN RESTREPO**
Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**
Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____
Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **KLEEMANN Heinz-Werner**
Dirección **Mainstrasse 29,**
Nacionalidad o Domicilio: **65474 Bischofsheim, Alemania**

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/05738** Fecha **Junio 2 de 2003**
Publicación Internacional No. **WO 03/106410 A1** Fecha **Diciembre 24 de 2003**

⑥ **Título (54)** **BENZOILGUANIDINAS CICLOALQUILDERIVADAS FLUORADAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **C07C 317/46**

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Alemania

(32) Fecha
Junio 13, 2002

(31) Numero de Solicitud
102 26 462.7

⑨ **Comprobante de pago No.** **04-94.800**

Fecha **Diciembre 7, 2004**

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

56589

- ☒ 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 invéntor 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 deposito 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

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

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

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84123482 88888888 Folios: 77
Fecha (AMD): 2004-12-09 15:50:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 94,800
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

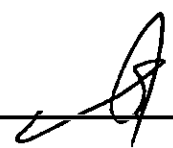
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23289971	06/12/2004	1,688,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref: 56089

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

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.

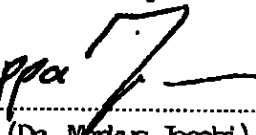
as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names 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 offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

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

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

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000


(Dr. Markus Jacobi) Signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308, apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, 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.

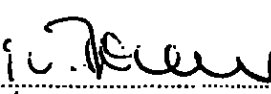
A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotos y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión;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

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

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000


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

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

Corporation
Company's

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

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

Fed. Rep. of Germany

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

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

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

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

de

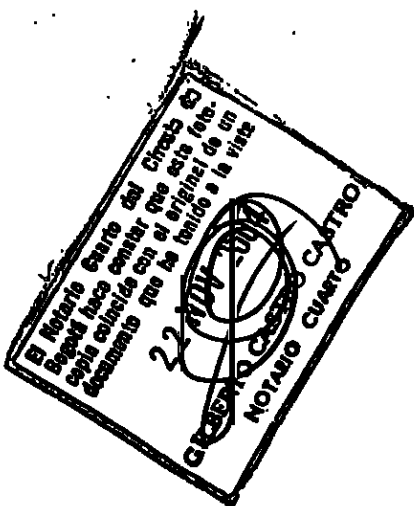
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten 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 ac-
cording 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
tigt ist

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

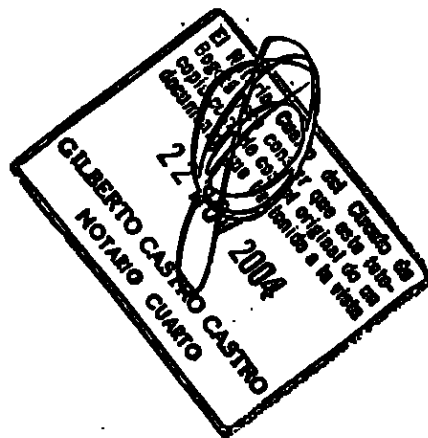


Kostenberechnung

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. Han Antonius Reil
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

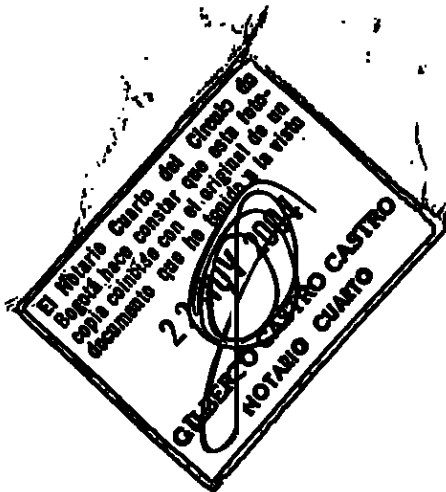
Frankfurt am Main, den 27. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

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

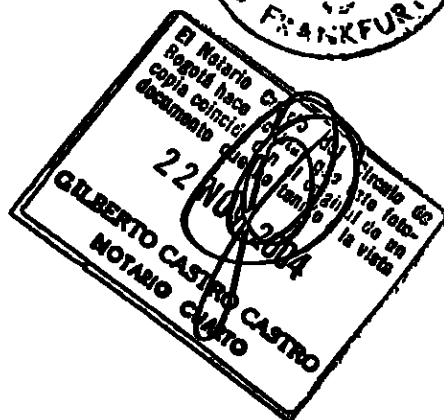
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



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,

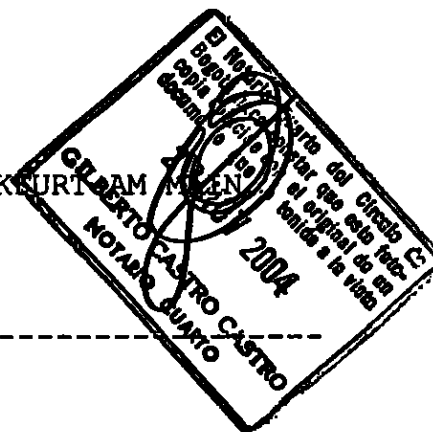
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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

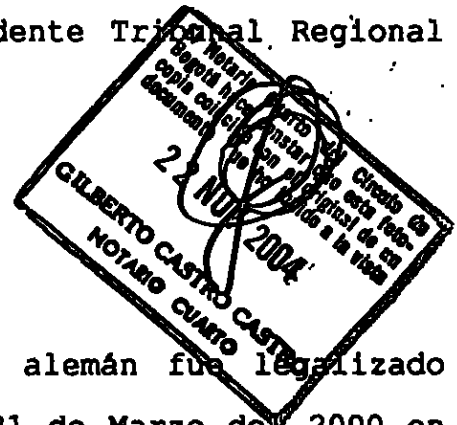
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

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. 3433 Minjusticia

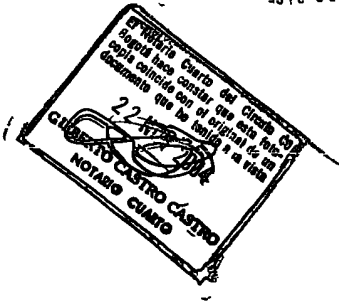
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES

10017
100078
W/2ke
TIPPA APARECER
POR EFECTO DE SEPARA
ACORDOS INDICADOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2020 MAR 23 *10/04/19*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



DEAV2002/0035 CO PCT

Los suscritos
(We, the undersigned)

1) Dr. Heinz-Werner Kleemann; Mainstraße 29, 65474 Bischofsheim, Germany

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**"FLUORINATED CYCLOALKYL-DERIVATISED BENZOYLGUANDINES AND
THEIR USE AS A MEDICAMENT"**

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los
privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together
with its privileges and

anexidades a favor de **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**, domiciliada
en **Frankfurt am Main, Alemania**
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciled in Frankfurt,
Germany)

Firma de los cedentes
Firmado en Frankfurt
El

Signatures of Assignors
Signed at
on

INVENTORS:

1st: Heinz-Werner Kleemann

ppa [Signature] 1.1.3/14

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt
On

Firma del Cesionario
Firmado en
el

Nummer 1410/2004 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, dass er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, vor mir anerkannten Unterschriften der Herren

I hereby certify that Messrs.

- 1. Dr. Heinz-Werner Kleemann,
 wohnhaft / resident
 Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim,
- 2. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein,
 wohnhaft/resident 65527 Niedernhausen,
- 3. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer,
 wohnhaft/resident Frankfurt am Main,

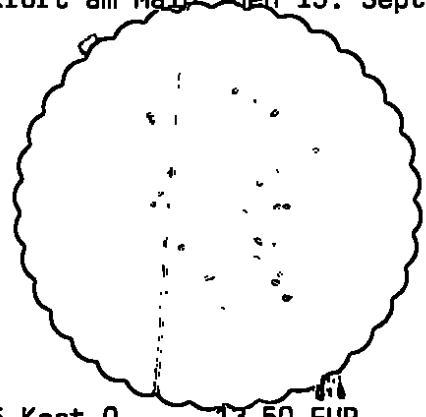
werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.
Gleichzeitig wird bestätigt, dass die Personen zu 2) und 3) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

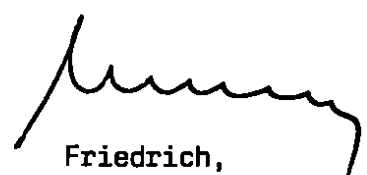
have signed this document.
They are personally known to me.
At the same time it is confirmed that the persons 2) and 3) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Aventis Pharma Deutschland GmbH in Frankfurt am Main
laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 09.09.2004 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

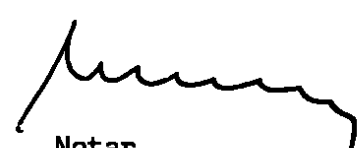
according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on 09.09.2004 or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 15. September 2004




Friedrich,
Notar/Notary

<u>Kostenrechnung :</u>	
Wert : 10.000,-- EUR	
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.	13,50 EUR
Gebühr § 150 Kost.O.	13,-- EUR
Mehrwertsteuer 16 %	4,24 EUR
	<u>30,74 EUR</u>
	=====


Notar

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Friedrich

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main

6. am 17. Sep. 2004

7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 91 Ea A 1113

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

i. v.

Schlitz



[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1410/2004

El Notario confirma que él le preguntó los firmantes acerca de la eventual existencia de algún impedimento previo en el sentido del Artículo 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. Esta pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Dr. Hans-Werner Kleemann,
domiciliado en Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim,
2. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein,
domiciliado en 65527 Niedernhausen,
3. Apoderado Dieter Breuer,
domiciliado en Frankfurt am Main,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo se confirma que las personas mencionadas en 2) y 3) están autorizadas para firmar en nombre y representación de la compañía

Aventis Pharma Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main,

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 que fue revisado el día 09 de Septiembre del 2004 o según consta en el poder que he tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 15 de Septiembre del 2004
KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)

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

Nota de gastos

Valor del negocio: 10.000,00 EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disposición Imp.	13,50 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
16% I.V.A.	4,24 EUROS
Total:	30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (firma)

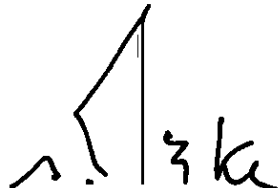
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: Friedrich
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt/Main
6. El día: 17 Septiembre 2004
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 6887
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL EN
FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: En representación: Schlitz


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Hcc. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

287898
Adolf Watzke
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 23 A 10: 04
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA C

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/106410 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 317/46,
317/48; 317/44, A61K 31/155, A61P 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05738

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juni 2003 (02.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 26 462.7 13. Juni 2002 (13.06.2002) DECU, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

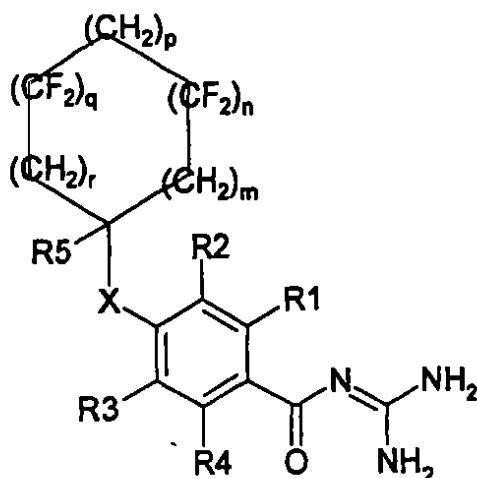
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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.

