



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT
04-120498

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Tiofenos sustituidos, método para su
producción, su uso como un medicamento
o reactivo de diagnóstico y un medicamento
que los comprende.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 409/12 A61K31/4168.

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Pesther

22. BOGOTA, D.C., 30 de Noviembre de 2004

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Brünningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania**
Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt, Alemania**
Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

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

Teléfono: **6161948**
E-mail:

Fax: **6163976**

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **LANG, Hans-Jochen**

Dirección **Rüdesheimer Strasse 7,**

Nacionalidad o Domicilio: **65719 Hofheim, Alemania**

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP03/05465

Fecha Mayo 26 de 2003

Publicación Internacional No.

WO 03/101984 A1

Fecha Diciembre 11 de 2003

⑤ **Título (54)** TIOFENOS SUSTITUIDOS, METODO PARA SU PRODUCCION, SU USO COMO UN MEDICAMENTO O REACTIVO DE DIAGNOSTICO Y UN MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 409/12

A61K31/4168

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Alemania

(32) Fecha
Junio 4, 2002

(31) Numero de Solicitud
102 24 892.3

⑨ **Comprobante de pago No.** 04 - 91,210

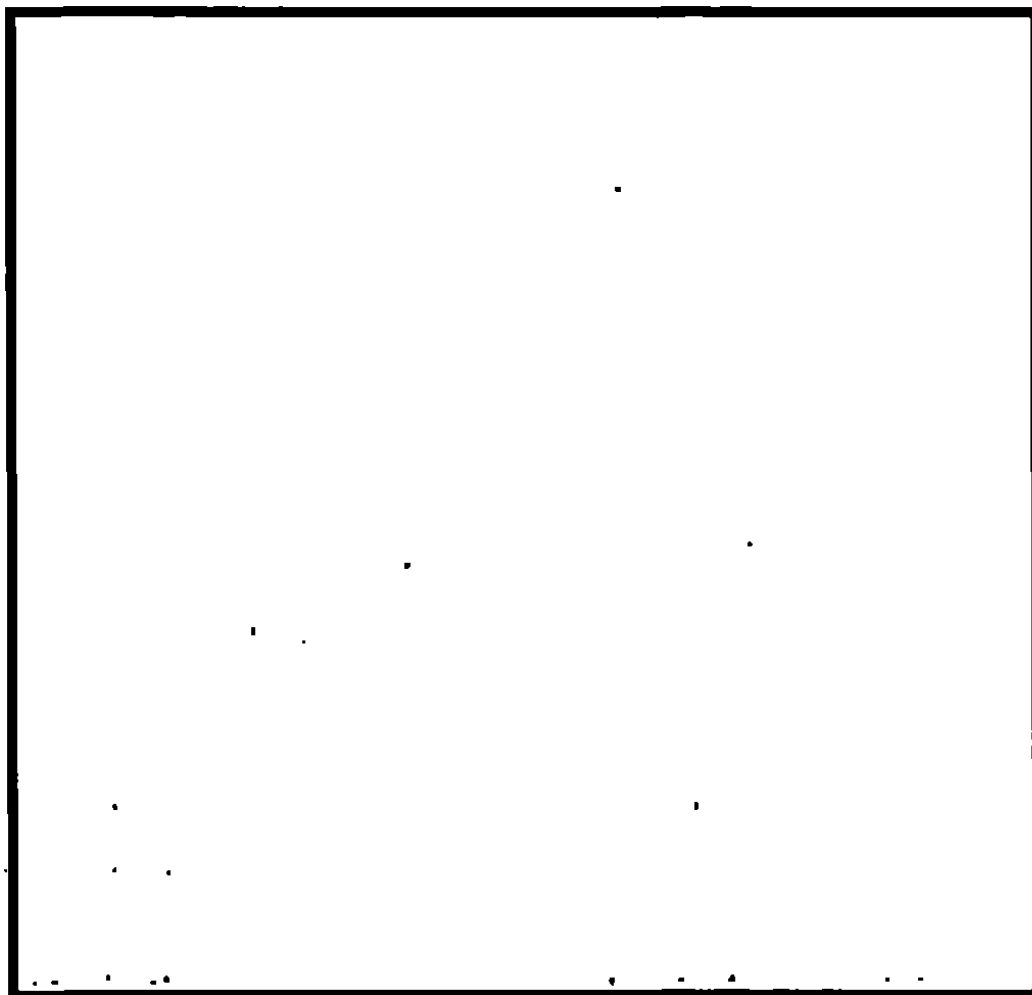
Fecha Noviembre 24, 2004

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

ANEXOS

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

(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.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
HEINELT Uwe	Mosbacher Strasse 54,	65187 Wiesbaden, Alemania
HOFMEISTER Armin	Pfaugasse 16,	55276 Oppenheim, Alemania
WIRTH Klaus	Robert-Schumann-Ring 104,	65830 Kriftel, Alemania
GEKLE Michael	Schiesshausstrasse 11,	97072 Würzburg, Alemania
BLEICH Markus	Eufinger Strasse 73,	65597 Hünfelden- Dauborn, Alemania

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.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04120498 00000000 Folios: 139
Fecha (CMD): 2004-11-30 15:31:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 91,210
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29812348	24/11/2004	6,661,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	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. : 56526

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

H LLMANN 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

heraby 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) to 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 fines 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, denying, 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. Marius Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) 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 recibir 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 marcas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualquiera clase; 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 perjuicio, 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) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse 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 todas las pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

(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

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

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

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

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

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempe-
ña(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

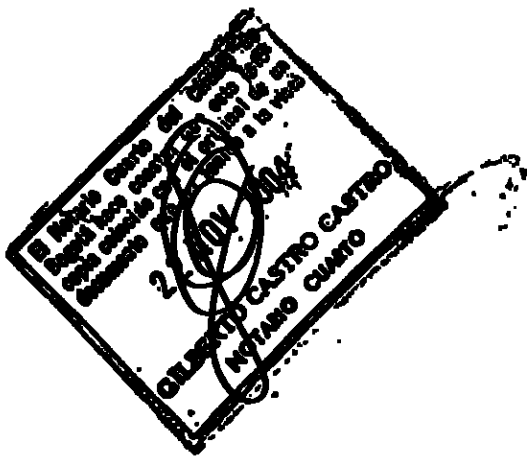
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber exami-
nado 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 accord-
ing 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 Firm
tigt ist

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

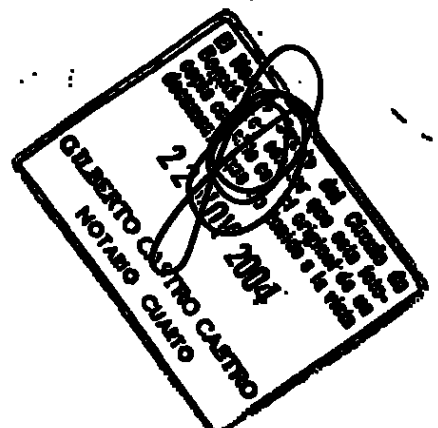


Kostenberechnung

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 Dr. Hans Christoph Reil
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Frankfurt am Main, den 17. 1. 68

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenerberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

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.

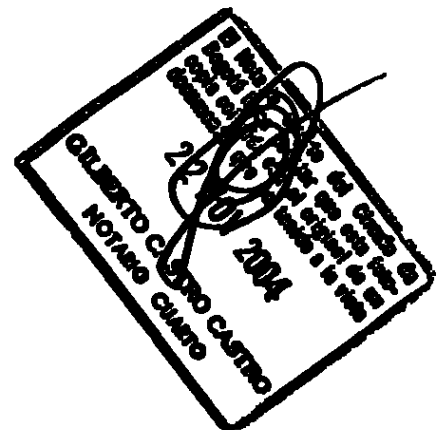
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

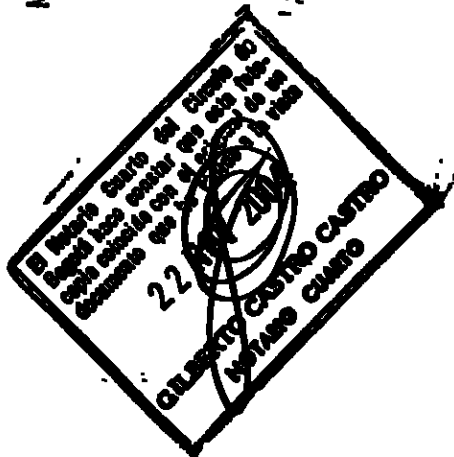
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US\$ 7.00
Fondo Rotatorio: US\$ 100.00





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Arce
87357

Arce
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 A 10 20

Arce

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

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,

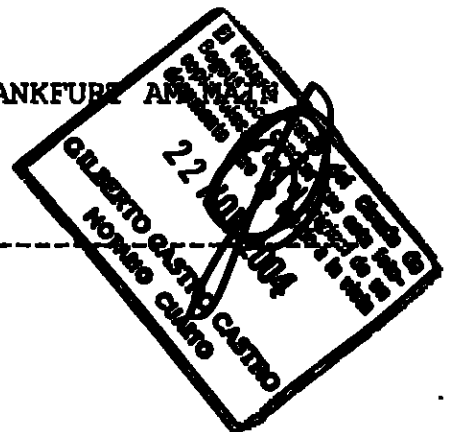
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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
Reg. 9438 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 10:48

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

100017
100038

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

El Estado de Colombia no es responsable de los actos de los particulares que actúan en su nombre.
23 MAR 2000
QUINTO CUATRO CUATRO
ROMERO GARCIA

(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
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/101984 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 409/12,
A61K 31/4168, A61P 11/00

Würzburg (DE). BLEICH, Markus; Eufinger Strasse 73,
65597 Hünfelden-Dauborn (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05465

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2003 (26.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 24 892.3 4. Juni 2002 (04.06.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches 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).

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

Veröffentlicht:

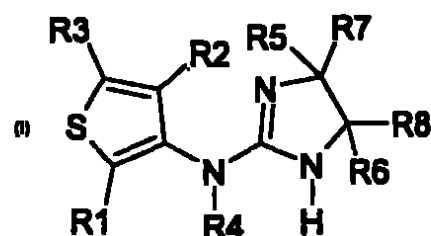
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: LANG, Hans-Jochen; Rüdeshimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE). HEINELT, Uwe; Mosbacher Strasse 54, 65187 Wiesbaden (DE). HOFMEISTER, Armin; Pfluggasse 16, 55276 Oppenheim (DE). WIRTH, Klaus; Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Krißel (DE). GEKLE, Michael; Schiesshausstrasse 11, 97072

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

(54) Title: SUBSTITUTED THIOPHENES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, THEIR USE AS A MEDICAMENT OR DIAGNOSTIC REAGENT, AND A MEDICAMENT CONTAINING THE SAME

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



(57) Abstract: The invention relates to substituted thiophene derivatives of formula (I), wherein: R1 to R8 have the meanings as cited in the claims. Medicaments containing compounds of this type are useful in preventing or treating various diseases. Thus, these compounds can be used, among other things, for treating breathing disturbances and snoring, for improving the breathing drive, for treating acute and chronic diseases, diseases triggered by ischemic and/or reperfusion events as well as by proliferative or fibrotic events, for the treatment or prophylaxis of diseases of the central nervous system, lipid metabolism and diabetes, blood clotting and parasitic infection.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Thiophen-Derivate der Formel (I) worin R1 bis R8 die in den Ansprüchen wiedergegebenen Bedeutungen haben. Medikamente, die Verbindungen dieses Typs enthalten, sind nützlich bei der Prävention oder Behandlung diverser Erkrankungen. So lassen sich die Verbindungen unter anderem verwenden zur Behandlung von Atemstörungen und des Schnarchens sowie zur Verbesserung des Atemantriebes, zur Behandlung von akuten und chronischen Erkrankungen, durch ischämische und/oder Reperfusionseignisse sowie durch proliferative oder durch fibrotische Ereignisse ausgelösten Erkrankungen, zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, des Fettstoffwechsels und des Diabetes, der Blutgerinnung und des Befalls durch Parasiten.