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).(72) Erfinder: KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29,
65474 Bischofsheim (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: FLUORINATED CYCLOALKYL-DERIVATISED BENZOYLGUANIDINES AND THEIR USE AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: FLUORIERTE CYCLOALKYL-DERIVATISIERTE BENZOYLGUANIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT



(I)

(57) Abstract: Fluorinated cycloalkyl-derivatised benzoylguanidines of formula (I) are suitable for use as anti-arrhythmic medicaments comprising cardioprotective components for the prophylaxis and treatment of infarcts and also for the treatment of angina pectoris. They also preventatively inhibit the pathophysiological processes during the occurrence of ischaemically induced damage, in particular during the triggering of ischaemically induced cardiac arrhythmia and cardiac failure.

(57) Zusammenfassung: Fluorierte Cycloalkyl-derivatisierte Benzoylguanidine der Formel (I) sind als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris geeignet. Sie inhibieren auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien und der Herzinsuffizienz.

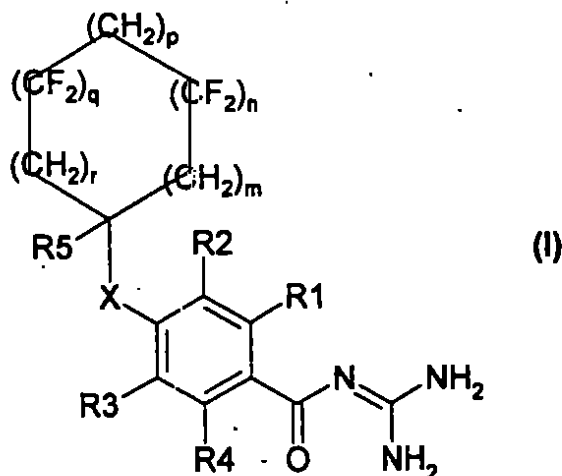
WO 03/106410 A1

FLUORIERTE CYCLOALKYL-DERIVATISIERTE BENZOYLGUANIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT

Fluorierte Cycloalkyl-derivatisierte Benzoylguanidine; Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament, sowie sie enthaltendes Medikament.

5

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin bedeuten:

10 X Sauerstoff, Schwefel oder NR₆;

R₆ Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (CH₂)_k-CF₃;

k 0, 1, 2 oder 3;

m Null, 1, 2 oder 3;

n Null, 1, 2 oder 3;

15 p Null, 1, 2 oder 3;

q 1, 2 oder 3;

r Null, 1, 2 oder 3;

wobei die Summe von m, n, p, q und r mindestens 2 ist;

R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) oder -C_sF_{2s+1};

20

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

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder (CH₂)_t-CF₃;

s 1, 2, 3 oder 4;

t 0, 1, 2, 3 oder 4;

R2 Wasserstoff, F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, CF₃ oder SO_uR10;

u Null, 1 oder 2;

5 R10 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder NR11R12;

R11 und R12 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R4 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) oder -C_vF_{2v+1};

10 R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder (CH₂)_w - CF₃;

v 1, 2, 3 oder 4;

w 0, 1, 2, 3 oder 4;

15 R5 Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

X Sauerstoff, Schwefel oder NR6;

20 R6 Wasserstoff, Methyl oder CH₂-CF₃;

m Null, 1 oder 2;

n Null, 1 oder 2;

p Null, 1 oder 2;

q 1 oder 2;

25 r Null, 1 oder 2;

wobei die Summe von m, n, p, q und r mindestens 2 ist;

R1 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) oder -CF₃;

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

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

30 R2 Wasserstoff, F, Cl, Methyl oder CF₃;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, CF₃, SO₂CH₃ oder SO₂NH₂;

R4 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) oder -CF₃;

R(13), R(14) und R(15)

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

R5 Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

10 X Sauerstoff, Schwefel oder NR₆;

R6 Wasserstoff, Methyl oder CH₂-CF₃;

m Null oder 1;

n Null, 1 oder 2;

p Null oder 1;

15 q 1 oder 2;

r Null oder 1;

wobei die Summe von m, n, p, q und r mindestens 2 ist;

R1 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) oder -CF₃;

R(7) Methyl, CF₃ oder CH₂-CF₃;

20 R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder CH₂-CF₃;

R2 Wasserstoff, F oder Cl;

R3 CF₃, SO₂CH₃ oder SO₂NH₂;

R4 Wasserstoff;

25 R5 Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus der Gruppe:

30 N-[4-(3,3-Difluoro-cyclobutoxy)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin,

N-[4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin,

N-{4-[(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-methyl-amino]-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl}-
guanidin

und

N-{4-[(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-methyl-amino]-5-ethansulfonyl-2-methyl-benzoyl}-

5 guanidin

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Die Verbindungen der Formel I, zum Beispiel die Substituenten R1 bis R4, enthalten
ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander
10 sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere,
als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

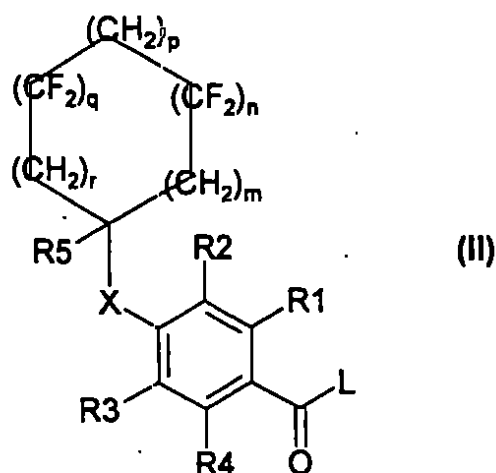
Die vorliegende Erfindung umfasst alle tautomeren Formen der Verbindungen der
Formel I und II.

15 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie
Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in
Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-
Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-
Methylpropyl) und tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl). Bevorzugte Alkylreste sind Methyl,
20 Ethyl, n-Propyl und Isopropyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1,
2, 3, 4 oder 5, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für
solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluorethyl.
Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen die Summe aus m, n, o, p, q und
r 2 bis 6 beträgt.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der
Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II

5



worin R(1) bis R(5) sowie m bis r die angegebene Bedeutung besitzen und L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umgesetzt.

5

Die aktivierten Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in dem Fachmann bekannter Weise aus den zugrundeliegenden

- 10 Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in dem Fachmann bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

- Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere
- 15 aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Benzoesäuren (Formel II, L = OH) herstellen, wie die Methylester der Formel II mit L = OCH₃ durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazolide der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)], die gemischten Anhydride mit
- 20 Cl-COOC₂H₅ oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch Aktivierungen von Benzoesäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit O-[(Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escor, Leiden, 1991]

möglich sind. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel II sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

5

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel II mit Guanidin erfolgt in dem Fachmann bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Benzoessäuremethylester (II, L = OCH₃) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF bei Temperaturen von 20°C bis zur Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreiem Guanidin wurde vorteilhaft in aprotischen inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan oder DMF gearbeitet. Aber auch Wasser kann unter Gebrauch einer Base wie beispielsweise NaOH als Lösungsmittel bei der Umsetzung von II mit Guanidin verwendet werden.

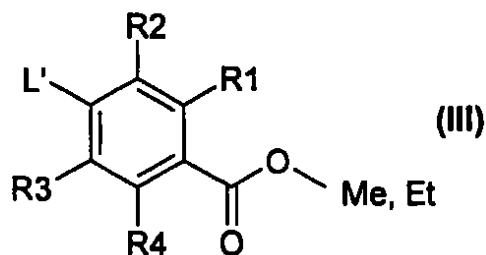
10

15

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, zum Beispiel in Form von überschüssigem Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

20

Die Carbonsäurederivate der Formel II können aus Verbindungen der Formel III hergestellt werden. Ein Teil der zugrundeliegenden Benzoessäurederivate der Formel III ist bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten Verbindungen der Formel III können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.



25

Die Einführung der Fluorocycloalkyl-Nucleophile in die 4-Position erfolgt durch nucleophile aromatische Substitution. Hierbei werden geeignet geschützte

Benzoessäure-Derivate der Formel III, wie zum Beispiel die Methyl- oder Ethylester eingesetzt. L' bezeichnet eine durch nucleophile aromatische Substitution leicht substituierbare Fluchtgruppe wie F, Cl, Br, I, oder O-SO₂CF₃.

- 5 Die erhaltenen Benzoessäurederivate der Formel II werden anschließend nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten zu erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt.

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

- 15 Die Verbindungen der Formel I sind substituierte Acylguanidine und inhibieren den zellulären Natrium-Protonen-Antiporter (Na⁺/H⁺-Exchanger, NHE).

Den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeichnen sich gegenüber bekannten Benzoylguanidinen durch ungewöhnlich günstige ADME(Absorption-Distribution-Metabolism-Excretion)-Eigenschaften, verbunden mit ausgezeichneter

- 20 Wirksamkeit in der Inhibition des Na⁺/H⁺-Austauschs aus; bedingt werden diese vorteilhaften Eigenschaften durch die fluoriierte Cycloalkylgruppe.

Im Gegensatz zu bekannten Acylguanidinen zeigen die hier beschriebenen Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen salidiuretischen Eigenschaften.

25

Aufgrund der NHE-inhibitorischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch eine Aktivierung bzw. durch einen aktivierten NHE verursacht werden, sowie von Krankheiten, die sekundär durch die NHE-

- 30 bedingten Schädigungen verursacht werden.

Da NHE Inhibitoren in überwiegender Weise über ihre Beeinflussung der zellulären pH-Regulation wirken, können diese generell in günstiger Weise mit anderen, den intrazellulären pH-Wert regulierenden Verbindungen kombiniert werden, wobei Inhibitoren der Enzymgruppe der Carboanhydrasen, Inhibitoren der Bicarbonationen transportierenden Systeme wie des Natrium-Bicarbonat-Cotransporters (NBC) oder des Natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE), sowie NHE-Inhibitoren mit inhibitorischer Wirkung auf andere NHE-Subtypen, als Kombinationspartner infrage kommen, weil durch sie die pharmakologisch relevanten pH-regulierenden Effekte der hier beschriebenen NHE-Inhibitoren verstärkt oder moduliert werden können.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen betrifft die Prävention und die Behandlung akuter und chronischer Krankheiten in der Veterinär- und in der Humanmedizin.

15 So eignen sich die erfindungsgemäßen Inhibitoren des NHE zur Behandlung von Krankheiten, die durch Ischämie und durch Reperfusion hervorgerufen werden.

Die hier beschriebenen Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel geeignet.

20 Durch ihre cardioprotektive Komponente eignen sich die NHE-Inhibitoren der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze hervorragend zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, 25 inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden 30 oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden.

Dies betrifft auch ihre Verwendung als Arzneimittel für chirurgische Eingriffe. So können die Verbindungen bei Organ-Transplantationen verwendet werden, 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 erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Organen und Gefäßen.

Es zeigte sich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen außerordentlich wirksame Arzneimittel sind gegen lebensbedrohliche Arrhythmien. Kammerflimmern wird beendet und der physiologische Sinus-Rhythmus des Herzens wiederhergestellt.

Da NHE1-Inhibitoren menschliches Gewebe und Organe, insbesondere das Herz, nicht nur effektiv gegen Schäden schützen, die durch Ischämie und Reperfusion verursacht werden, sondern auch gegen die cytotoxische Wirkung von Arzneimitteln, wie sie insbesondere in der Krebstherapie und der Therapie von Autoimmunerkrankungen Anwendung finden, ist die kombinierte Verabreichung mit Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze geeignet, die cytotoxischen, insbesondere cardiotoxischen Nebenwirkungen der genannten Verbindungen zu inhibieren. Durch die Verminderung der cytotoxischen Effekte, insbesondere der Cardiotoxizität, infolge Ko-Medikation mit NHE1-Inhibitoren kann außerdem die Dosis der cytotoxischen Therapeutika erhöht und/oder die Medikation mit solchen Arzneimitteln verlängert werden. Der therapeutische Nutzen einer solchen cytotoxischen Therapie kann durch die Kombination mit NHE-Inhibitoren erheblich gesteigert werden.

Außerdem können die erfindungsgemäßen NHE1-Inhibitoren der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze bei einer herzscheidigenden Überproduktion von Schilddrüsenhormonen, der Thyreotoxikose, oder bei der externen Zufuhr von

Schilddrüsenhormonen Verwendung finden. Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit zur Verbesserung der Therapie mit cardiotoxischen Arzneimitteln.

- 5 Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des Zentralnervensystems, geeignet, wobei sie zum Beispiel zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind.

10

- Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich auch zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen und Störungen, die durch Übererregbarkeit des Zentralnervensystems ausgelöst werden, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des epileptischen Formenkreises, zentral
- 15 ausgelöster klonischer und tonischer Spasmen, psychische Depressionszustände, Angsterkrankungen und Psychosen. Dabei können die hier beschriebenen NHE-Inhibitoren allein angewandt werden oder in Kombination mit anderen antiepileptisch wirkenden Substanzen oder antipsychotischen Wirkstoffen, oder
- Carboanhydratasehemmern, beispielweise mit Acetazolamid, sowie mit weiteren
- 20 Inhibitoren des NHE oder des natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE).

- Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze ebenfalls zur Behandlung
- 25 von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

- Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze können ebenfalls zur Prävention und zur Behandlung thrombotischer Erkrankungen
- 30 verwendet werden, da sie als NHE-Inhibitoren die Plättchenaggregation selbst inhibieren können. Darüberhinaus können sie die nach Ischämie und Reperfusion stattfindende überschießende Freisetzung von Entzündungs- und

Gerinnungsmediatoren, insbesondere des *von Willebrand Faktors* und thrombogener Selectin-Proteine hemmen bzw. verhindern. Damit kann die pathogene Wirkung bedeutender thrombogener Faktoren vermindert und ausgeschaltet werden. Deshalb sind die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombinierbar mit weiteren

5 antikoagulativen und/oder thrombolytischen Wirkstoffen wie beispielsweise recombiantem oder natürlichen tissue plasminogen activator, Streptokinase, Urokinase, Acetylsalizylsäure, Thrombinantagonisten, Faktor Xa-Antagonisten, fibrinolytisch wirkenden Arzneistoffen, Thromboxan Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Factor-VIIa-Antagonisten, Clopidogrel, Ticlopidin

10 usw. Eine kombinierte Anwendung der vorliegenden NHE-Inhibitoren mit NCBE-Inhibitoren und/oder mit Inhibitoren der Carboanhydrase, wie beispielsweise mit Acetazolamid, ist besonders günstig.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der

15 Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskulzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die

20 Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen das chronische Nierenversagen, Krebserkrankungen, verwendet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die erfindungsgemäßen Verbindungen die

25 Zellmigration inhibiert wird. Daher kommen die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellmigration eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, wie beispielsweise Krebserkrankungen mit ausgeprägter Neigung zur Metastasierung.

30 Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zeichnen sich weiterhin durch eine Verzögerung oder Verhinderung von fibrotischen Erkrankungen aus. Sie eignen sich somit als ausgezeichnete Mittel zur Behandlung

von Fibrosen des Herzens, sowie der Lungenfibrose, Leberfibrose, der Nierenfibrose und anderer fibrotischer Erkrankungen.

Sie können somit zur Behandlung von Organhypertrophien und -hyperplasien, beispielsweise des Herzens und der Prostata verwendet werden. Sie sind deshalb zur

- 5 Prävention und zur Behandlung der Herzinsuffizienz (congestive heart failure = CHF) wie auch bei der Behandlung und Prävention der Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie geeignet.

- 10 Da der NHE bei essentiellen Hypertonikern signifikant erhöht ist, eignen sich die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und zur Behandlung des Bluthochdrucks und von Herz-

Kreislaufkrankungen. Dabei können sie allein oder mit einem geeigneten Kombinations- und Formulierungspartner zur Bluthochdruckbehandlung und von Herz-

- 15 Kreislaufkrankungen zur Anwendung kommen. So können beispielsweise ein oder mehrere thiazid-artig wirkende Diuretika, Loop-Diuretika, Aldosteron- und Pseudoaldosteron-Antagonisten, wie Hydrochlorothiazid, Indapamid, Polythiazid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Bumetanid, Amiloride, Triamteren, Spironolacton oder Epleron, kombiniert werden. Weiterhin können die NHE-Inhibitoren der
- 20 vorliegenden Erfindung in Kombination mit Calcium-Antagonisten, wie Verapamil, Diltiazem, Amlodipin oder Nifedipin, sowie mit ACE-Hemmern, wie beispielsweise Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Fosinopril oder Captopril verwendet werden. Weitere günstige Kombinationspartner sind auch β -Blocker wie Metoprolol, Albuterol usw., Antagonisten des Angiotensin-Rezeptors und seiner Rezeptor-Subtypen wie Losartan,
- 25 Irbesartan, Valsartan, Omapatrilat, Gemopatrilat, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, Adenosin- Rezeptoragonisten, Inhibitoren und Aktivatoren von Kaliumkanälen wie Glibenclamide, Glimepirid, Diazoxide, Cromokalim, Minoxidil und deren Derivate, Aktivatoren des mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanals (mitoK(ATP) Kanal), Inhibitoren des Kv1.5 usw.

30

Es zeigte sich, dass NHE1 Inhibitoren der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eine signifikante antiphlogistische Wirkung haben und somit als

Antiinflammatorika verwendet werden können. Dabei fällt die Inhibition der Freisetzung von Entzündungsmediatoren auf. Die Verbindungen können somit allein oder in Kombination mit einem Antiphlogistikum bei der Prävention oder Behandlung chronischer und akuter inflammatorischer Erkrankungen verwendet werden. Als

- 5 Kombinationspartner werden vorteilhaft steroidale und nicht-steroidale Antiinflammatorika verwendet. Auch können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden bei der Behandlungen von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, von Malaria und der Hühnercoccidiose.
- 10 Es wurde außerdem gefunden, dass Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe
- 15 Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Neben der Reduktion des Serum-Gesamtcholesterins kommt der Senkung des Anteils spezifischer atherogener Lipidfraktionen dieses
- 20 Gesamtcholesterins, insbesondere der low density Lipoproteine (LDL) und der very low density Lipoproteine (VLDL) eine besondere Bedeutung zu, da diese Lipidfraktionen einen atherogenen Risikofaktor darstellen. Dagegen wird den high density Lipoproteinen eine Schutzfunktion gegen die koronare Herzkrankheit zugeschrieben. Dementsprechend sollen Hypolipidämika in der Lage sein, nicht nur das Gesamtcholesterin, sondern insbesondere die VLDL und LDL-
- 25 Serumcholesterinfraktionen zu senken. Es wurde nun gefunden, dass NHE1 Inhibitoren bezüglich der Beeinflussung der Serumlipidspiegel wertvolle therapeutisch verwertbare Eigenschaften zeigen. So erniedrigen sie signifikant die erhöhte Serum Konzentrationen von LDL und VLDL, wie sie beispielsweise durch erhöhte diätetische Einnahme einer cholesterin- und lipidreichen Kost oder bei pathologischen
- 30 Stoffwechselveränderungen, beispielsweise genetisch bedingten Hyperlipidämien zu beobachten sind. Sie können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen

Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipidämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien, wie sie zum Beispiel beim Diabetes vorkommen. Darüber hinaus führen die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zu einer deutlichen Reduktion der durch Stoffwechselanomalien induzierten Infarkte und insbesondere zu einer signifikanten Verminderung der induzierten Infarktgröße und dessen Schweregrades.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der Atherosklerose, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Hypertonie, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Thrombosen, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter ischämischer Schäden und postischämischer Reperfusionsschäden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter kardialer Hypertrophien und Cardiomyopathien und der congestiven Herzinsuffizienz (CHF), zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter koronarer Gefäßspasmen und myocardialer Infarkte, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (zum Beispiel Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-

Inhibitors der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze steigert, erweist sich als günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem Wirkstoffeinsatz.

- 5 So führen Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zu einen wirksamen Schutz gegen Endothelschädigungen unterschiedlicher Genese. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer
- 10 Gefäßspasmen, peripherer Gefäßkrankheiten, insbesondere von claudicatio intermittens, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

- Außerdem wurde gefunden, dass Benzoylguanidine der Formel I und/oder deren
- 15 pharmazeutisch verträgliche Salze geeignet in der Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes (NIDDM) sind, wobei die Insulinresistenz zurückgedrängt wird. Dabei kann es zur Verstärkung von antidiabetischer Wirksamkeit und Wirkqualität der erfindungsgemäßen Verbindungen günstig sein, diese mit einem Biguanid wie Metformin, mit einem antidiabetischen Sulfonylharnstoff, wie Glyburide, Glimepiride,
- 20 Tolbutamid usw., einem Glucosidase Inhibitor, einem PPAR Agonisten, wie Rosiglitazone, Pioglitazone etc., mit einem Insulinpräparat unterschiedlicher Verabreichungsform, mit einem DB4 Inhibitor, mit einem Insulinsensitizer oder mit Meglitinide zu kombinieren.

- 25 Neben den akuten antidiabetischen Effekten wirken die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze der Entstehung diabetischer Spätkomplikationen entgegen und können deshalb als Arzneimittel zur Prävention und Behandlung diabetischer Spätschäden, wie der diabetischen Nephropathie, der diabetischen Neuropathie, der diabetischen Retinopathie, der diabetischen
- 30 Cardiomyopathie und anderen, als Folge des Diabetes auftretenden Erkrankungen verwendet werden. Dabei können sie mit den soeben unter NIDDM-Behandlung beschriebenen antidiabetischen Arzneimitteln vorteilhaft kombiniert werden. Der

Kombination mit einer günstigen Darreichungsform von Insulin dürfte dabei eine besondere Bedeutung zukommen.

- Die erfindungsgemäßen NHE-Inhibitoren der Formel I und/oder deren pharmazeutisch
- 5 verträgliche Salze zeigen neben den protektiven Effekten gegen akute ischämische Ereignisse und die nachfolgenden ebenso akut belastenden Reperfusionsergebnisse, auch noch direkte therapeutisch verwertbare Wirkungen gegen Erkrankungen und Störungen des gesamten Säugetierorganismus, die mit den Erscheinungen des
- 10 chronisch ablaufenden Alterungsprozesses zusammenhängen und die unabhängig von akuten Mangel durchblutungszuständen sind und bei normalen, nicht-ischämischen Bedingungen auftreten. Bei diesen pathologischen, über die lange Zeit des Alterns ausgelösten altersbedingten Erscheinungen wie Krankheit, Siechtum und Tod, die neuerdings mit NHE-Inhibitoren einer Behandlung zugänglich gemacht
- 15 werden können, handelt es sich um Erkrankungen und Störungen, die maßgeblich durch altersbedingte Veränderungen von lebensnotwendigen Organen und deren Funktion verursacht werden und im alternden Organismus zunehmend an Bedeutung gewinnen.
- Erkrankungen, die mit einer altersbedingten Funktionsstörung, mit altersbedingten Verschleißerscheinungen von Organen zusammenhängen, sind beispielsweise die
- 20 ungenügende Ansprechbarkeit und Reagibilität der Blutgefäße gegenüber Kontraktions- und Relaxationsreaktionen. Diese altersbedingte Abnahme der Gefäßreagibilität auf konstriktische und relaxierende Reize, die ein essentieller Prozess des Herz-Kreislaufsystems und somit des Lebens und der Gesundheit sind, kann signifikant durch NHE-Inhibitoren aufgehoben bzw. verringert werden. Eine
- 25 wichtige Funktion und ein Maß für die Aufrechterhaltung der Gefäßreagibilität ist die Blockade bzw. Retardierung der altersbedingt fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, die hochsignifikant durch NHE-Inhibitoren aufgehoben werden kann. Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der altersbedingt
- 30 fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, insbesondere von claudicatio intermittens.