WO 03/101984 A1

SUBSTITUIERTE THIOPHENE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT

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

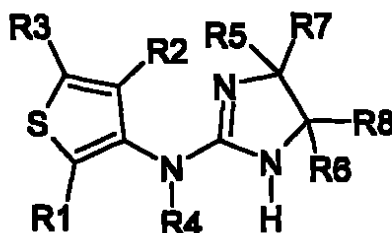
5

Die Erfindung betrifft Verbindungen vom Typ der substituierten Thiophen-Derivate der Formel I. Medikamente, die Verbindungen dieses Typs enthalten, sind nützlich bei der Prävention oder Behandlung diverser Erkrankungen. So lassen sich die Verbindungen unter anderem verwenden zur Behandlung von Atemstörungen und des Schnarchens sowie zur Verbesserung des Atemantriebes, zur Behandlung von akuten und chronischen Erkrankungen, durch ischämische und/oder Reperfusionsergebnisse sowie durch proliferative oder durch fibrotische Ereignisse ausgelösten Erkrankungen, zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, des Fettstoffwechsels und des Diabetes, der Blutgerinnung und des Befalls durch

15

Parasiten.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten:

R1 und R2

25

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl oder Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen;
n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃, S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

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

Z Wasserstoff oder C_mF_{2m+1};

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

R3 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;

k Null, 1 oder 2;

R4 Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-
Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl oder Alkylalkinyl mit 3
10 oder 4 C-Atomen, -C_rH_{2r} - Y;

r Null, 1, 2, 3 oder 4;

Y Wasserstoff oder Trifluormethyl;

R5 und R6 Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

R7 und R8

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

oder

R7 und R8

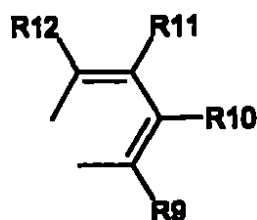
gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3 bis 8 C-Atomen;

20 wobei deren Wasserstoffatome nicht, teilweise oder vollständig durch
Fluoratome ersetzt sein können;

oder

R7 und R8

gemeinsam einen Rest



25

wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;

R10 und R11

unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂ oder -CF₃;

R₉ und R₁₂

Wasserstoff oder F;

oder

einer der Substituenten R₉ und R₁₂

Wasserstoff;

und der andere F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-

NR₁₃R₁₄, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4

C-Atomen, Ethinyl, Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen oder -(X)_n -

C_qH_{2q}-Z;

R₁₃ und R₁₄

gleich oder verschieden Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

R₁₃ und R₁₄ bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen gesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃, S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

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

und

Z Wasserstoff oder C_mF_{2m+1};

m Null, 1, 2, 3 oder 4;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

Eine Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R₁ und R₂

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n - C_qH_{2q} - Z,

Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen,

Alkenylalkyl mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl oder Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃, S(O)_k

5 k Null, 1 oder 2;

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

Z Wasserstoff oder C_mF_{2m+1};

m Null, 1, 2, 3 oder 4;

R3 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;

10 R4 Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl oder Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen, -C_qH_{2q} - Z;

q Null, 1, 2, 3 oder 4;

Z Wasserstoff oder Trifluormethyl;

15 R5 und R6

Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

R7 und R8

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

20 oder

R7 und R8

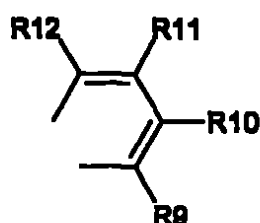
gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3 bis 8 C-Atomen;

wobei deren Wasserstoffatome nicht, teilweise oder vollständig durch Fluoratome ersetzt sein können;

25 oder

R7 und R8

gemeinsam einen Rest



wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;

R9, R10 und R11

unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂ oder -CF₃;

5

R9 und R12

Wasserstoff;

oder

einer der Substituenten R9 und R12

Wasserstoff;

und der andere F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄,

SO₂-NR₁₃R₁₄, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl

mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl, Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-

Atomen oder -(X)_n - C_qH_{2q}-Z;

R13 und R14

15

gleich oder verschieden Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃, S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

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

und

Z Wasserstoff oder C_mF_{2m+1};

m Null, 1, 2, 3 oder 4;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂,

wobei jedoch höchstens einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff ist;

30

R3 Wasserstoff, F oder Cl;

R4 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, oder Cyclopropyl;

R5 und R6

Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

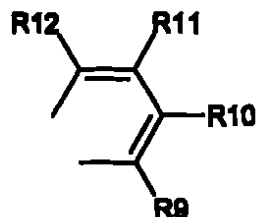
R7 und R8

gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

5 oder

R7 und R8

gemeinsam einen Rest



wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;

10

R10 und R11

unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, Fluor oder Chlor;

R9 und R12

Wasserstoff;

oder

15

einer der Substituenten R9 und R12

Wasserstoff;

und der andere F, Cl, Br, CN, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄

oder -(X)_n - C_qH_{2q}-Z;

R₁₃ und R₁₄

20

gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃ oder S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

q Null, 1, 2, 3 oder 4;

25

Z Wasserstoff oder CF₃;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R3 Wasserstoff;

R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl;

5 R5 und R6

Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

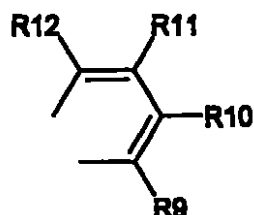
R7 und R8

gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

oder

0 R7 und R8

gemeinsam einen Rest



wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;

R10 und R11

15 unabhängig voneinander Wasserstoff, OH oder Fluor;

R9 und R12

Wasserstoff;

oder

einer der Substituenten R9 und R12

20 Wasserstoff;

und der andere F, Cl, Br oder $-(X)_n - C_qH_{2q}Z$;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃ oder S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

25 q Null oder 1,

Z Wasserstoff oder CF₃;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

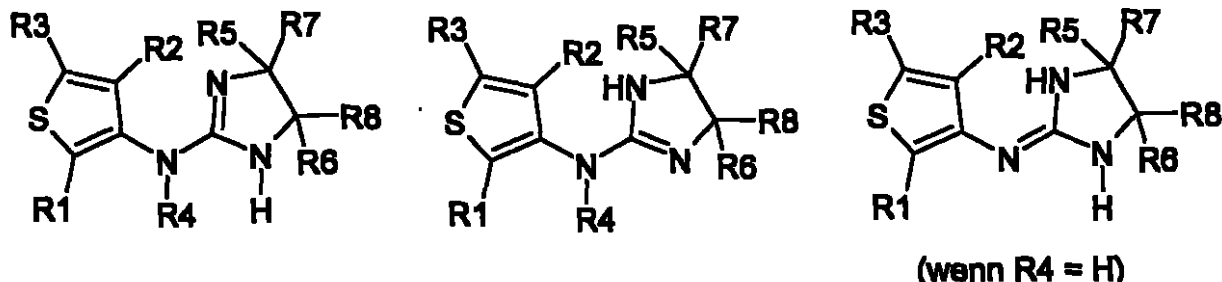
Ganz besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus der Gruppe:

- 5 trans-R,R-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,
- trans-R,R-2-Brom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,
- 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,
- 2-Brom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,
- 10 2-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,
- 2-Chlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,
- 2-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
- 2-Brom-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
- 2-Brom-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
- 15 2-Chlor-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
- 2-Chlor-3N-(4-hydroxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
- (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-methyl-amin,
- (2-Brom-4-methyl-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin,
- 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen
- 20 2,4-Dichlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen,
- 2-Brom-4-chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen,
- 2,4-Dichlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl-amino)thiophen,
- trans-R,R-2,4-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin,
- 25 oder
- 2,4-Dichlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)thiophen,
- sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, zum Beispiel das Hydrochlorid oder das Hydrobromid oder das Methansulfonat jeder der Verbindungen.
- 30 Die Verbindungen der Formel I können in Form ihrer Salze vorliegen. Als Säureadditionssalze kommen dabei Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren

in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate, Benzoate, Oxalate und Pamoate. Diese Gruppe entspricht auch den physiologisch akzeptablen Anionen; aber auch Trifluoracetate. Enthalten die Verbindungen eine Säuregruppe können sie Salze mit Basen bilden, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren. Sie können auch als Zwitterion vorliegen.

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

Die Verbindungen der Formel I können weiterhin als Tautomere oder als Gemisch tautomerer Strukturen vorliegen. Dabei ist zum Beispiel an folgende Tautomere gedacht:



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), tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl), n-Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl, Neopentyl oder Hexyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum

Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein.

5

Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie als Substituenten vorkommen, beispielsweise in Alkenylalkylen. Die Alkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Ethenyl, Propenyl oder Butenyl.

10

Alkynylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie als Substituenten vorkommen, beispielsweise in Alkynylalkylen. Die Alkynylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt sein. Beispiele für Alkynylreste sind Ethinyl, Propinyl oder Butinyl.

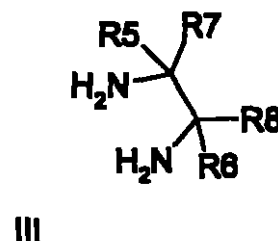
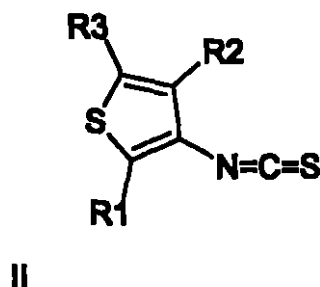
15

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein. Die Cycloalkylreste können auch verzweigt als Alkyl-cycloalkyl oder Cycloalkyl-alkyl vorliegen.

20

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

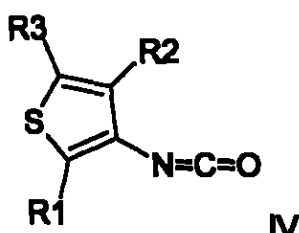
25



Das hierbei intermediär gebildete Thioharnstoff-Derivat wird mittels Methyljodid (Synthesis, 1974, 41 – 42) oder Carbodlimid (Synthesis, 1977, 864 - 865) oder mit p-Toluolsulfonsäurechlorid zur entsprechenden Verbindung der Formel I cyclisiert. Die hierbei verwendeten Isothiocyanate II können, falls nicht käuflich erhältlich, in

5 literaturbekannter Weise aus den entsprechenden Aminothiophen-Derivaten durch dem Fachmann bekannte Methoden, z. B. durch Behandeln mit Thiophosgen (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) oder Thiocarbonyldiimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104) hergestellt werden.