Beispiel einer weiteren den Altersprozess charakterisierenden Messgröße ist die Abnahme der Kontraktilität des Herzens und die Abnahme der Anpassung des Herzens an eine geforderte Pumpleistung des Herzens. Diese verminderte Herzleistungsfähigkeit als Folge des Alterungsprozesses ist in den meisten Fällen
5 verbunden mit einer Dysfunktion des Herzens, die unter anderem durch eine Einlagerung von Bindegewebe ins Herzgewebe verursacht wird. Diese Bindegewebeeinlagerung ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des Herzgewichtes, durch eine Vergrößerung des Herzens und durch eine eingeschränkte Herzfunktion. Es war überraschend, dass eine derartige Alterung des Organs Herz nahezu komplett
10 inhibiert werden konnte. Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz, des congestive heart failure (CHF).

Während in den vorangegangenen Patenten und Patentanmeldungen die Behandlung
15 von unterschiedlichen, bereits eingetretenen Formen von Krebserkrankungen beansprucht wurden, war es nun außerordentlich überraschend, dass nicht nur die bereits eingetretene Krebserkrankung durch Proliferationshemmung geheilt werden kann, sondern dass auch die altersbedingte Entstehungshäufigkeit von Krebs durch NHE-Inhibitoren verhindert und hochsignifikant verzögert wird. Besonders
20 bemerkenswert ist der Befund, dass altersbedingt auftretenden Erkrankungen aller Organe und nicht nur bestimmter Krebsformen unterbunden bzw. hochsignifikant verzögert auftreten. Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und insbesondere der Prävention von altersbedingten Formen von Krebs.

25

Es wird nun nicht nur eine über das statistische Normalmaß hinaus, zeitlich hochsignifikant verschobene Verzögerung des Eintretens altersbedingter Erkrankungen aller untersuchten Organe einschließlich Herz, Gefäße, Leber usw., sowie eine hochsignifikante Verzögerung von Alterskrebs festgestellt. Vielmehr kommt
30 es auch überraschenderweise zu einer Lebensverlängerung in einem Ausmaß, das bislang durch keine andere Medikamentengruppe bzw. durch irgendwelche Naturstoffe erreicht werden konnte. Diese einzigartige Wirkung der NHE-Inhibitoren ermöglicht es

auch, neben der alleinigen Wirkstoffanwendung an Mensch und Tier diese NHE-Inhibitoren mit anderen gerontologisch verwendeten Wirkprinzipien, Maßnahmen, Substanzen und Naturstoffen zu kombinieren, denen ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Derartige in der gerontologischen Therapie verwendete

- 5 Wirkstoffklassen sind: insbesondere Vitamine und antioxidativ wirksame Stoffe. Da eine Korrelation zwischen kalorischer Belastung bzw. Nahrungsaufnahme und Alterungsprozeß besteht, kann die Kombination mit diätetischen Maßnahmen zum Beispiel mit Appetitzüglern erfolgen. Ebenso kann eine Kombination mit blutdrucksenkenden Medikamenten, wie mit ACE-Hemmern,
- 10 Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika, Ca^{+2} -Antagonisten etc. oder mit stoffwechsellnormalisierenden Medikamenten, wie Cholesterinsenkern, gedacht werden.

- Die Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit hervorragend zur Prävention altersbedingter Gewebsveränderungen
- 15 und zur Lebensverlängerung unter Erhalt einer hohen Lebensqualität.

- 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
- 20 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,
- 25 des Diabetes und diabetischer Spätkomplikationen, proliferativer Erkrankungen usw.

- Beansprucht wird weiterhin ein Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze,
- 30 zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen, allein oder in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei beispielsweise oral, parenteral, intravenös, rektal, perkutan 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

5 der Humanmedizin. Die Arzneimittel enthalten Wirkstoffe der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze im allgemeinen in einer Menge von 0.01 mg bis 1 g pro Dosisereinheit.

- 10 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
- 15 verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten

- 20 Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können zum Beispiel 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
- 25 als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern,

- 30 Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben

auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

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

10 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.-%.

15 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.

20 Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,01 mg/kg, bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere Dosierungen notwendig sein. Insbesondere bei i.v. Anwendung,
25 etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 700 mg pro Tag notwendig werden. Die tägliche Dosis kann auf mehrere, zum Beispiel bis zu 4 Einzeldosen, verteilt werden.

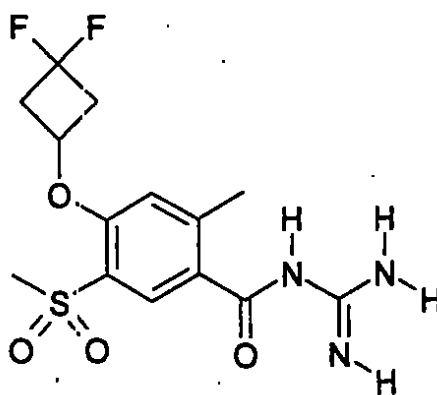
Liste der Abkürzungen:

30

ADME	Absorption-Distribution-Metabolism-Excretion
CDI	Di-imidazol-1-yl-methanon

	DIP	Diisopropylether
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	EI	electron impact
5	eq.	Äquivalent
	ES	Elektrospray-Ionisierung
	Et	Ethyl
	HEP	n-Heptan
	KOtBu	Kalium-2-methyl-propan-2-olat
10	Me	Methyl
	MeOH	Methanol
	mp	Schmelzpunkt
	NMP	1-Methyl-pyrrolidin-2-on
	MTB	2-Methoxy-2-methyl-propan
15	RT	Raumtemperatur
	THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1: N-[4-(3,3-Difluor-cyclobutoxy)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin



20

a) (3,3-Difluor-cyclobutoxymethyl)-benzol

20.0 g 3-Benzoyloxy-cyclobutanon (Bull. Chem. Soc. Jpn. (1984), 57(6), 1637) wurden in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst und eine Lösung von 25.0 g [Bis(2-methoxyethyl)amino]-schwefeltrifluorid in 30 ml CH₂Cl₂ bei RT zugetropft. 5 h wurde bei RT gerührt und

25 anschließend 12.0 g Diethylamino-schwefeltrifluorid zugegeben. Weitere 20 h wurde bei RT gerührt, anschließen das Reaktionsgemisch 3 mal mit je 100 ml Wasser

gewaschen. Über Na_2SO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 3:1 und anschließende Kugelrohrdestillation lieferte 27.6 g eines farblosen Öls.

5 b) 3,3-Difluor-cyclobutanol

22.4 g (3,3-Difluor-cyclobutoxymethyl)-benzol werden in 100 ml Diethylether gelöst und 1.4 g 10 % Pd/C zugegeben. 5 h lang wurde bei RT unter 20 bar H_2 hydriert. Der Katalysator wurde mit 10 ml Diethylether gewaschen und die Lösung destilliert. Man erhielt 14.0 g des Produktes (Sdp. 80°C), als Mischung mit Diethylether und Toluol.

10 Diese Mischung wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

c) 4-(3,3-Difluor-cyclobutoxy)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester
370 mg 4-Fluor-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester, 297 mg 3,3-Difluor-cyclobutanol und 1.47 g Cs_2CO_3 wurden in 10 ml wasserfreiem NMP gelöst

15 und 4 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 125 ml einer halbkonzentrierten wäßrigen NaHCO_3 -Lösung verdünnt und 3 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über Na_2SO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. An Kieselgel wurde mit DIP chromatographiert und man erhielt 380 mg eines farblosen Öls.

20 R_f (DIP) = 0.21

MS (DCI) : 335

d) N-[4-(3,3-Difluor-cyclobutoxy)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin
566 mg Guanidinium-chlorid wurden in 5 ml wasserfreiem DMF gelöst und zu einer Lösung von 604 mg KOtBu in 5 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese so

25 hergestellte Lösung von Guanidin in DMF wurde zu einer Lösung von 360 mg 4-(3,3-Difluor-cyclobutoxy)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester in 5 ml DMF gegeben und 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 125 ml einer halbkonzentrierten wäßrigen NaHCO_3 -Lösung verdünnt und 3 mal mit je 80 ml EE extrahiert. Über Na_2SO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.

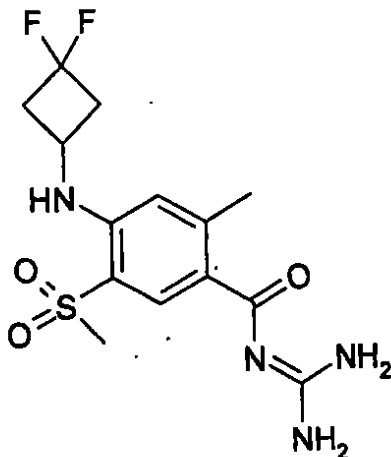
30 Chromatographie an Kieselgel mit EE/MeOH 5:1 lieferte 175 mg farbloser Kristalle, mp 273°C (unter Zersetzung).

R_f (EE/MeOH 5:1) = 0.50MS (ES⁺) : 362

Beispiel 2

N-[4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin

5



a) 3,3-Difluoro-cyclobutylamin, Hydrochlorid

16.7 g 3,3-Difluoro-cyclobutancarbonsäure (*J.Org.Chem.* **1987**, *52*, 1872) wurden in 180 ml CHCl₃ gelöst und 36 ml H₂SO₄ (98%) zugegeben. Das Gemisch wurde auf 50°C erwärmt und bei dieser Temperatur portionsweise während 45 Minuten 16 g NaN₃ zugesetzt. 2 h wurde bei 50°C nachgerührt, dann wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und schließlich auf 250 g Eis gegossen. 3 mal wurde mit je 100 ml Diethylether extrahiert und so 0.7 g unumgesetzte 3,3-Difluoro-cyclobutancarbonsäure zurückisoliert. Die wässrige Phase wurde mit wässriger NaOH-Lösung auf pH = 12-13 eingestellt und 3 mal mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit 100 ml Wasser gewaschen, anschließend mit 130 ml einer 2N wässrigen HCl-Lösung versetzt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Man erhielt 15.3 g eines farblosen Feststoffs, mp 315°C (Zersetzung).

20

b) N-(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-methansulfonamid

0.60 g 3,3-Difluoro-cyclobutylamin, Hydrochlorid wurden in 40 ml CH₂Cl₂ suspendiert und bei RT 2.9 ml Triethylamin zugegeben. Dabei erhielt man eine klare Lösung. Anschließend wurde langsam bei RT 1.0 ml Methansulfonylchlorid zugetropft und das

Reaktionsgemisch 16 h bei dieser Temperatur stehen gelassen. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 200 ml EE sowie 100 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung aufgenommen und verteilt. Die organische Phase wurde anschließend noch 2 mal mit je 20 ml einer gesättigten wäßrigen NaHSO_4 -Lösung und 2 mal mit je 30 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Über MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 700 mg eines farblosen Harzes.

R_f (EE) = 0.28

MS (DCI) : 186

- 10 c) 4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester

0.70 g N-(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-methansulfonamid, 0.93 g 4-Fluoro-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester und 1.5 ml N"-tert-Butyl-N,N,N',N'-tetramethyl-guanidin wurden in 10 ml NMP (wasserfrei) gelöst und 6 h bei 150°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit 200 ml EE verdünnt und zunächst 3 mal mit je 20 ml einer gesättigten wäßrigen NaHSO_4 -Lösung, dann 3 mal mit je 30 ml einer gesättigten wäßrigen Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Über MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit DIP lieferte 220 mg eines farblosen Schaumes.