Neben den oben beschriebenen Isothiocyanaten II lassen sich auch die Isocyanate IV



erfolgreich mit Aminen vom Typ der Formel III zu Verbindungen der Formel I umsetzen. Dabei wird das intermediär gebildete Harnstoffderivat mit

15 Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I cyclisiert.

Bei der vorliegenden Erfindung konnte überraschend gezeigt werden, dass die beschriebenen Verbindungen potente Inhibitoren des Natrium-/ Protonen-Austauschers (NHE), insbesondere des Natrium-/ Protonen-Austauschers vom Subtyp

20 3 (NHE3), darstellen.

Die bisher bekannten NHE3-Inhibitoren leiten sich von Verbindungen des Acylguanidin-Typs (EP825178), Norbornylamin-Typs (DE199 60 204), 2-Guanidino-chinazolin-Typs (WO 0179186) oder Benzamidin-Typs (WO0121582, WO0172742) ab.

25 Das ebenfalls als NHE3-Inhibitor beschriebene Squalamin (M. Donowitz et al. Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 – C144) wirkt nach derzeitigem Wissensstand nicht unmittelbar wie die Verbindungen nach Formel I, sondern über einen indirekten Mechanismus und erreicht so seine maximale Wirkstärke erst nach einer Stunde.

Solche mechanistisch andersartig wirkende NHE3-Inhibitoren eignen sich deshalb als Kombinationspartner der vorliegenden erfindungsgemäßen Verbindungen.

Das den hier beschriebenen Verbindungen ähnliche Clonidin ist als schwacher NHE-Inhibitor bekannt. Allerdings ist seine Wirkung auf den NHE3 der Ratte mit einer
5 halbmaximalen Hemmkonzentration (IC_{50}) von 620 μM äußerst moderat. Stattdessen weist es eine gewisse Selektivität für den NHE2 auf (J. Orłowski et al J. Biol. Chem. 268, 25538). Es ist daher eher als NHE2-Inhibitor zu bezeichnen. Neben der schwachen NHE-Wirkung besitzt das Clonidin eine hohe Affinität zum adrenergen
10 α_2 -Rezeptor und Imidazolin I₁-Rezeptor, wodurch eine starke blutdrucksenkende Wirkung verursacht wird (Emsberger et al Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

Dem Clonidin ähnliche Verbindungen mit einem Thiophen- statt dem Phenylring sind aus der DE1941761 bekannt. Diese bekannten Verbindungen unterscheiden sich von
15 den hier beschriebenen Strukturen der Formel I durch erheblich kleinere Reste R7 und R8 und insbesondere dadurch, dass R7 und R8 keinen gemeinsamen Ring bilden können.

Durch diese Unterschiede in den Substituenten R7 und R8 können die oben beschriebenen Clonidin-artigen, unerwünschten durch α -Adrenoceptorwirkung
20 vermittelten Herz-Kreislauffekte dieser Thiophenderivate eliminiert werden. Gleichzeitig werden Infolge dieser Substitutionsunterschiede die NHE-inhibierenden Eigenschaften der hier beschriebenen Verbindungen bis in den mikromolaren und submikromolaren Bereich verstärkt, während die aus DE1941761 bekannten Verbindungen keine oder nur sehr schwach ausgeprägte NHE-inhibierende Effekte
25 zeigen. So besitzt der Hauptvertreter aus DE1941761, der als Entwicklungspräparat ausgewählte Blutdrucksenker Thiamenidin, bei jeweils 300 μM keine inhibierenden Effekte auf die untersuchten NHE-Subtypen NHE1, NHE2, NHE3 und NHE5.

Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch Inhibition des zellulären Natrium-
30 Protonen-Austauschers und insbesondere durch NHE3-inhibitorische Wirkung aus.

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

5

Aufgrund der NHE-Inhibitorischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch eine Aktivierung des NHE bzw. durch einen aktivierten NHE verursacht werden, sowie von Krankheiten, die sekundär aus NHE-bedingten Schädigungen resultieren.

10

Da NHE Inhibitoren in überwiegender Weise über die Beeinflussung der zellulären pH-Regulation wirken, können diese in günstiger Weise mit anderen, den intrazellulären pH-Wert ebenfalls regulierenden Verbindungen kombiniert werden, wobei Inhibitoren der Enzymgruppe der Carboanhydratasen, Inhibitoren der Bicarbonationen

15

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.

20

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

25

Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass sie zu einer Verbesserung des Atemantriebes führen. Sie können deshalb zur Behandlung von gestörten Atmungszuständen herangezogen werden, wie sie beispielsweise bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten auftreten können: Gestörter zentraler Atemantrieb (z. B. zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulär-bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung, Atemstörungen bei Adaptation im

30

Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

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

- 5 vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens.

- 10 Eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I mit einem Carboanhydrase-Hemmer (z. B. Acetazolamid) kann sich als vorteilhaft erweisen, wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch bereits die Atmungstätigkeit steigert, so daß eine verstärkte Wirkung und verminderter Wirkstoffeinsatz erzielt werden können.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen schonen infolge ihrer NHE3-inhibitorischen Wirkung die zellulären Energiereserven, die sich unter toxischen und pathogenen Ereignissen rasch erschöpfen und so zur Zellschädigung oder zum Zelluntergang führen. Dabei wird die energieaufwendige ATP-verbrauchende Natriumresorption im proximalen Tubulus unter dem Einfluß der Verbindungen der Formel I vorübergehend still gelegt und die Zelle kann so eine akute pathogene, ischämische oder toxische
- 20 Situation überleben. Die Verbindungen eignen sich deshalb beispielsweise als Arzneimittel zur Behandlung ischämischer Noxen, zum Beispiel des akuten Nierenversagens.

- Welterhin eignen sich die Verbindungen auch zur Behandlung aller chronischen Nierenerkrankungen und Nephritisformen, die infolge vermehrter Proteinausscheidung
- 25 zum chronischen Nierenversagen führen. Dementsprechend eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung diabetischer Spätschäden, der diabetischen Nephropathie und chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere von allen Nierenentzündungen (Nephritiden), die mit einer vermehrten Protein-/ Albuminausscheidung verbunden sind;

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine milde abführende Wirkung besitzen und demzufolge auch vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können.

- 5 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft zur Prävention und Therapie von akuten und chronischen Erkrankungen des Darmtrakts verwendet werden, die beispielsweise durch ischämische Zustände im Intestinalbereich und / oder durch nachfolgende Reperfusion oder durch entzündliche Zustände und Ereignisse ausgelöst werden. Solche Komplikationen können beispielsweise durch mangelnde Darmperistaltik, wie sie z.B. häufig nach chirurgischen Eingriffen, bei Darmverstopfung oder stark verminderter Darmtätigkeit zu beobachten sind.

Mit den erfindungsgemäßen Verbindungen besteht die Möglichkeit, der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

15

Die erfindungsgemäßen NHE-Inhibitoren eignen sich generell zur Behandlung von Krankheiten, die durch Ischämie und durch Reperfusion hervorgerufen werden.

20

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

25

Durch ihre cardioprotektive Komponente eignen sich die NHE-Inhibitoren der Formel I 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

25

ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische

25

Situationen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I

25

infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als Arzneimittel zur

25

Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder

30

dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden.

Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für chirurgische Eingriffe. So können die erfindungsgemäßen 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

5 Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den mit Verbindungen der Formel I vorbehandelten Empfängerorganismus verwendet werden können.

Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der

10 Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Organen und Gefäßen.

Da NHE-Inhibitoren menschliches Gewebe und Organe nicht nur effektiv gegen Schäden schützen, die durch Ischämie und Reperfusion verursacht werden, sondern

15 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 geeignet, die cytotoxischen Effekte einer Therapie zu vermindern oder zu unterdrücken. Durch die Verminderung der cytotoxischen Effekte, insbesondere der Cardiotoxizität, infolge Ko-

20 Medikation mit NHE-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.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Verbesserung der

25 Therapie mit Arzneimitteln, die eine unerwünschte cardiotoxische Komponente besitzen.

Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von

30 Ischämien des Nervensystems, insbesondere des Zentralnervensystems, geeignet, wobei sie z. B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind.

Die Verbindungen der Formel I 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 ausgelöster klonischer und tonischer Spasmen, psychische

5 Depressionszustände, Angsterkrankungen und Psychosen. Dabei können die erfindungsgemäßen NHE-Inhibitoren allein angewandt werden oder in Kombination mit anderen antiepileptisch wirkenden Substanzen oder antipsychotischen Wirkstoffen, oder Carboanhydratasehemmern, beispielsweise mit Acetazolamid, sowie mit weiteren Inhibitoren des NHE oder des natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE).

Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

15 Die Verbindungen der Formel I können ebenfalls zur Prävention und zur Behandlung thrombotischer Erkrankungen verwendet werden, da sie als NHE-Inhibitoren sowohl die Plättchenaggregation selbst inhibieren können. Darüberhinaus können sie die nach Ischämie und Reperfusion stattfindende überschießende Freisetzung von

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

25 Wirkstoffen wie beispielsweise recombinantem 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 usw. Eine kombinierte Anwendung der vorliegenden NHE-Inhibitoren mit

30 NCBE-Inhibitoren und/oder mit Inhibitoren der Carboanhydratase, wie beispielsweise mit Acetazolamide, ist besonders günstig.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für

5 Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen das chronische Nierenversagen, Krebserkrankungen, verwendet werden. Sie können somit zur Behandlung von Organhypertrophien und -hyperplasien, beispielsweise des Herzens und der Prostata verwendet werden. Verbindungen der Formel I sind deshalb

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

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich weiterhin durch eine Verzögerung oder

15 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.

Da der NHE bei essentiellen Hypertonikern signifikant erhöht ist, eignen sich die

20 Verbindungen der Formel I 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-Kreislaufkrankungen zur Anwendung kommen. So können beispielsweise ein oder

25 mehrere thiazid-artig wirkende Diuretika, Loop-Diuretika, Aldosteron- und Pseudoaldosteron-Antagonisten, wie Hydrochlorothiazid, Indapamid, Polythiazid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Bumetanid, Amiloride, Triamteren, Spironolacton oder Epleron, mit Verbindungen der Formel I kombiniert werden. Weiterhin können die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Calcium-Antagonisten,

30 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, Irbesartan, Valsartan, Omapatrilat, Gemopatrilat, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, Adenosin-Rezeptoragonisten, Inhibitoren und Aktivatoren von Kaliumkanälen wie des Glibenclamide, Glimetrid, Diazoxide, Cromokalim, Minoxidil und deren Derivate, Aktivatoren des mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanals (mitoK(ATP) Kanal), Inhibitoren weitere Kaliumkanäle, wie des Kv1.5 usw.

Infolge ihrer antiphlogistischen Wirkung haben können NHE-Inhibitoren als Antiinflammatorika verwendet werden. Mechanistisch fällt dabei 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 Kombinationspartner werden vorteilhaft steroidale und nicht-steroidale Antiinflammatorika verwendet.

Es wurde außerdem gefunden, dass Verbindungen der Formel I eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Sie können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipidämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien, wie sie z.B. beim Diabetes vorkommen. Darüber hinaus führen die Verbindungen der Formel I zu einer deutlichen Reduktion der durch Stoffwechselanomalien induzierten Infarkte und insbesondere zu einer signifikanten Verminderung der induzierten Infarktgröße und dessen Schweregrades.

Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hypercholesterinämie; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention der Atherogenese; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung der Atherosklerose, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten; die durch endotheliale Dysfunktion

ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Hypertonie, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Thrombosen, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von

5 Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter ischämischer Schäden und postischämischer Reperfusionsschäden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und zur Behandlung kardialer Hypertrophien und Cardiomypathien und der congestiven Herzinsuffizienz (CHF), zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und

10 endothelialer Dysfunktion induzierter koronarer Gefäßspasmen und myocardialer Infarkte, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten. Eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff,

15 bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (z.B. Lovastatin oder Pravastatin), wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I steigert, erweist sich als günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem Wirkstoffeinsatz.

20 So führen Verbindungen der Formel I zu einem wirksamen Schutz gegen Endothelschädigungen unterschiedlicher Genese. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen,

25 peripherer Gefäßkrankheiten, insbesondere von claudicatio intermittens, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Außerdem eignen sich NHE-Inhibitoren der Formel I zur Behandlung des nicht-

30 insulinabhängigen Diabetes (NIDDM) sind, wobei beispielsweise 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, 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
5 Meglitinide zu kombinieren.

Neben den akuten antidiabetischen Effekten wirken die Verbindungen der Formel I der Entstehung diabetischer Spätkomplikation entgegen und können deshalb als Arzneimittel zur Prävention und Behandlung diabetischer Spätschäden, wie der diabetischen Nephropathie, der diabetischen Neuropathie, der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Cardiomyopathie und anderen, als Folge des Diabetes auftretenden Erkrankungen verwendet werden. Dabei können sie mit den oben unter NIDDM-Behandlung beschriebenen antidiabetischen Arzneimitteln vorteilhaft kombiniert werden. Der Kombination mit einer günstigen Darreichungsform von Insulin
15 kann dabei eine besondere Bedeutung zukommen.

Die erfindungsgemäßen NHE-Inhibitoren der Formel I zeigen neben den protektiven Effekten gegen akute ischämische Ereignisse und die nachfolgenden ebenso akut belastenden Reperfusionsergebnisse, auch noch direkte therapeutisch verwertbare
20 Wirkungen gegen Erkrankungen und Störungen des gesamten Säugetierorganismus, die mit den Erscheinungen des chronisch ablaufenden Alterungsprozesses zusammenhängen und die auch unabhängig von akuten Mangel durchblutungs-
zuständen sind und auch bei normalen, nicht-ischämischen Bedingungen auftreten können. Bei diesen pathologischen, über die lange Zeit des Alterns ausgelösten
25 altersbedingten Erscheinungen wie Krankheit, Siechtum und Tod, die neuerdings mit NHE-Inhibitoren einer Behandlung zugänglich gemacht 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.
30 Erkrankungen, die mit einer altersbedingten Funktionsstörung, mit altersbedingten Verschleißerscheinungen von Organen zusammenhängen, sind beispielsweise die ungenügende Ansprechbarkeit und Reagibilität der Blutgefäße gegenüber

Kontraktions und Relaxationsreaktionen. Diese altersbedingte Abnahme der Gefäßreagibilität auf konstriktorische 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 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 eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der altersbedingt fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, insbesondere von claudicatio intermittens. Außerdem eignen sich die Verbindungen der Formel I somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz, des congestive heart failure (CHF) sowie zur Behandlung und insbesondere zur Prävention von altersbedingten Formen von Krebs.

Außerdem kann an eine Kombination mit blutdrucksenkenden Medikamenten, wie mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika, Ca^{+2} -Antagonisten etc. oder mit stoffwechsellnormalisierenden Medikamenten, wie Cholesterinsenken, gedacht werden. Die Verbindungen der Formel I eignen sich somit zur Prävention altersbedingter Gewebsveränderungen 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 ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes und diabetischer Spätkomplikationen, proliferativer Erkrankungen usw.

Weiterhin sind NHE3 Inhibitoren zur Behandlung von durch Bakterien, sowie durch Protozoen ausgelöste Erkrankungen (human und veterinär) geeignet. Bei den durch

Protozoen ausgelösten Erkrankungen sind insbesondere Malariaerkrankungen des Menschen und Hühnercoccidiose zu nennen.

Außerdem eignen sich die Verbindungen als Mittel zur Bekämpfung von saugenden Parasiten in der Human- und Veterinärmedizin sowie im Pflanzenschutz. Dabei ist die

5 Verwendung als Mittel gegen blutsaugende Parasiten in der Human- und Veterinärmedizin bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich neben ihren potenten NHE-Hemmwerten, ihren pharmakologischen Eigenschaften und der Abwesenheit unerwünschter biologischer Wirkungen auch durch günstige pharmakokinetische Eigenschaften aus, die ihre Verwendung als Arzneimittel in besonderer Weise günstig erscheinen lassen.

15 Die Erfindung betrifft somit Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze allein oder in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können zum Beispiel oral, parenteral, 20 intramuskulär, intravenös, rektal, nasal, durch Inhalation, subkutan oder durch eine geeignete transkutane Darreichungsform appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der 25 Humanmedizin und im Pflanzenschutz.

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 30 beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder Inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

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

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffes 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.

5 Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,1 mg/kg, bis höchstens 30 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. In akuten Situationen, etwa unmittelbar nach Erleiden apnoetischer Zustände im Hochgebirge, können auch noch höhere Dosen notwendig werden. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg/kg pro Tag
10 notwendig werden. Die Tagesdosis kann auf eine oder mehrere, zum Beispiel bis zu 4, Einzeldosen verteilt werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

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

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

Analytische Methoden:

A

stationäre Phase: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm
25 mobile Phase: 95% H₂O (0,1% HCOOH) → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH); 5 min → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH); 2 min → 95% H₂O (0,1% HCOOH); 1 min; 0,45 ml/min.

B

stationäre Phase: YMC J'sphere H80 ~4 μ 2,1 x 33 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,1% HCOOH) → 95% Acetonitril (0,08% HCOOH); 2,5 min → 95% Acetonitril (0,08% HCOOH); 0,5 min → 95% H₂O (0,1% HCOOH); 0,5 min; 1,3 ml/min.

C

5 stationäre Phase: YMC J'sphere H80, 4μ, 2,1 x 20 mm

mobile Phase: 90% H₂O (0,05% TFA) → 95% Acetonitril; 1,9 min; → 95% Acetonitril 0,5 min; 1 ml/min.

D

10 stationäre Phase: Merck Purospher 3μ 2 x 55 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,1% HCOOH) → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH); 3,4 min → 95% Acetonitril (0,1% HCOOH); 1 min → 95% H₂O (0,1% HCOOH); 0,2 min; 0,75 ml/min.

E

15 stationäre Phase: Merck Purospher 3μ 2 x 55 mm

mobile Phase: 95% H₂O (0,05% CF₃COOH) → 95% Acetonitril (0,05% CF₃COOH); 3,4 min → 95% Acetonitril (0,05% CF₃COOH); 1 min; 0,75 ml/min.

F

20 stationäre Phase: YMC J'sphere H80, 4μ, 2,1 x 20 mm

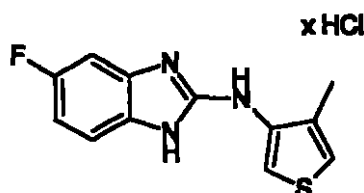
mobile Phase: 98% H₂O (0,05% CF₃COOH) → 95% Acetonitril; 2 min; → 95% Acetonitril 0,4 min; 1 ml/min.

25 Die präparative HPLC wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

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

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

30 Beispiel 1: 3N-(5-Fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



a) 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat

wird durch Umsetzung von äquimolaren Mengen von 3-Amino-4-methylthiophen und N,N'-Thiocarbonyldiimidazol in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) durch Rühren des Reaktionsgemisches über 5 Stunden bei Raumtemperatur und weiterem Stehenlassens über Nacht bei Raumtemperatur erhalten. Die Isolierung von 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat erfolgt durch Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck am Rotavapor, Lösen des Rückstandes in Ethylacetat und mehrfachem Waschen der organischen Phase mit Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das organische Lösungsmittel am Rotavapor unter vermindertem Druck abdestilliert und 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat als brauner ölliger Rückstand erhalten. Die Weiterverwendung von 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat kann ohne weitere Reinigungsmaßnahmen erfolgen.

b) N-(2-Amino-5-fluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

Zu einer Lösung von 0,02 Mol 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat in 60 ml wasserfreiem THF gibt man 0,02 Mol 4-Fluor-1,2-diaminobenzol. Nach Rühren des Reaktionsgemisches über 2 Stunden bei Raumtemperatur und Stehenlassen über Nacht wird das Lösungsmittel am Rotavapor unter vermindertem Druck abdestilliert und der öllige Rückstand an einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus gleichen Anteilen von Toluol und Essigester gereinigt.

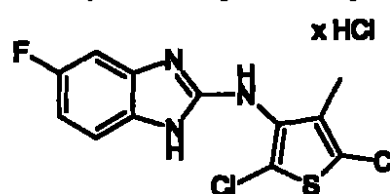
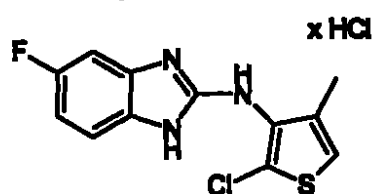
Braun gefärbter kristalliner Feststoff. Schmp. 180°C.

c) 3N-(5-Fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

1,5 g (0,0053 Mol) N-(2-Amino-5-fluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff werden in 50 ml wasserfreiem Ethanol mit der mehrfach molaren Menge (etwa 1,5 bis 4 Mol) Methyljodid versetzt und 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Ethanol am Rotavapor unter

vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8 bis 9 gestellt. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotavapor ab und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus gleichen Volumenteilen Essigester und Toluol (nachfolgend als „Gemisch 2“ bezeichnet) als Elutionsmittel. Das nach dem Abdestillieren des organischen Lösungsmittels erhaltene ölige Produkt wird in Ethylacetat gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Diethylether stark sauer gestellt und der kristallisierende Niederschlag nach längerem Stehenlassen abfiltriert. Kristalliner Feststoff, Schmp. 192 +/- 2°C.

Beispiel 2: 2-Chlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und 2,5-Dichlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

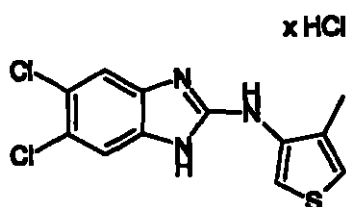


Zu einer Lösung aus 0,5g (0,0018 Mol) 3N-(5-Fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid in 25 ml Eisessig tropft man eine Lösung aus 0,24g (0,0018 Mol) N-Chlorsuccinimid in 15 ml Eisessig, rührt das Reaktionsgemisch etwa 2 bis 3 Stunden bei Raumtemperatur und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotavapor ab. Nach Versetzen des Rückstandes mit Wasser wird mit 2N NaOH alkalisch gestellt, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor unter vermindertem Druck abdestilliert. Der so erhaltene ölige Rückstand wird auf der Säule durch Mitteldruck-Chromatographie und mit einem Lösungsmittelgemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig (nachfolgend als „Gemisch 17“ bezeichnet) als Elutionsmittel getrennt, und nach Behandlung mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Ether erhält man:

2-Chlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid aus Fraktion 1 und 2: Farbloses bis leicht gelb gefärbtes kristallines Produkt, Schmp. 200 – 202 °C,

5 2,5-Dichlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid aus Fraktion 3: Farbloses bis leicht gelb gefärbtes kristallines Produkt, Schmp. 288 – 288 °C.