- 20 R_f (DIP) = 0.31

MS (ES⁺) : 334

d) 4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure
210 mg 4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure-methylester wurden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 0.47 ml einer 2N wäßrigen NaOH-Lösung versetzt. 18 h wurde bei RT gerührt, anschließend die Solventien im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser aufgenommen, mit wäßriger HCl-Lösung auf pH = 2 gestellt und 3 mal mit je 20 ml EE extrahiert. Über MgSO_4 wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 196 mg eines amorphen Feststoffs.

- 30 R_f (EE) = 0.40

MS (ES⁺) : 318

e) N-[4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin

- 40 mg 4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoesäure wurden in 1 ml DMF (wasserfrei) gelöst, bei RT mit 26 mg CDI versetzt und bei RT 6 h lang gerührt und man erhielt das intermediäre Imidazolid. Daneben wurden 72 mg Guanidin-Hydrochlorid zusammen mit 70 mg KOtBu 30 Minuten lang bei RT in 1 ml
- 5 DMF (wasserfrei) gerührt. Diese Lösung der Guanidin-Base wurde anschließend zur Lösung des Imidazolids gegeben und 18h bei RT stehen gelassen. Man verdünnte anschließend mit 50 ml Wasser und stellte mit verdünnter wäßriger HCl-Lösung den pH auf pH=8. 3 mal wurde mit je 10 ml EE extrahiert, über MgSO₄ wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 37 mg eines amorphen Feststoffs.
- 10 Rf (EE/MeOH 10:1) = 0.12 MS (ES⁺) : 360

Die NHE-1 Hemmung wurde wie folgt bestimmt:

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

Der Assay wird im FLIPR (Fluorescent imaging plate reader) mit schwarzwandigen 96-Well-Mikrotiterplatten mit klarem Boden durchgeführt. Die transfizierten Zelllinien,

20 welche die verschiedenen NHE-Subtypen exprimieren (die parentale Zelllinie LAP-1 weist als Folge von Mutagenese und anschließender Selektion keine endogene NHE-Aktivität auf), werden am Vortag mit einer Dichte von ~25.000 Zellen / Well ausgesät. [Das Wachstumsmedium der transfizierten Zellen (Iscove +10 % fötales Kälberserum) enthält zusätzlich G418 als Selektionsantibiotikum, um die Anwesenheit der

- 25 transfizierten Sequenzen sicherzustellen.]

Der eigentliche Assay beginnt mit der Entfernung des Wachstumsmediums und Zugabe von 100 µl Well Beladungspuffer (5 µM BCECF-AM [2',7'-Bis-(Carboxyethyl)-5-(und -6)-Carboxyfluorescein, Acetoxymethylester] in 20 mM NH₄Cl, 115 mM

- 30 Cholinchlorid, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]). Die Zellen werden dann 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Diese Inkubation führt zur Beladung der Zellen mit dem fluoreszierenden Farbstoff,

dessen Fluoreszenzintensität vom pH_i abhängt, und mit NH_4Cl , was zu einer leichten Alkalinisierung der Zellen führt.

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

5 BCECF freigesetzt, der nicht membranpermeabel ist.]

Nach dieser 20-minütigen Inkubation wird der Beladungspuffer, der NH_4Cl und freies BCECF-AM enthält, durch dreimaliges Waschen im Zellwasher (Tecan Columbus) mit jeweils 400 μl Waschpuffer (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM $MgCl_2$,

10 1,25 mM $CaCl_2$, 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]) entfernt. Das in den Wells verbleibende Restvolumen beträgt 90 μl (50 – 125 μl möglich). Dieser Waschschrift entfernt das freie BCECF-AM und führt als Folge der Entfernung der externen NH_4^+ -Ionen zu einer intrazellulären Ansäuerung ($\sim pH_i$ 6.3 - 6.4).

15 Da das Gleichgewicht von intrazellulärem NH_4^+ mit NH_3 und H^+ durch das Entfernen des extrazellulären NH_4^+ und durch die nachfolgende, augenblicklich ablaufende Passage des NH_3 durch die Zellmembran gestört wird, führt der Waschprozess dazu, das intrazellulär H^+ zurückbleibt, was die Ursache für die intrazelluläre Ansäuerung ist. Diese kann letztlich zum Zelltod führen, wenn sie lang genug anhält-

20 An dieser Stelle ist es wichtig, dass der Waschpuffer natriumfrei (<1 mM) ist, da extrazelluläre Natrium-Ionen zu einer augenblicklichen Erholung des pH_i durch die Aktivität der klonierten NHE-Isoformen führen würde.

Es ist ebenfalls wichtig, dass alle verwendeten Puffer (Beladungspuffer, Waschpuffer, Recoverypuffer) keine HCO_3^- -Ionen enthalten, da die Anwesenheit von Bicarbonat zur

25 Aktivierung störender bicarbonatabhängiger pH_i -Regulationssysteme führen würde, die in der parentalen LAP-1 Zelllinie enthalten sind.

Die Mikrotiterplatten mit den angesäuerten Zellen werden dann (bis zu 20 Minuten nach der Ansäuerung) zum FLIPR transferiert. Im FLIPR wird der intrazelluläre

30 Fluoreszenzfarbstoff durch Licht mit einer Wellenlänge von 488 nm, das von einem

Argon-Laser erzeugt wird, angeregt, und die Messparameter (Laserleistung, Belichtungszeit und Blende der im FLIPR eingebauten CCD-Kamera) werden so gewählt, dass das durchschnittliche Fluoreszenzsignal pro Well zwischen 30000 und 35000 relativen Fluoreszenzeinheiten liegt.

5

Die eigentliche Messung im FLIPR beginnt damit, dass Software-gesteuert alle zwei Sekunden eine Aufnahme mit der CCD-Kamera gemacht wird. Nach zehn Sekunden wird die Erholung des intrazellulärer pHs durch Zugabe von 90 µl Recoverypuffer (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM MgCl₂, 1,25 mM CaCl₂, 0,97 mM K₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 10 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7.4 [mit NaOH eingestellt]) mittels des im FLIPR eingebauten 96-Well-Pipettierers eingeleitet.

10

Als Positivkontrollen (100 % NHE-Aktivität) dienen Wells, denen reiner Recoverypuffer zugegeben wird, Negativkontrollen (0 % NHE-Aktivität) erhalten Waschpuffer. In allen anderen Wells wird Recoverypuffer mit der zweifach konzentrierten Testsubstanz hinzugegeben. Die Messung im FLIPR endet nach 60 Messpunkten (zwei Minuten).

15

Die Rohdaten werden in das Programm ActivityBase exportiert. Mit diesem Programm werden zunächst die NHE-Aktivitäten für jede getestete Substanzkonzentration und daraus die IC₅₀-Werte für die Substanzen berechnet. Da der Verlauf der pH_i-Erholung nicht während des ganzen Experiments linear ist, sondern am Ende aufgrund abnehmender NHE-Aktivität bei höheren pH_i-Werten abfällt, ist es wichtig, für die Auswertung der Messung den Teil auszuwählen, in dem die Fluoreszenzzunahme der Positivkontrollen linear ist.

20

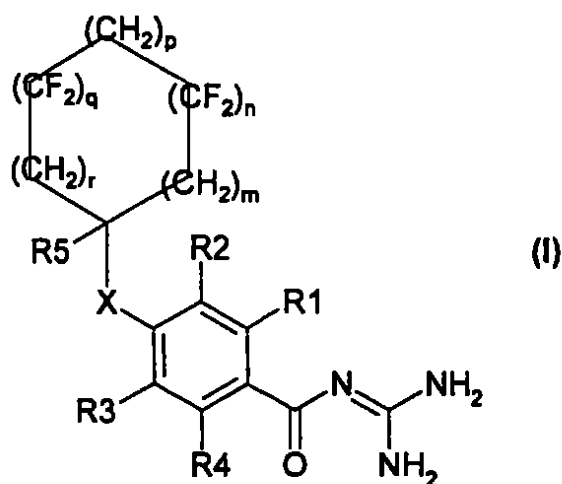
25

Beispiel	NHE1-Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	5.9

30

Patentansprüche

1. Fluorierte Cycloalkyl-derivatisierte Benzoylguanidine der Formel I



5

worin bedeuten:

X Sauerstoff, Schwefel oder NR₆;R₆ Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder (CH₂)_k-CF₃;

k 0, 1, 2 oder 3;

10 m Null, 1, 2 oder 3;

n Null, 1, 2 oder 3;

p Null, 1, 2 oder 3;

q 1, 2 oder 3;

r Null, 1, 2 oder 3;

15 wobei die Summe von m, n, p, q und r mindestens 2 ist;

R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) oder -C_sF_{2s+1};

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

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder (CH₂)_t-20 CF₃;

s 1, 2, 3 oder 4;

t 0, 1, 2, 3 oder 4;

R₂ Wasserstoff, F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;R₃ Wasserstoff, F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, CF₃ oder SO_uR₁₀;

u Null, 1 oder 2;

R10 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder NR11R12;

R11 und R12 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

5 R4 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) oder $-C_vF_{2v+1}$;

R(13), R(14) und R(15)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder $(CH_2)_w - CF_3$;

10 v 1, 2, 3 oder 4;

w 0, 1, 2, 3 oder 4;

R5 Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

15 2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

X Sauerstoff, Schwefel oder NR6;

R6 Wasserstoff, Methyl oder CH_2-CF_3 ;

m Null, 1 oder 2;

20 n Null, 1 oder 2;

p Null, 1 oder 2;

q 1 oder 2;

r Null, 1 oder 2;

wobei die Summe von m, n, p, q und r mindestens 2 ist;

25 R1 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) oder $-CF_3$;

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

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, CF_3 oder CH_2-CF_3 ;

R2 Wasserstoff, F, Cl, Methyl oder CF_3 ;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, CF_3 , SO_2CH_3 oder

30 SO_2NH_2 ;

R4 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, -OR(13), -NR(14)R(15) oder $-CF_3$;

R(13), R(14) und R(15)

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

R5 Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

5

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

X Sauerstoff, Schwefel oder NR₆;

R₆ Wasserstoff, Methyl oder CH₂-CF₃;

10 m Null oder 1;

n Null, 1 oder 2;

p Null oder 1;

q 1 oder 2;

r Null oder 1;

15 wobei die Summe von m, n, p, q und r mindestens 2 ist;

R₁ Wasserstoff, Methyl, F, Cl, -OR(7), -NR(8)R(9) oder -CF₃;

R(7) Methyl, CF₃ oder CH₂-CF₃;

R(8) und R(9)

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder CH₂-CF₃;

20 R₂ Wasserstoff, F oder Cl;

R₃ CF₃, SO₂CH₃ oder SO₂NH₂;

R₄ Wasserstoff;

R₅ Wasserstoff oder F;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

25

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren Ansprüchen 1, 2 und 3, ausgewählt aus der Gruppe:

N-[4-(3,3-Difluoro-cyclobutoxy)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin,

N-[4-(3,3-Difluoro-cyclobutylamino)-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin,

30 N-[4-[(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-methyl-amino]-5-methansulfonyl-2-methyl-benzoyl]-guanidin

und

N-{4-[(3,3-Difluoro-cyclobutyl)-methyl-amino]-5-ethansulfonyl-2-methyl-benzoyl}-
guanidin

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5

5. Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Medikament.