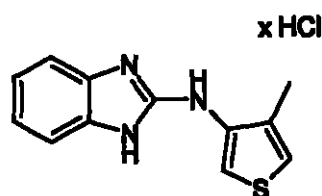
Beispiel 3: 3N-(5,6-dichlor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



10 a) N-(2-Amino-4,5-dichlorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat und 4,5-Dichlor-1,2-diaminobenzol. Kristalliner Feststoff, Schmp. 310-320°C.

15 b) 3N-(5,6-dichlor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-4,5-dichlorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff und Methyljodid. Kristalliner Feststoff, Schmp. 290 – 294 °C

20 Beispiel 4: 3N-(2-Benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



a) N-(2-Aminophenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff

erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat und 1,2-Diaminobenzol. Kristalliner Feststoff mit 1. Schmp. 177-182°C, anschließend erneute Kristallisation und 2. Schmp.: 285-290 °C.

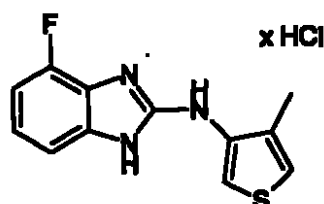
5 b) 3N-(2-Benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Aminophenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid.

Kristalliner Feststoff nach Umkristallisieren aus Essigester / Ethanol, Schmp. 194-200 °C

10

Beispiel 5: 3N-(4-Fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



a) 3-Fluor-1,2-diaminobenzol

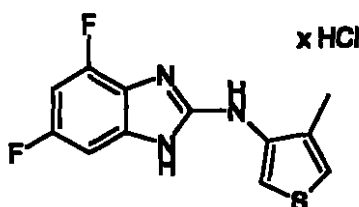
15 erhält man als ölig amorphes Produkt durch Hydrierung von 3-Fluor-2-nitrophenylhydrazin (dargestellt durch Reaktion von 2,6-Difluornitrobenzol mit Hydrazin Hydrat) mit Wasserstoff und 10%igen Palladiumkatalysator auf Kohle in Methanol bei Raumtemperatur und Normaldruck.

20 b) N-(2-Amino-3-fluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat und 3-Fluor-1,2-diaminobenzol. Kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt > 240°C,

25 c) 3N-(4-Fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-3-fluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid. Amorpher Niederschlag, der unter Aceton kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Schmp. 220-230 °C

Beispiel 6: 3N-(4,6-Difluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

a) N-(2-Amino-3,5-difluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

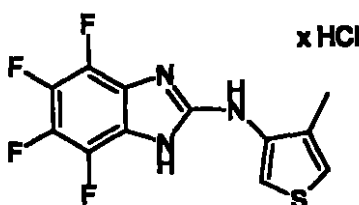
5 erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat und 3,5-Difluor-1,2-diaminobenzol. Kristalliner Feststoff, 1.

Schmelzpunkt: 178-182°C, erneute Kristallisation mit 2. Schmp.: 299-301°C

b) 3N-(4,6-Difluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

10 erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-3,5-difluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid. Amorpher Niederschlag, der unter Ethylacetat kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Schmp. 232-234 °C

15 **Beispiel 7: 3N-(4,5,6,7-Tetrafluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid**



a) N-(2-Amino-3,4,5,6-tetrafluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

20 erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat und 3,4,5,6-Tetrafluor-1,2-diaminobenzol. Kristalliner Feststoff, Schmp.: 286-290°C

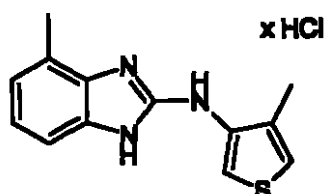
b) 3N-(3,4,5,6-Tetrafluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

25 erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-3,4,5,6-tetrafluorphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid.

Amorpher Niederschlag, der unter Ethylacetat kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Schmp. 225-228°C

Beispiel 8: 3N-(4-Methyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

5



a) N-(2-Amino-3-methylphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat und 3-Methyl-1,2-diaminobenzol. Kristalliner Feststoff, Schmp. 184-

10 186°C,

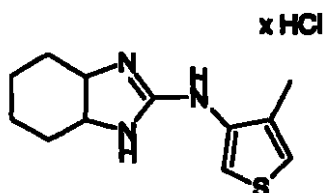
b) 3N-(4-Methyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-3-methylphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid. Amorpher

15 Niederschlag, der unter Aceton kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 320 °C

Beispiel 9: trans-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid (Racemat)

20



a) trans-N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff (Racemat)

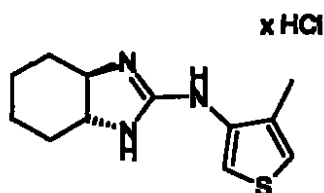
erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat und racemischem trans-1,2-Diaminocyclohexan. Kristalliner Feststoff,

25 Schmp. 205-210°C,

b) **trans-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid (Racemat)**

0,6g racemischer **trans-N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff** werden in 60 ml Toluol suspendiert und durch Erwärmen auf 90°C gelöst. Man lässt auf 70°C abkühlen, tropft eine Lösung von 0,376g Dicyclohexylcarbodiimid in 5 ml wasserfreiem Toluol zu, rührt insgesamt ca. 10 Stunden bei 70 °C und 2-3 Tage bei Raumtemperatur. Man filtriert den kristallinen Feststoff ab, entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor unter vermindertem Druck und löst den so erhaltenen öligen Rückstand in wenig Ethylacetat. Nach Zugabe von wasserfreier Chlorwasserstoff-Lösung in Diethylether entsteht ein viskoser Niederschlag, der nach Zugabe von wenig Ethanol kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Schmp.: 261-264 °C.

Beispiel 10: trans- R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



a) **trans-R,R-N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff**

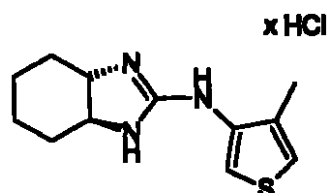
erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-isothiocyanat und trans-R,R-1,2-Diaminocyclohexan durch säulenchromatografische Trennung an Kieselgel durch Eluierung mit einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 10 Teilen Ethylacetat, 5 Teilen n-Heptan, 5 Teilen Methylenchlorid, 5 Teilen Methanol und 1 Teil 26 %iges wässriges Ammoniak (nachfolgend als „Gemisch 4“ bezeichnet) als amorphes öliges Produkt neben einem höhermolekularen kristallinen Produkt vom Schmp. 94-100°C.

Das amorphe Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet.

trans-R,R-N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von R,R-N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid in wasserfreiem Ethanol als Lösungs- und Reaktionsmedium. Amorpher Niederschlag der an Kieselgel mit Gemisch 4 als Elutionsmittel chromatografiert wird und unter Aceton kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Schmp. 235 – 238 °C.

Beispiel 11: trans-S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



a) trans-S,S-3N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

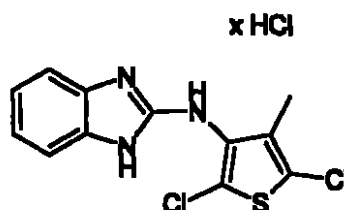
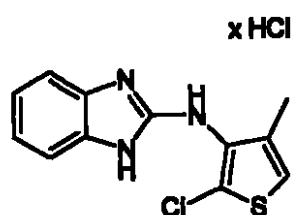
erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat und trans-S,S-1,2-Diaminocyclohexan durch säulenchromatografische Trennung an Kieselgel mit Gemisch 4 als Elutionsmittel als amorphes öliges Produkt neben einem höhermolekularen Produkt vom Schmp. 94-102°C.

Das amorphe Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet.

b) trans-S,S-N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von S,S-N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff und Methyljodid in wasserfreiem Ethanol als Lösungs- und Reaktionsmedium. Amorpher Niederschlag der an Kieselgel mit Gemisch 4 als Elutionsmittel chromatografiert wird und unter Aceton kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Schmp. 225 – 230 °C.

Beispiel 12: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und 2,5-Dichlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift aus

3N-(2-Benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Chlorsuccinimid in

5 Eisessig. Die Säulenchromatografie an Kieselgel mit Gemisch 17 als Elutionsmittel

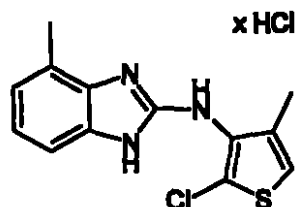
führt zur Trennung des 2,5-Dichlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin

Hydrochlorid (farblose kristalline Verbindung, Schmp.: 291°C) vom 2-Chlor-3N-(2-

benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid (farblose kristalline Verbindung, Schmp. 257 – 259°C).

10

Beispiel 13: 2-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift aus 3N-(4-Methyl-2-

benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Chlorsuccinimid in

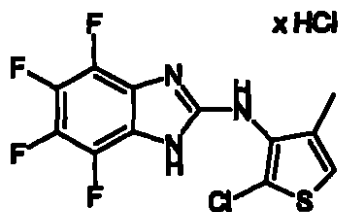
Eisessig. Nach Säulenchromatografie an Kieselgel mit Gemisch 17 als Elutionsmittel

erhält man 2-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin

Hydrochlorid als farbloses bis schwach gelblich gefärbtes kristallines Produkt. Schmp. 255-259°C.

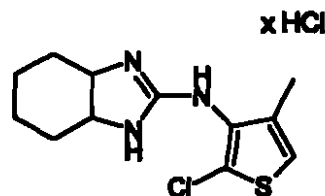
20

Beispiel 14: 2-Chlor-3N-(4,5,6,7-tetrafluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid

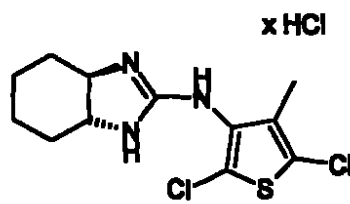
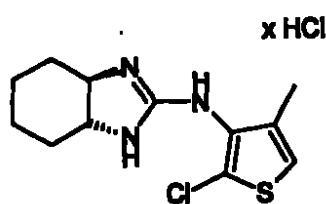


- erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift: aus 3N-(4,5,6,7-Tetrafluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Chlorsuccinimid in Eisessig. Kristallines Produkt. Schmp. 233-235°C.

Beispiel 15: trans-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid (Racemat)



- erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift: aus 3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid (Racemat) und N-Chlorsuccinimid in Eisessig. Kristallines Produkt. Schmp. 258-260°C.
- Beispiel 18: trans-R,R-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und trans-R,R-2,5-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift: aus trans- R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Chlorsuccinimid in Eisessig nach chromatografischer Abtrennung die beiden

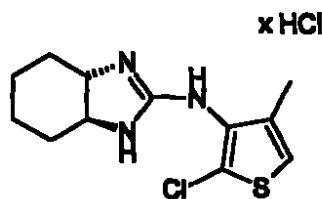
5 kristallinen Produkte in nachfolgender Reihenfolge:

a) trans-R,R-2,5-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid, Zersetzung unter Aufschäumen ab 80°C,

b) trans-R,R-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid, kristallines Produkt. Schmp. 260-262°C.

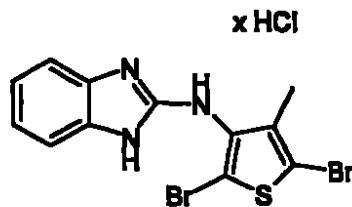
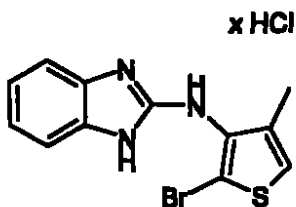
10

Beispiel 17: trans-S,S-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



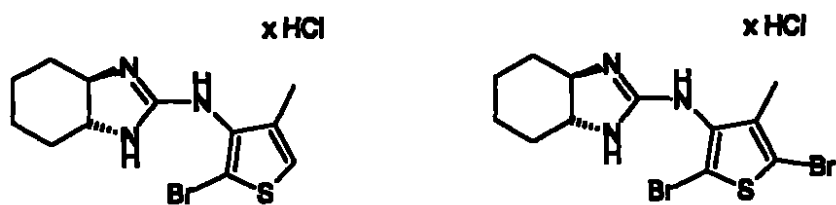
15 erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift: aus trans- S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Chlorsuccinimid in Eisessig nach chromatografischer Abtrennung. Farbloses kristallines Produkt, Schmp. 258 – 260 °C

20 Beispiel 18: 2-Brom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und 2,5-Dibrom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift aus 3N-(2-Benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Bromsuccinimid (anstelle von N-Chlorsuccinimid) in Eisessig. Nach Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 5 Teilen Dichlormethan, 3 Teilen n-Heptan, 1 Teil Eisessig und 1 Teil Ethanol (nachfolgend als „Gemisch 1“ bezeichnet) als Elutionsmittel, und Behandlung mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Ether erhält man durch fraktionierter Kristallisation in Ethylacetat 2-Brom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid, kristallines Produkt vom Schmp. 228-231°C, und 2,5-Dibrom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid, kristallines Produkt vom Schmp. 208-210°C.

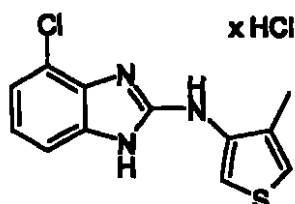
Beispiel 19: trans-R,R-2-Brom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und trans-R,R-2,5-Dibrom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 19 angegebenen Vorschrift aus trans-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Bromsuccinimid in Eisessig. Nach Säulenchromatografie an Kieselgel mit Gemisch 1 als Elutionsmittel, und Behandlung mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Ether erhält man nach fraktionierter Kristallisation in Ethylacetat trans-R,R-2-Brom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid, kristallines Produkt, Schmp. 215-218°C, und trans-R,R-2,5-Dibrom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid, kristallines Produkt, Schmp. 218-220°C.

Beispiel 20: 3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid

39



a) N-(2-Amino-3-chlorophenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff

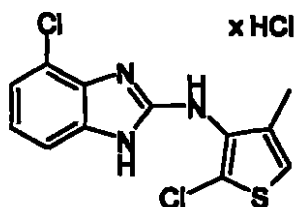
erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Methyl-3-thienyl-

- 5 Isothiocyanat und 3-Chlor-1,2-diaminobenzol (dargestellt durch katalytische Hydrierung von 3-Chlor-2-nitranilin mit Pt auf Aktivkohle unter Normalkdruck bei Raumtemperatur). Kristalliner Feststoff, Schmp. 298-305°C,

b) 3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid

- 10 erhält man analog der in Beispiel 1, c) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-3-chlorophenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff und Methyljodid. Amorpher Niederschlag, der unter Ethylacetat kristallisiert. Kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt. 240 - 245 °C

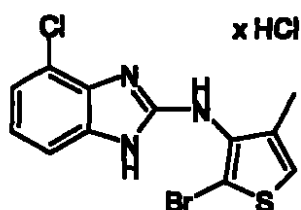
- 15 Beispiel 21: 2-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift: aus 3N-(4-Chlor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid und N-Chlorsuccinimid in

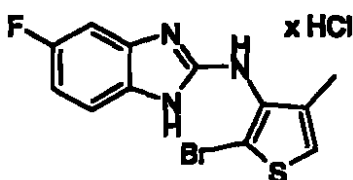
- 20 Eisessig. Nach Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Methylenchlorid und 1 Teil Methanol als Elutionsmittel erhält man 2-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methyl-thiophen Hydrochlorid als farblosen bis schwach gelblich gefärbten Feststoff nach Kristallisation unter Ethylacetat. Schmp. 270-272°C.

- 25 Beispiel 22: 2-Brom-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 2 angegebenen Vorschrift: aus 3N-(4-Chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid und N-Bromsuccinimid (anstelle von N-Chlorsuccinimid) in Eisessig. Nach Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig als Elutionsmittel, und Behandlung mit einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Ether erhält man durch fraktionierter Kristallisation in Ethylacetat in Gegenwart von Chlorwasserstoffgesättigtem Ether 2-Brom-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid. Kristallines Produkt vom Schmp. 278-280°C

Beispiel 23: (2-Brom-4-methyl-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid



(5-Fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin (300mg) (Beispiel 1) wurde in Eisessig (50 ml) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde unter kräftigem Rühren N - Bromsuccinimid (207 mg) gelöst in Eisessig (10 ml) langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch 10 min nachgerührt, dann der Eisessig im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst und mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, wurde filtriert und eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der

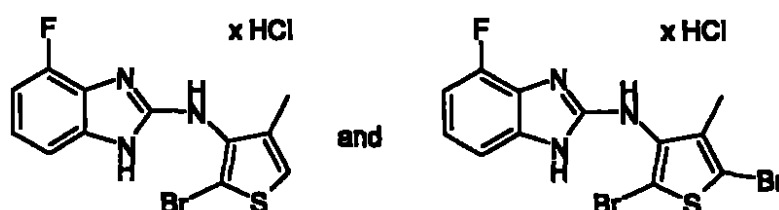
Rückstand mit Wasser und 2 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Es wurden 245 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-Rt (B): 0,95 min

MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 326,09

5

Beispiel 24: 2-Brom-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid and 2,5-Dibrom-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



10

Zu einer Lösung aus 0,214 g 3N-(4-Fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid in 6 ml Eisessig wird eine Lösung von 0,161 g N-Bromsuccinimid in 6 ml Eisessig gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 30 Minuten geführt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser versetzt, mit zweinormaler NaOH alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatografie an Silicagel mit einem Gemisch aus 20 teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig aufgetrennt. Die Hydrochloride der beiden Verbindungen erhält man durch Abdestillieren der fraktionierten Lösungen, Auflösen in Ethylacetat und Fällung durch Zugabe von Chlorwasserstoff-gesättigtem Diethylether. Dabei wurde die Kristallisation durch leichtes Erwärmen gefördert.

15

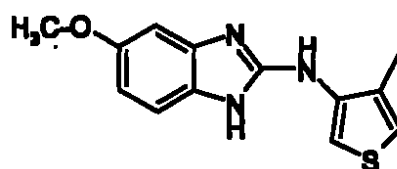
20

Beispiel 24a: 2-Brom-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid: Farblose Kristalle; Schmp. 212 °C (Zersetzung).

25

Beispiel 24b: 2,5-Dibrom-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid: Farblose Kristalle; Schmp. 242 - 244 °C (Zersetzung).

Beispiel 25: 3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen

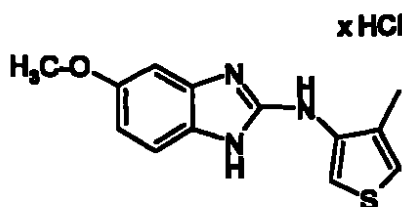


a) N-(2-Amino-4-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff

Eine Mischung aus 5,89g 4-Methylthiophen-3-isothiocyanat und 5g 4-Methoxy-1,2-diaminobenzol in 60ml wasserfreiem THF wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel abdestilliert. Man versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, behandelt die dunkle Lösung mit Aktivkohle und verdampft erneut das organische Lösungsmittel. Der Rückstand wird mehrfach unter leichtem Erwärmen mit Diisopropylether behandelt und der Feststoff filtriert. Braun gefärbter kristalliner Feststoff, Schmp. 143 – 146°C.

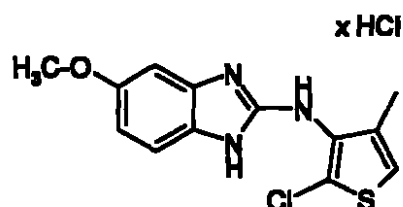
b) Eine Mischung aus 2,83g N-(2-Amino-4-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff, 8,5 g Methyljodid und 100ml wasserfreies Ethanol wird 5 Stunden unter Rückfluss gekocht, sodann das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man stellt mit 2N Natronlage alkalisch, extrahiert mit Ethylacetat, behandelt die organische Phase mit Wasser und anschließend mit Aktivkohle und reinigt durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Elutionsmittelgemisch aus 20 Teilen Essigester, 10 Teilen n-Heptan und 3-Teilen Eisessig. Man erhält 3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen als amorphes Produkt.

Beispiel 26: 3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



erhält man durch Fällung einer Lösung von 0,2g 3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen (Beispiel 25) in 10 ml Ethylacetat mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoffgas in Diethylether als kristallinen Niederschlag. Schmp.: 222 – 225°C

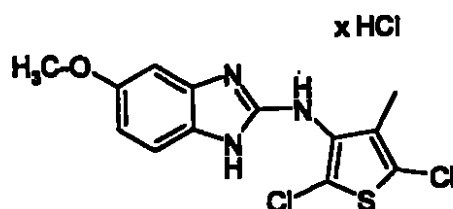
Beispiel 27: 2-Chlor-3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



- 5 Eine Mischung aus 0,519 g 3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid, 0,046g N-Chlorsuccinimid und 10-15 ml Eisessig werden für ca 2 bis 2 ½ Stunden auf 45°C erwärmt. Sodann wird der Eisessig abdestilliert, zum Rückstand Wasser gegeben und mit 2N NaOH auf pH 9 – 10 gestellt. Man extrahiert mit Ethylacetat, verdampft das Lösungsmittel und chromatografiert den Rückstand an
- 10 Kieselgel auf einer Mitteldrucksäule mit einer Mischung aus 20 Teilen Essigester, 10 Teilen n-Heptan und 3-Teilen Eisessig. Die nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Base wird in Ethylacetat mit gesättigter etherischer Chlorwasserstoffsäure in das Hydrochlorid umgewandelt und unter Ethylacetat zur Kristallisation gebracht. Kristalliner Feststoff, Schmp.: 182 - 186 °C.

15

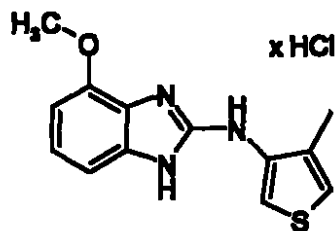
Beispiel 28: 2,5-Dichlor-3N-(5-methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



- 20 Bei analoger Aufarbeitung eines Reaktionsgemisches aus 3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid, N-Chlorsuccinimid und Eisessig über ca 2 bis 2 ½ Stunden bei 55°C, wurde 2,5-Dichlor-3N-(5-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen erhalten. Kristalliner Feststoff, Schmp.: 278 – 282 °C.