10

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen oder indirekten Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden, zur Behandlung oder Prophylaxe von Arrhythmien, des lebensbedrohlichen

15

Kammerflimmerns des Herzens, des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls oder von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gewebe, zur Behandlung oder Prophylaxe von Schockzuständen, von Krankheiten, bei denen die

20

Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, der Metastasierung, der Prostata-Hypertrophie bzw. der Prostata-Hyperplasie, der Atherosklerose oder von Störungen des Fettstoffwechsels, des Bluthochdrucks, insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des

Zentralnervensystems, insbesondere von Erkrankungen, die durch ZNS-

25

Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Angstzuständen, Depressionen oder Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe des non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) oder diabetischer Spätschäden, von

30

Thrombosen, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen innerer Organe, fibrotischer Erkrankungen der Leber, fibrotischer Erkrankungen der Niere, fibrotischer Erkrankungen von Gefäßen und fibrotischer Erkrankungen des Herzens,

zur Behandlung oder Prophylaxe der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen, von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, von Malaria und der Hühnercoccidiose und zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur
5 Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Herstellung eines gegen die Alterung gerichteten Medikaments oder zur Lebensverlängerung, zur Behandlung und Senkung der cardiotoxischen Wirkungen in der Thyreotoxikose oder zur Herstellung eines Diagnostikums.

10

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen
15 oder indirekten Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden, zur Behandlung oder Prophylaxe von Arrhythmien, des lebensbedrohlichen Kammerflimmerns des Herzens, des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren
20 und zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls oder von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gewebe, zur Behandlung oder Prophylaxe von Schockzuständen, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, der Metastasierung, der Prostata-Hypertrophie bzw. der Prostata-Hyperplasie, der Atherosklerose oder von Störungen
25 des Fettstoffwechsels, des Bluthochdrucks, insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Angstzuständen, Depressionen oder Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe des
30 non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) oder diabetischer Spätschäden, von Thrombosen, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen innerer

Organe, fibrotischer Erkrankungen der Leber, fibrotischer Erkrankungen der Niere, fibrotischer Erkrankungen von Gefäßen und fibrotischer Erkrankungen des Herzens, zur Behandlung oder Prophylaxe der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen, von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, von Malaria und der Hühnercoccidiose und zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Herstellung eines gegen die Alterung gerichteten Medikaments oder zur Lebensverlängerung, zur Behandlung und Senkung der cardiotoxischen Wirkungen in der Thyreotoxikose oder zur Herstellung eines Diagnostikums.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach Anspruch 7 in der Kombination mit cardiotoxischen und cytotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments mit verminderten cardiotoxischen und cytotoxischen Eigenschaften.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen oder indirekten Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung lebensbedrohlichen Kammerflimmerns des Herzens.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder

Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe der Metastasierung.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen nach Anspruch 6 und/oder 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen des Herzens, der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure.
- 10 13. Heilmittel für die humane, veterinäre und/oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
- 15 14. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C317/46 C07C317/48 C07C317/44 A61K31/155 A61P9/10

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 C07C A61K

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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAUMGARTH M ET AL: "(2-METHYL-5-(METHYLSULFONYL)BENZOYL)GUANIDINE NA+/H+ ANTIporter INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 13, 1997, pages 2017-2034, XP000907364 ISSN: 0022-2623 table 5 example 185; table 5	1-14
A	US 6 057 322 A (KLEEMANN HEINZ-WERNER ET AL) 2 May 2000 (2000-05-02) examples	1-14
A	EP 0 602 523 A (HOECHST AG) 22 June 1994 (1994-06-22) examples	1-14
	-/-	

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2003

Date of mailing of the international search report

14/11/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05738

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"UMWELTGERECHTE OLFILTERSYSTEME ERSETZEN ANSCHRAUB-WECHSELFILTER ENVIRONMENTAL OIL FILTER SYSTEMS REPLACE SPIN-ON-FILTERS" MTZ MOTORTECHNISCHE ZEITSCHRIFT, FRANCKH'SCHE VERLAGSHANDLUNG, ABTEILUNG TECHNIK. STUTTGART, DE, vol. 55, no. 1, 1994, page 24 XP000423093 ISSN: 0024-8525 the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05738

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6057322	A	02-05-2000	DE 19502795 A1	01-08-1996
			DE 19504805 A1	22-08-1996
			AT 185557 T	15-10-1999
			AU 699406 B2	03-12-1998
			AU 4221896 A	08-08-1996
			BR 9600254 A	23-12-1997
			CA 2168315 A1	31-07-1996
			CN 1137035 A , B	04-12-1996
			CZ 9600265 A3	14-08-1996
			DE 59603311 D1	18-11-1999
			DK 723956 T3	17-04-2000
			EP 0723956 A1	31-07-1996
			ES 2139965 T3	16-02-2000
			FI 960369 A	31-07-1996
			GR 3032221 T3	27-04-2000
			HR 960041 A1	31-08-1997
			HU 9600192 A1	28-04-1997
			JP 8259515 A	08-10-1996
			NO 960364 A	31-07-1996
			NZ 280887 A	24-10-1997
			PL 312491 A1	05-08-1996
			RU 2161604 C2	10-01-2001
			SI 9600027 A , B	31-10-1996
			SK 13196 A3	04-09-1996
			ZA 9600644 A	16-08-1996
EP 0602523	A	22-06-1994	AT 146170 T	15-12-1996
			AU 672246 B2	26-09-1996
			AU 5236893 A	30-06-1994
			CA 2111386 A1	16-06-1994
			DE 59304748 D1	23-01-1997
			DK 602523 T3	02-06-1997
			EP 0602523 A1	22-06-1994
			ES 2096840 T3	16-03-1997
			FI 935578 A	16-06-1994
			GR 3022136 T3	31-03-1997
			HU 70028 A2	28-09-1995
			JP 6239828 A	30-08-1994
			NO 934604 A	16-06-1994
			NZ 250437 A	27-02-1996
			US 5665739 A	09-09-1997

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05738

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C317/46 C07C317/48 C07C317/44 A61K31/155 A61P9/10

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K

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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BAUMGARTH M ET AL: "(2-METHYL-5-(METHYLSULFONYL)BENZOYL)GUANIDINE NA+/H+ ANTIPORTER INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 40, Nr. 13, 1997, Seiten 2017-2034, XP000907364 ISSN: 0022-2623 Tabelle 5 Beispiel 185; Tabelle 5	1-14
A	US 6 057 322 A (KLEEMANN HEINZ-WERNER ET AL) 2. Mai 2000 (2000-05-02) Beispiele	1-14
A	EP 0 602 523 A (HOECHST AG) 22. Juni 1994 (1994-06-22) Beispiele	1-14
	-/--	

☒ 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
G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
6. November 2003	14/11/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter O'Sullivan, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	"UMWELTGERECHTE OLFILTERSYSTEME ERSETZEN ANSCHRAUB-WECHSELFILTER ENVIRONMENTAL OIL FILTER SYSTEMS REPLACE SPIN-ON-FILTERS" MTZ MOTORTECHNISCHE ZEITSCHRIFT, FRANCKH'SCHE VERLAGSHANDLUNG, ABTEILUNG TECHNIK. STUTTGART, DE, Bd. 55, Nr. 1, 1994, Seite 24 XP000423093 ISSN: 0024-8525 das ganze Dokument -----	1-14

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05738

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6057322	A	02-05-2000	DE 19502795 A1	01-08-1996
			DE 19504805 A1	22-08-1996
			AT 185557 T	15-10-1999
			AU 699406 B2	03-12-1998
			AU 4221896 A	08-08-1996
			BR 9600254 A	23-12-1997
			CA 2168315 A1	31-07-1996
			CN 1137035 A ,B	04-12-1996
			CZ 9600265 A3	14-08-1996
			DE 59603311 D1	18-11-1999
			DK 723956 T3	17-04-2000
			EP 0723956 A1	31-07-1996
			ES 2139965 T3	16-02-2000
			FI 960369 A	31-07-1996
			GR 3032221 T3	27-04-2000
			HR 960041 A1	31-08-1997
			HU 9600192 A1	28-04-1997
			JP 8259515 A	08-10-1996
			NO 960364 A	31-07-1996
			NZ 280887 A	24-10-1997
			PL 312491 A1	05-08-1996
			RU 2161604 C2	10-01-2001
			SI 9600027 A ,B	31-10-1996
			SK 13196 A3	04-09-1996
			ZA 9600644 A	16-08-1996
EP 0602523	A	22-06-1994	AT 146170 T	15-12-1996
			AU 672246 B2	26-09-1996
			AU 5236893 A	30-06-1994
			CA 2111386 A1	16-06-1994
			DE 59304748 D1	23-01-1997
			DK 602523 T3	02-06-1997
			EP 0602523 A1	22-06-1994
			ES 2096840 T3	16-03-1997
			FI 935578 A	16-06-1994
			GR 3022136 T3	31-03-1997
			HU 70028 A2	28-09-1995
			JP 6239828 A	30-08-1994
			NO 934604 A	16-06-1994
			NZ 250437 A	27-02-1996
			US 5665739 A	09-09-1997

(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
24 Diciembre 2003 (24.12.2003)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 03/106410 A1

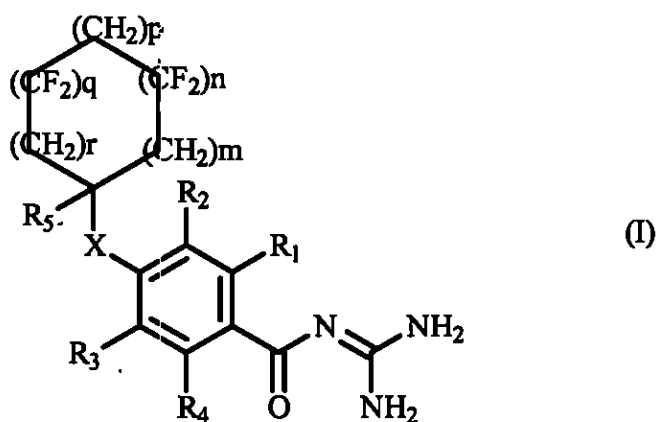
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 317/46; 3171/48; 317/44;
A61K 31/1505, A61P 9/10
 - (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/05738
 - (22) Fecha de Presentación Internacional: 2 Junio 2003 (02.06.2003)
 - (25) Idioma de Presentación: Alemán
 - (26) Idioma de Publicación: Alemán
 - (30) Datos de Prioridad:
102 26 462.7 13 Junio 2002 (13.06.2002) DE
 - (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
 - (72) Inventores: KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29, 65474
Bischofsheim (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
- antes de la expiración del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y ser re-publicada en el evento de recepción de las correcciones.

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

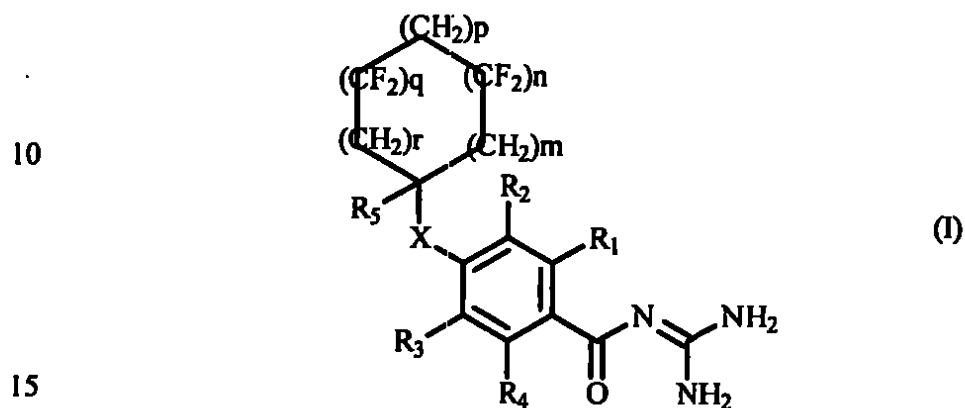
-
- (54) Título: BENZOILGUANIDINAS CICLOALQUILDERIVADAS
FLUORADAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO



(57) Extracto: Las benzoilguanidinas cicloalquilderivadas fluoradas de la fórmula (I) son adecuadas como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardio-protector para profilaxis de infartos y tratamiento de infartos y para el tratamiento de angina de pecho. También inhiben preventivamente los procesos pato fisiológicos asociados con el desarrollo del daño inducido por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemia y de fallo cardíaco.