25

Beispiel 29: 3N-(4-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



a) 3-Methoxy-1,2-diaminobenzol

wurde als braunes Öl durch Hydrierung von 2-Methoxy-6-nitroanilin mit Wasserstoffgas und Raney-Nickel als Katalysator bei Raumtemperatur und 3 bar Druck erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung zum Thiohamstoff umgesetzt.

b) N-(2-Amino-3-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

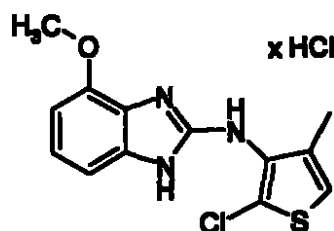
erhält man analog der in Beispiel 25 a) beschriebenen Vorschrift aus 3-Methoxy-1,2-diaminobenzol, 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat in wasserfreiem THF und anschließender Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 1 Teil Toluol und 1 Teil Essigester. Kristalliner Feststoff, Schmp.: 148-153°C. Erstarrung der Schmelze und nächster Schmp. bei 260°C.

c) 3N-(4-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid

erhält man analog der unter Beispiel 25 und 26 beschriebenen Vorschriften aus N-(2-Amino-3-methoxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff durch Erwärmen mit Methyljodid in THF, analoger Aufarbeitung und Behandlung des Benzimidazols mit HCl in Ether.

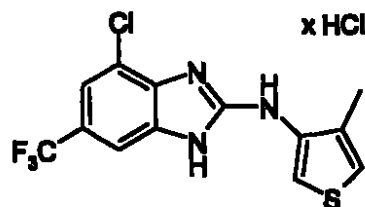
Kristalliner Feststoff, Schmp.: 230 – 235 °C.

Beispiel 30: 2-Chlor-3N-(4-methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



Eine Mischung aus 0,1 g 3N-(4-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid, 0,046g N-Chlorsuccinimid und 10-15 ml Eisessig wird für ca 2 bis 2 ½ Stunden auf 40°C erwärmt. Sodann wird der Eisessig abdestilliert, zum Rückstand Wasser gegeben und mit 2N NaOH auf pH 9 – 10 gestellt. Man extrahiert mit Ethylacetat, verdampft das Lösungsmittel und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel auf einer Mitteldrucksäule mit einer Mischung aus 20 Teilen Essigester, 10 Teilen n-Heptan und 3-Teilen Eisessig. Die so erhaltene Base wird in Ethylacetat mit gesättigter etherischer Chlorwasserstoffsolution in das Hydrochlorid umgewandelt. Farbloser bis hellgelber kristalliner Feststoff, Schmp: 248 – 250 °C.

Beispiel 31: 3N-(4-Chlor-6-trifluormethyl-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



a) N-(2-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff

erhält man analog der in Beispiel 25 a) beschriebenen Vorschrift durch Reaktion von 3-Chlor-5-trifluormethyl-1,2-diaminobenzol und 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat in wasserfreiem THF über 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Zugabe von Wasser zum Rückstand extrahiert man mit Ethylacetat, destilliert erneut das Lösungsmittel ab und bringt den amorphen Rückstand unter Diisopropylether zur Kristallisation. Schmp.: > 310°C.

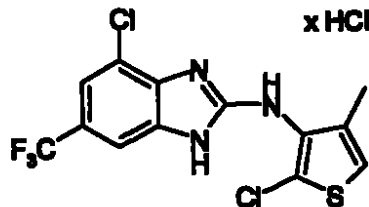
b) 3N-(4-Chlor-6-trifluormethyl-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid

erhält man analog der unter Beispiel 25 und 26 beschriebenen Vorschriften aus N-(2-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff durch Kochen unter Rückflußbedingungen über 5 Stunden mit Methyljodid in THF, analoger Aufarbeitung und Reinigung durch Mitteldruck-Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus gleichen Volumenteilen Essigester und Toluol. Nach dem

Verdampfen des Lösungsmittels löst man den Rückstand in Ethylacetat und erhält das 3N-(4-Chlor-6-trifluormethyl-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid als kristallinen Niederschlag durch Zugabe einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether. Feststoff, Fp.: 210 – 213 °C.

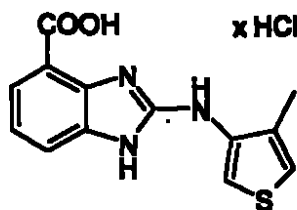
5

Beispiel 32: 2-Chlor-3N-(4-Chlor-6-trifluormethyl-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



Eine Mischung aus 0,34 g 3N-(4-Methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid, 0,151g N-Chlorsuccinimid und 20 ml Eisessig wird für ½ Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde auf 60°C erwärmt. Sodann wird der Eisessig abdestilliert, zum Rückstand Wasser gegeben und mit 2N NaOH auf pH 9 – 10 gestellt. Man extrahiert mit Ethylacetat, verdampft das Lösungsmittel und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel auf einer Mitteldrucksäule mit einer Mischung aus gleichen Teilen Toluol und Ethylacetat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird die so erhaltene Base in Ethylacetat mit gesättigter etherischer Chlorwasserstofflösung in das Hydrochlorid umgewandelt. Farbloser bis hellgelber kristalliner Feststoff, Schmp.: 247 – 250 °C.

20 Beispiel 33: 3N-(4-Carboxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



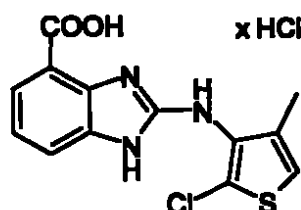
a) N-(2-Amino-3-carboxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thiohamstoff erhält man analog der in Beispiel 25 a) beschriebenen Vorschrift aus 3-Carboxy-1,2-diaminobenzol, 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat in wasserfreiem THF und

25

anschließender Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 12 Teilen Methylenchlorid und 1 Teil Methanol. Amorphes Produkt.

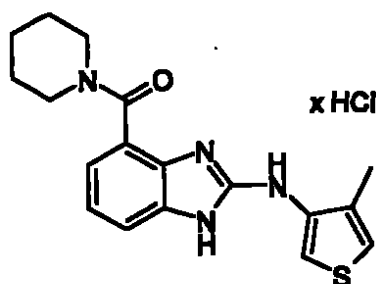
- b) 3N-(4-Carboxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid
 5 erhält man durch refluxierendes Kochen einer Lösung aus 1,12 g N-(2-Amino-3-carboxyphenyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff und 3,1 g Methyljodid in 60 ml Ethanol. Man verdampft das Lösungsmittel, versetzt den Rückstand mit Wasser, stellt mit 2N wässriger HCl auf pH 5 und filtriert den Niederschlag. Kristalliner Feststoff, Zersetzungspunkt: 265 – 285°C.

Beispiel 34: 2-Chlor-3N-(4-Carboxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid



- erhält man analog zu der in Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift aus 0,2g 3N-(4-Carboxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid und 0,103g N-Chlorsuccinimid in 20-25ml Eisessig und Fällung des entsprechenden Hydrochlorids mit HCl-gesättigtem Diethylether in Ethylacetat und anschließender Kristallisation unter Diisopropylether und Essigester. Zersetzungspunkt 170°C.

- 20 Beispiel 35: 3N-[4-(1-Piperidinocarbonyl)-2-benzimidazolyl-amino]-4-methylthiophen Hydrochlorid



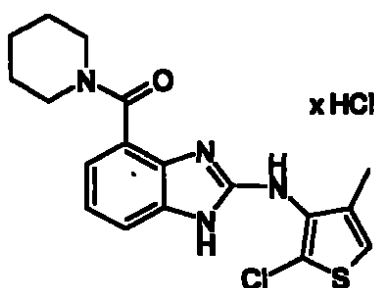
Zu einem Gemisch aus 0,330g 3N-(4-Carboxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid, 30ml wasserfreiem THF und 5ml wasserfreiem

Dimethylacetamid gibt man 0,215g N,N'-Carbonyldimidazol. Man rührt ca 4 Stunden bei Raumtemperatur, wobei die Kohlendioxidentwicklung beendet ist, und versetzt sodann mit 0,411g Piperidin. Die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel nach weiterem Stehenlassen über Nacht unter vermindertem

5 Druck abdestilliert. Man verrührt den Rückstand mit Wasser, filtriert den Feststoff ab, löst diesen in Ethylacetat, entfernt den unlöslichen Teil durch Filtration und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Schaumiges amorphes Produkt.

Beispiel 36: 2-Chlor-4-methyl-3N-[4-(1-piperidinocarbonyl)-2-benzimidazolyl-amino]

10 thiophen Hydrochlorid



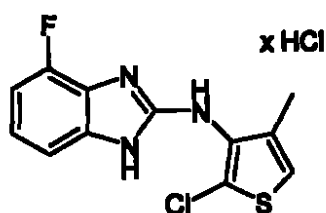
Eine Mischung aus 0,2g 3N-[4-(1-Piperidinocarbonyl)-2-benzimidazolyl-amino]-4-methylthiophen Hydrochlorid und 0,086g N-Chlorsuccinimid in ca 20ml Eisessig wird über 1 ½ Stunden bei Raumtemperatur und ca 30min bei 35°C gerührt, das

15 Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit 2N NaOH alkalisch gestellt. Nach Extraktion mit Ethylacetat verdampft man das Lösungsmittel und reinigt durch Mitteldruck-Chromatographie auf der Säule an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig. Man destilliert das Lösungsmittel ab, löst in Ethylacetat und stellt mit Chlorwasserstoff-

20 gesättigter Etherlösung sauer. Der amorphe Rückstand wird unter einem Gemisch von Essigester mit wenig Aceton und wenig Ethanol zur Kristallisation gebracht. Amorpher Feststoff, Zersetzungspunkt ab 100°C.

Beispiel 37: 2-Chlor-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen

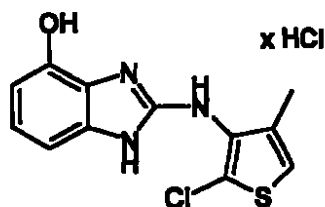
25 Hydrochlorid



0,234g 3N-(4-Fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid werden in etwa 20ml Eisessig mit 0,132 g N-Chlorsuccinimid versetzt, 30 Minuten bei

- 5 Raumtemperatur und weitere 1 ½ Stunden bei 50 – 60°C gerührt. Nach Abdestillieren der Essigsäure unter vermindertem Druck versetzt man den Rückstand mit Wasser und stellt mit 2N NaOH ungefähr auf pH 10 – 11, extrahiert mit Ethylacetat, das anschließend abdestilliert wird. Der Rückstand wird an Kieselgel auf einer Säule unter Mitteldruck-Bedingungen mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-
- 10 Heptan und 3 Teilen Eisessig chromatographiert. Nach dem Einengen wird der Rückstand in wenig Ethylacetat gelöst und das Hydrochlorid durch Zugabe von Chlorwasserstoff-gesättigtem Diethylether ausgefällt. Farbloser bis hellgelber kristalliner Feststoff. Schmp: 268 – 270 °C.