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 (CH₂)_k-CF₃;

20 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;

25 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)

30 independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de C o (CH₂)_t-CF₃;

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 CF₃;

35 R₃ hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CF₃ o SO_uR₁₀;

u cero, 1 ó 2;

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

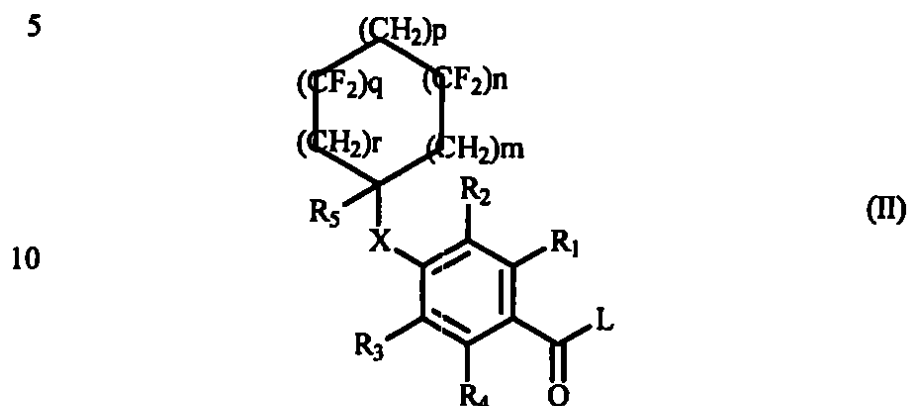
2

- R11 y R12 independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C;
- R4 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, 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 C o $(CH_2)_wCF_3$;
- 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 CH_2CF_3 ;
- 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 $-CF_3$;
- R(7), R(8) y R(9) independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo, CF_3 o CH_2CF_3 ;
- 25 R2 hidrógeno, F, Cl, metilo o CF_3 ;
- R3 hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, 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; así como 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 CH_2CF_3 ;
- m cero ó 1;

- 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;
 así como sus sales aceptables farmacéuticamente.
- 15 Muy particularmente preferidos son los siguientes compuestos de la fórmula I, elegidos del grupo:
 N-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-5-metanosulfonil-2-metil-benzoil]-guanidina,
 N-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metil-benzoil]-guanidina,
 N-{4-[(3,3-difluoro-ciclobutil)-metil-amino]-5-metanosulfonil-2-metil-benzoil}-guanidina,
- 20 N-{4-[(3,3-difluoro-ciclobutil)-metil-amino]-5-etanosulfonil-2-metil-benzoil}-guanidina,
 así como sus sales aceptables farmacéuticamente.
- 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
- 25 ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas de ellos.
- La presente invención comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y II.
- 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,
- 30 por ejemplo en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxilo. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo) y *tert*-butilo (= 1,1-dimetiletilo). Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, átomos de hidrógeno en los radicales alquilo se pueden sustituir por átomos
- 35 de fluor. 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 aquéllos 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



15 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 alcóxido, preferentemente un grupo metóxido, un grupo fenóxido, 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.

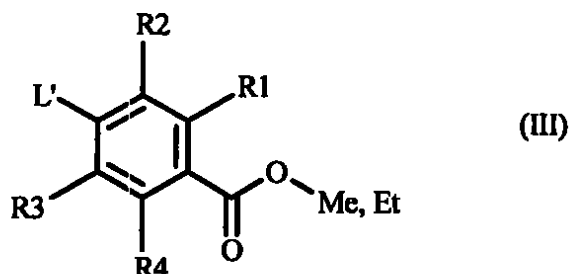
Además de los cloruros de carbonilo de la fórmula II (L = Cl), también es posible preparar otros derivados ácidos activados de la fórmula II de un modo conocido en sí mismo directamente a partir de los ácidos benzoicos fundamentales (fórmula II; L = OH), tales como los ésteres metílicos de la fórmula II con L = OCH₃ por tratamiento con HCl gaseoso en metanol, los imidazólidos de la fórmula II por tratamiento con carbonildiimidazol [L = 1-imidazoil, 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-(etoxycarbonil)-metilen)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU") [Proceedings of the 21 European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and 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 literatura 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 inhibitoras del NHE, los compuestos de la fórmula I 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 inhibitor 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 reperfusión.

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
5 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.

Esto también se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Así, los compuestos se pueden usar durante trasplante de órganos,
10 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 transferencia al organismo del receptor.

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

Ha resultado que los compuestos de la invención son 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,
20 especialmente el corazón, protegen eficazmente no solo frente a daños causados por isquemia y reperfusión, sino también frente al efecto citotóxico de medicamentos como 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
25 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-medicación con inhibidores del NHE1 hace posible también aumentar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos.
30 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 sus sales aceptables farmacéuticamente se pueden usar cuando hay sobreproducción de
35 hormonas tiroideas que daña el corazón, tirotoxicosis, o en el suministro externo de hormonas tiroideas. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales aceptables 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 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 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 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 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 plaquetaria. Son además capaces de inhibir o prevenir la liberación excesiva, que ocurre tras la isquemia y reperfusión, 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, 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, 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 farmacéutica-mente, 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 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 farmacéutica-mente 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 ACE tales como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Otros 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, diazoxido, cromakalim, minoxidilo y sus
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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,
35 reducen significativamente las elevadas concentraciones de LDL y VLDL en suero, como se ha de observar, por ejemplo 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
5 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
10 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
15 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,
20 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
25 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
30 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 hipolipídico y aumentando así las propiedades hipolipídicas 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
35 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, 5 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 10 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 15 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 20 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 NIDDM. La combinación con una forma de 25 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 30 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 35 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.

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 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 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 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 conectivo en el tejido cardíaco. Este depósito de tejido conectivo está caracterizado por un aumento del peso del corazón, por un 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).

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 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.

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 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 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. 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 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 farmacéutica-mente son, pues, notablemente adecuados para la prevención de cambios tisulares 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 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 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.

Los medicamentos que comprenden un compuesto I pueden, además, administrarse por ejemplo por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, percutánea o por inhalación, con administración preferida que depende de la aparición particular del desorden. 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.

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.

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.

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.

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.

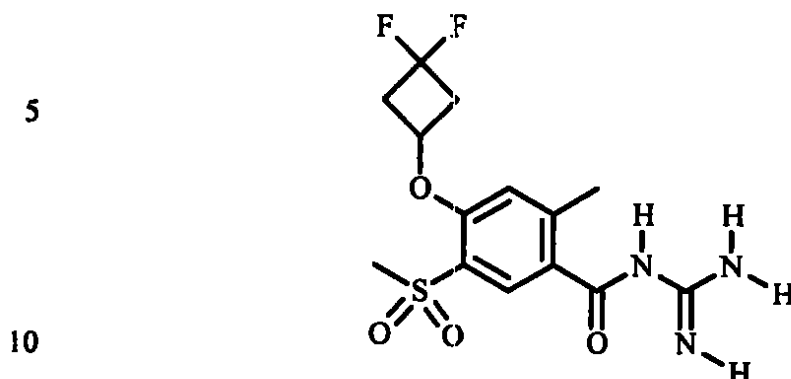
La dosificación del ingrediente activo de la fórmula I a administrar y la frecuencia de administración dependen de la potencia y duración de acción de los compuestos usados; también de la naturaleza y gravedad del desorden a tratar, y del sexo, edad, peso y respuesta individual del mamífero a tratar.

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 desorden, 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.

Lista de abreviaturas:

	ADME	absorción-distribución-metabolismo-excreción
	DIP	diisopropiléter
5	DMF	N,N-dimetilformamida
	EA	acetato de etilo (EtOAc)
	EI	impacto electrónico
	Eq.	equivalente
	ES	ionización por electroproyección
10	Et	etilo
	HEP	n-heptano
	KOtBu	2-metilpropan-2-olato de potasio
	Me	metilo
	MeOH	metanol
15	mp	punto de fusión
	NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
	RT	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
20		

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



a) (3,3-difluorociclobutoximetil)benceno.

Se disolvieron 20,0 g de 3-benciloxiciclobutanona (Bull. Chem. Soc. Jpn. (1984),
 15 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
 20 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
 25 dietílico, y se añadieron 1,4 g de Pd/C al 10%. La hidrogenación se realizó a RT bajo
 20×10^5 Pa 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.

30

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
 35 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.

R_f (DIP) = 0,21.

MS (DCI): 335.

5 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 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 10 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 NaHCO₃ concentrada al 50% y se extrajo 3 veces con 80 ml de EA cada vez. Se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con EA/MeOH 5:1 produjo 175 mg de cristales incoloros, mp 273°C (con descomposición).

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

MS (ES⁺): 362

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

20 a) 3,3-difluoro-ciclobutilamina, hidrocloreuro

16,7 g de ácido 3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico (*J. Org. Chem.* 1987, 52, 1872) se disolvieron en 180 ml de CHCl₃ y se añadieron 36 ml de H₂SO₄ (al 98%). La mezcla se calentó hasta 50°C y, a esta temperatura, se añadieron en porciones, durante 45 minutos, 16 g de NaN₃. Se continuó agitando durante 2 h a 50°C y luego la 25 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 30 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-difluoro-ciclobutil)-metanosulfonamida

0,60 g de 3,3-difluoro-ciclobutilamina, hidrocloreuro se suspendieron en 40 ml de 35 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 Na_2CO_3 y se distribuyó. A continuación, la fase orgánica se lavó todavía 2 veces con sendos 20 ml de una solución acuosa saturada de NaHSO_4 y 2 veces con sendos 30 ml de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó en vacío. Se obtuvieron 700 mg de una resina incolora.

Rf (EA) = 0,28

MS (DCI): 186

c) 4-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metilbenzoato de metilo
 10 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
 15 NaHSO_4 y luego 3 veces con sendos 30 ml de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó en vacío. La cromatografía en gel de sílice con DIP proporcionó 220 mg de una espuma incolora.

Rf (DIP) = 0,31

MS (ES^+): 334

d) Ácido 4-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metil-benzoico
 20 210 mg de 4-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-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 con 10 ml de agua, se ajustó a pH = 2 con solución
 25 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.

Rf (EA) = 0,40

MS (ES^+): 318

e) N-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metil-ben-zoil]guanidina
 30 40 mg de ácido 4-(3,3-difluoro-ciclobutilamino)-5-metanosulfonil-2-metil-benzoico se disolvieron en 1 ml de DMF (anhidra), se mezclaron a RT con 26 mg de CDI y se agitaron a RT durante 6 h y se obtuvo la imidazolidina intermedia. Al mismo tiempo, 72 mg de hidrocloruro 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
 35 añadió a continuación a la solución de la imidazolidina y se dejó reposar durante 18 h a RT. A continuación, se diluyó con 50 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 8,3 con solución acuosa diluida de HCl . Se extrajo 3 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.

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

MS (ES^+): 360

5

La inhibición del NHE-1 se determinó como sigue:

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.

10

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. 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.

15

[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.].

20

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

25

[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.].

30

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

35

BCECF-AM libre y da por resultado, como consecuencia de la eliminación de los iones NH_4^+ externos, acidificación intracelular ($\sim \text{pH}_i$ 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 laser de argón, y los parámetros medidos (potencia de laser, 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_i 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 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.

Los pocillos control positivos (actividad del NHE 100%) son aquéllos 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).

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

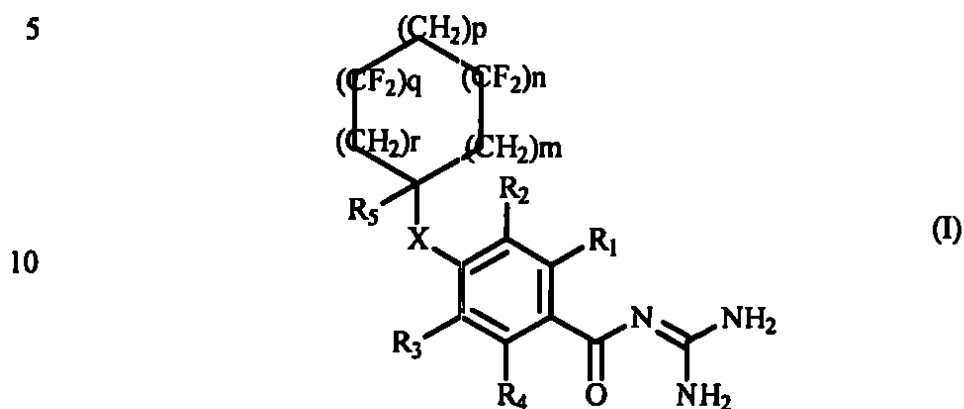
debido a la actividad decreciente del NHE a valores más altos del pH_i, es importante seleccionar para evaluación de la medida la parte en la que el aumento de la fluorescencia de los controles positivos es lineal.

5

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 $-C_8F_{2s+1}$;

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

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

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_2R_{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;

- 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
5 átomos de 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 $\text{CH}_2\text{-CF}_3$;
 m cero ó 1;
 n cero, 1 ó 2;
 p cero ó 1;
 5 q 1 ó 2;
 r cero ó 1;
 donde el total de m, n, p, q y r es al menos 2;
 R1 hidrógeno, metilo, F, Cl, $-\text{OR}(7)$, $-\text{NR}(8)\text{R}(9)$ o $-\text{CF}_3$;
 R(7), metilo, CF_3 o $\text{CH}_2\text{-CF}_3$;
 10 R(8) y R(9)
 independientemente uno del otro, hidrógeno, metilo o $\text{CH}_2\text{-CF}_3$;
 R2 hidrógeno, F o Cl;
 R3 CF_3 , SO_2CH_3 o SO_2NH_2 ;
 R4 hidrógeno;
 15 R5 hidrógeno o F;
 y sus sales aceptables farmacéuticamente.
4. Un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para usar como medicamento.
 20
5. 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 3, 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 of 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 (sistema nervioso central), tales como epilepsia o convulsiones inducidas centralmente, de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de estados de
 25
 30
 35

- ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus no insulín 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
- 5 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
- 10 trasplantes para métodos quirúrgicos, para prevenir el cambio tisular relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido frente al envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y reducción de los efectos cardiotoxicos en tirototoxicosis o para producir una ayuda de diagnóstico.
- 15 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 3 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
- 20 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
- 25 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 o 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
- 30 del CNS, 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 insulín 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
- 35 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 frente al envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y reducción de los efectos cardiotóxicos en tirotoxicosis o para producir una ayuda de diagnóstico.
- 5
7. El uso de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales aceptables farmacéuticamente como se reivindica en la reivindicación 6 en combinación con medicamentos cardiotóxicos y citotóxicos o ingredientes activos para producir un medicamento con propiedades cardiotóxicas y citotóxicas reducidas.
- 10
8. 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 5 y/o 6, 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.
- 15
9. 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 5 y/o 6 para producir un medicamento para el tratamiento de fibrilación ventricular del corazón que amenaza la vida.
- 20
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 5 y/o 6 para producir un medicamento para el tratamiento de o profilaxis de metástasis.
- 25
11. 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 5 y/o 6 para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas del corazón, de fallo cardíaco o de fallo cardíaco congestivo.
- 30
- 35

12. 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 3, junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente.

5

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 3, junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente en combinación con otros

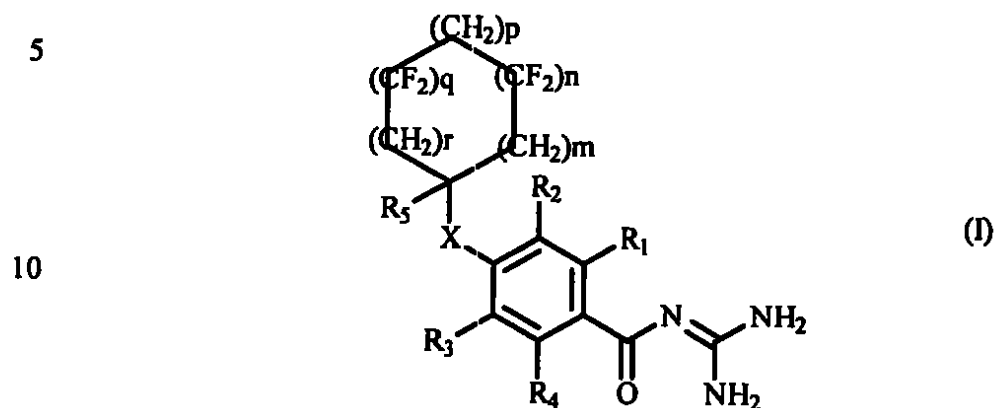
10

ingredientes o medicamentos activos farmacológicamente.

15

Resumen

Benzoilguanidinas cicloalquilderivadas fluoradas de la fórmula I



son adecuadas como medicamentos antiarrítmicos con un componente cardioprotector para profilaxis de infartos y tratamiento de infartos y 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.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 03 / 05738

Internationales Aktenzeichen

02. 06. 2003

Internationales Anmeldedatum

(02 JUN 2003)

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

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

DEAV2002/0035

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Fluorierte Cycloalkyl-derivatisierte Benzoylguanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament, 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
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Telefonnr.:
(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. Des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

KLEEMANN, Heinz-Werner
Mainstraße 29
65474 Bischofsheim
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:

(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

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

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 Aserbaidshan, 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 & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, 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, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CI Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, GQ 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 Aserbaidshan | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BA Bosnien-Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenia | ☒ SC Seychellen |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgistan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CA Kanada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH und LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunesien |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Litauen | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LU Luxemburg | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MG Madagaskar | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EE Estland | ☒ MN Mongolei | ☒ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☒ ES Spanien | ☒ MW Malawi | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finnland | ☒ MX Mexiko | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ MZ Mosambik | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norwegen | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GE Georgien | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

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

- | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| ☒ NI Nicaragua | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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: Anmeldeamt
Item(1) 13. June 2002 13.06.2002	10226462.7	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPC-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 Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

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

Anzahl der
Erklärungen

- | | | | |
|--------------------------|---------------------|--|---|
| ☐ | Feld Nr. VIII (i) | Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders | : |
| ☐ | Feld Nr. VIII (ii) | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten | : |
| ☐ | Feld Nr. VIII (iii) | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die 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 | : |

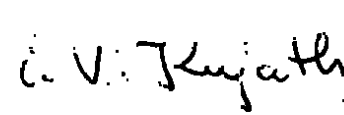
Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	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)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:		
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Ansprüche:	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Zusammenfassung:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zeichnungen:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Teilanzahl:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
sequence listings	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
tables related thereto	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
Gesamtanzahl:	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) 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 Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen		:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		:
☐ Sequenzprotokolle:.....		:
☐ diesbezügliche Tabellen:.....		:
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		:
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

Dr. ~~Wiem~~ J. Kujath

Dr. Kujath

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	0 2. JUN 2003 (0 2. 06. 03)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

SVT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

10 February 2004 (10.02.04)

Applicant's or agent's file reference

DEAV2002/0035

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP03/05738

International filing date (day/month/year)

02 June 2003 (02.06.03)

Applicant

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

CA,CN,JP,KP,KR

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

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

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Javier CALDERON (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8567

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0035	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/005738	International filing date (day/month/year) 02 June 2003 (02.06.2003)	Priority date (day/month/year) 13 June 2002 (13.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 317/46		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

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

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

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

Date of submission of the demand 18 December 2003 (18.12.2003)	Date of completion of this report 29 January 2004 (29.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP2003/005738

I. Basis of the report

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

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

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

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DE COPIAS DE LA TRADUCCIÓN
DEL REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 72.2)

Para:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
 Patentes y Licencias
 Industriepark Höchst
 Gebäude B 508
 65826 Frankfurt am Main
 ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año). 10 Febrero 2004 (10.02.2004)

Referencia de archivo del solicitante o agente DEAV2002/0035

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No. PCT/EP03/05738

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 02 Junio 2003 (02.06.2003)

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Transmisión de la traducción al solicitante
 La Oficina Internacional transmite por este medio una copia de la traducción al inglés elaborada por la Oficina Internacional del reporte de examen preliminar internacional establecido por la Autoridad de Examen Preliminar Internacional.

2. Transmisión de la copia de la traducción a las Oficinas designadas.
 La Oficina Internacional notifica al solicitante que las copias de esa traducción han sido transmitidas a las siguientes Oficinas designadas que requieren dicha traducción:
 CA, CN, JP, KP, KR

Las siguientes Oficinas designadas, que han renunciado al requerimiento de dicha transmisión en este momento, recibirán copias de esa traducción de la Oficina Internacional solamente ante su solicitud.

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

3. Recordatorio respecto a la traducción en (uno de) (los) lenguaje(s) oficial(es) de la(s) Oficina(s) designada(s).

Se recuerda al solicitante que, cuando se deba suministrar una traducción de la solicitud internacional a una Oficina designada, esa traducción debe contener una traducción de cualquier anexo al reporte de examen preliminar internacional.

Es responsabilidad del solicitante preparar y suministrar dicha traducción directamente a cada Oficina designada concernida (Regla 74.1). Ver Volumen II de la Guía PCT del Solicitante para detalles adicionales.

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza
Facsímil No. (41 22) 338.89.70
Funcionario autorizado Javier Calderón (Fax 338 8970)
Teléfono No. (41 22) 338 8567

Forma PCT/IB/338 (Julio 1996)

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

Referencia de archivo del solicitante o agente
DEAV2002/0035

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

Solicitud internacional No. PCT/EP2003/005738

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 02 Junio 2003 (02.06.2003)

Fecha de prioridad (día/mes/año) 05 Diciembre 2001 (05.12.2001)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C007D 217/22, 401/12, 417/12, 409/12, A61K 31/47, A61P 9/12

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de 2 hojas.

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

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad

III	X	No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración motivada bajo el Artículo 35.2 con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citas y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 23 Junio 2003 (23.06.2003)

Fecha de completado este reporte 19 Julio 2003 (19.07.2003)

Nombre y dirección de envío del IPEA/EP

Facsímil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP2002/012990

I. Base del reporte

La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como fue presentada.

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

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

Forma PCT/409PE1 (EPO-Marzo 2002) P20755

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 10 September 2003 (10.09.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0035	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/05738	International filing date (day/month/year) 02 June 2003 (02.06.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 13 June 2002 (13.06.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

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

<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>
13 June 2002 (13.06.02)	102 26 462.7	DE	12 Augu 2003 (12.08.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Peter WIMMER (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 9886
--	---

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)
AVENTIS PHARMA

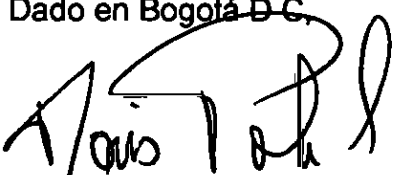
REFERENCIA:	Radicación N°	04-123482
	Solicitud internacional	PCT/EP03/05738
	Fecha limite inicio fase nacional	2005-01-13
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1832
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D.C.

13 ENE. 2005


DORIS ELENA POLO CORDOBA

Jefe División de Nuevas Creaciones (E).