- 15 Beispiel 38: 2-Chlor-3N-(4-hydroxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid

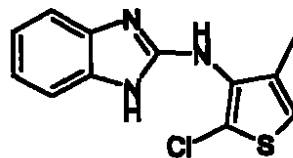


- 20 Zu einer Suspension von 0,29g aktivem wasserfreien Aluminiumchlorid in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid gibt man eine Suspension von 0,13g 2-Chlor-3N-(4-methoxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid in etwa 20ml wasserfreiem Methylenchlorid und rührt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 55°C. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und destilliert das
- 25 Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird auf der Säule an Kieselgel unter Mitteldruckbedingungen mit einem Gemisch aus 20 Teilen Essigester, 10 Teilen n-

Heptan und 3 Teilen Eisessig chromatographiert und das Eluat unter vermindertem Druck eingedampft. Man löst den Rückstand mit Ethylacetat und fällt das Hydrochlorid durch Zugabe von Chlorwasserstoff-gesättigtem Diethylether. Kristalliner Feststoff. Schmp. 246-248°C.

5

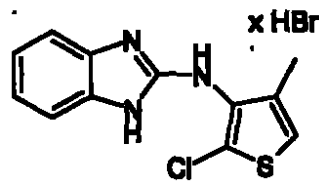
Beispiel 39: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen



erhält man durch Zugabe von 2N NaOH zu einer Lösung von 3g 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Hydrochlorid in 200ml Wasser, bis ein pH 10 eingestellt ist. Man filtriert die Kristalle ab und wäscht mehrfach mit Wasser nach. Ausbeute: 2,52g. Farbloses Kristallpulver. Schmp. 182-185°C.

10

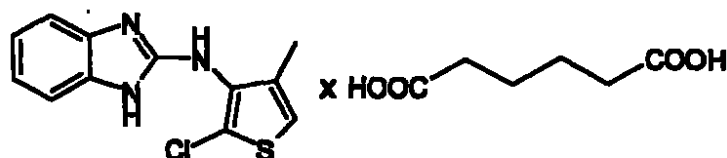
Beispiel 40: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Hydrobromid



0,25g 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen werden in 10ml Ethanol gelöst, sodann mit 0,1 ml 48%iger HBr versetzt und kurze Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel ab und bringt den Rückstand unter Ethylacetat zur Kristallisation. Ausbeute: 0,29g. Farblose Kristalle, Zersetzungspunkt: 252-254 °C.

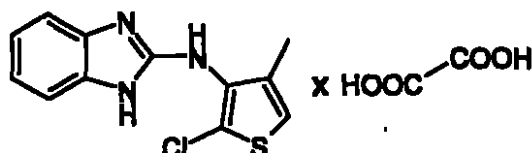
20

Beispiel 41: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Adipinsäuresalz

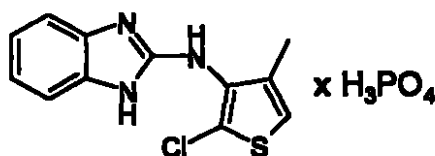


erhält man analog der in Beispiel 40 beschriebenen Vorschrift aus 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen mit einem Äquivalent Adipinsäure. Farblose Kristalle. Schmp. 155 – 157°C.

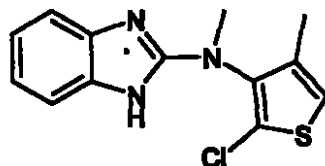
25

Beispiel 42: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Oxalsäuresalz

erhält man analog der in Beispiel 40 beschriebenen Vorschrift durch Umsetzung von 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen mit einem Äquivalent Oxalsäure in Ethylacetat. Farblose Kristalle. Schmp: 220 - 222°C.

Beispiel 43: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Phosphorsäuresalz

erhält man analog der in Beispiel 40 beschriebenen Vorschrift aus 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen mit einem Äquivalent Phosphorsäure. Farblose Kristalle. Zersetzungsbereich: 113 - 175°C.

Beispiel 44: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-methyl-

amin

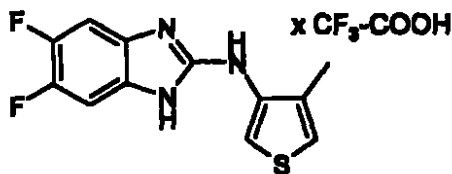
Zu einer Lösung aus 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin (125 mg, aus Beispiel 39) und trockenem Methanol (20 ml) wurde feingepulvertes, trockenes Kaliumcarbonat (66 mg) gegeben. Anschließend wurde unter Feuchtigkeitsausschluss und starkem Rühren Methyljodid (74 mg) zugetropft und das Gemisch drei Tagen unter Rückfluss gehalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt, die Essigesterphase mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Magnesiumsulfat abfiltriert und das Filtrat zur Trockne gebracht. Anschließend wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produkt-enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und nach Abziehen des Acetonitrils gefriergetrocknet. Zur weiteren Aufreinigung wurde abschließend mit Essigester/Heptan (1/4) über Kieselgel

chromatographiert. Nach Vereinigen der Produkt-enthaltenden Fraktionen wurde zur Trockne gebracht, mit HCl aufgenommen und gefriergetrocknet. Es wurden 5 mg Feststoff erhalten.

LCMS-Rt (A): 2,04 min

5 MS (ES⁺, M+H⁺): 278,05

Beispiel 45: (5,6-Difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin-Trifluoressigsäuresalz



10

Zu einer Lösung aus 1,2-Diamino-4,5-Difluorbenzol (1 g) in absolutem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde 3-Isothiocyanato-4-methylthiophen (1,08 g) gelöst in absolutem Tetrahydrofuran (30 ml) getropft. Anschließend wurde 2 Stunden bei

15 Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von Methyliodid (0,44 ml) wurde 8 Stunden gerührt und über Nacht stehen gelassen.

Danach wurde das Tetrahydrofuran abgezogen, der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt, die Phasen getrennt und die Essigesterphase über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgezogen und über Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan : Essigester = 1:1 chromatographiert. Es

20 wurden 229 mg der gewünschten Verbindung als freie Base erhalten.

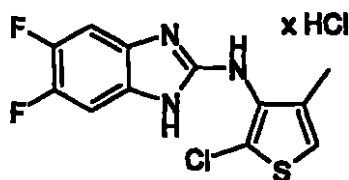
Eine verunreinigte Fraktion aus obiger Chromatographie wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Dabei wurden nach Gefrier Trocknung 42,2 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz isoliert.

LCMS-Rt (A): 1,98 min

25 MS (ES⁺, M+H⁺): 266,13

Beispiel 46: (2-Chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid

53



Zu einer Lösung von (5,6-Difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin (225 mg) in Eisessig (5 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung aus N-Chlorsuccinimid (124,6 mg) in Eisessig (5 ml) getropft. Dann wurde 3,5 Stunden bei

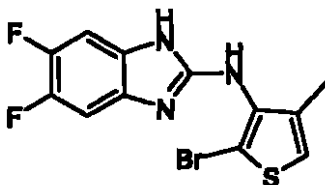
5 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Eisessig entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 2 M Natronlauge auf pH 10 gebracht. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden

10 Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 10 % iger Salzsäure angesäuert und gefriergetrocknet. Es wurden 81 mg des gewünschten Produkts als Feststoff erhalten.

15 LCMS-Rt (A): 2,15 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 300,11

Beispiel 47: (2-Brom-4-methyl-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin



20 Bei Raumtemperatur wurde in einem ReactiVial zu einer Lösung aus (5,6-Difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-methyl-thiophen-3-yl)-amin-Trifluoressigsäuresalz (15 mg, Beispiel 45) in Eisessig (0,5 ml) eine Lösung aus N-Bromsuccinimid (8 mg) in Eisessig (0,5 ml) getropft und 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Essigsäure abgezogen und der Rückstand mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und

25 Essigester versetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde zwei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

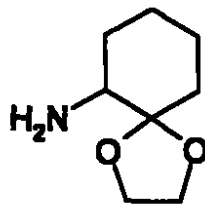
Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Trockenmittel abfiltriert. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt. Die Produkt-enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit, mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Nach Abziehen des Essigesters wurde der Rückstand mit Toluol abgezogen und dann im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 8,1 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt (D): 1,45 min

MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 343,96

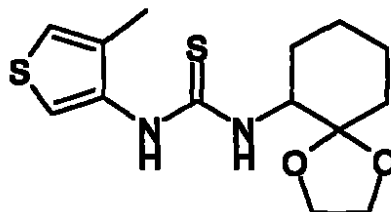
Beispiel 48: [(2-Chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)]-amin-Hydrochlorid

a) 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-ylamin



Das als Vorstufe benötigte Amin wurde entsprechend GB1131191 dargestellt. Dabei wurde 2-Chlorcyclohexanon mit Phthalimid zu 2-(2-Oxo-cyclohexyl)-isoindol-1,3-dion umgesetzt, welches mit Ethylenglykol in Gegenwart von para-Toluolsulfonsäure zu 2-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-isoindol-1,3-dion katalysiert wurde. Nach Behandlung mit Hydrazin-Hydrat zur Abspaltung des Phthalimidrestes wurde das gewünschte 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-ylamin erhalten.

b) 1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thiohamstoff

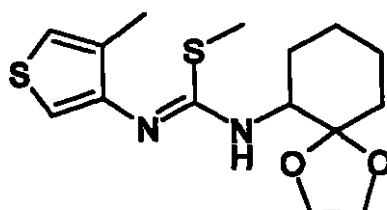


Zu einer Lösung aus 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-ylamin (300 mg) in absolutem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde eine Lösung aus 3-Isothiocyanato-4-methyl-thiophen (296,2 mg, siehe Beispiel 1a) in absolutem Tetrahydrofuran (10 ml) getropft, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-
5 enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Es wurden 428 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-Rt (A): 3,57 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 313,19

c) 1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-2-methyl-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-isothiohamstoff



1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-3-(4-methyl-thiophen-3-yl)-thiohamstoff (393 mg)

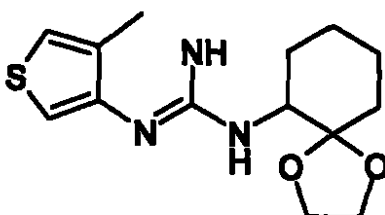
15 wurde in absolutem Tetrahydrofuran (8,5 ml) gelöst und mit einer Lösung aus Methylodid (179 mg) in absolutem Tetrahydrofuran (0,5 ml) versetzt. Anschließend wurde 2 Tage im Sandbad bei 70 ° C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Essigester versetzt und zwei Mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtrieren das Lösungsmittel
20 entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Es wurden 59 mg des gewünschten Produkts erhalten, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

25 LCMS-Rt (C): 1,05 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 327,4

d) N-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-N'-(4-methyl-thiophen-3-yl)-guanidin

58

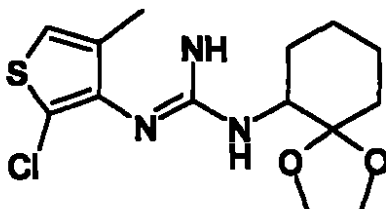


In einem ReactiVial wurde 1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-2-methyl-3-(4-methylthiophen-3-yl)-Isothioharnstoff (58,8 mg) mit 7 M ammoniakalischer Methanol-Lösung (2 ml) versetzt und 16 Stunden bei etwa 100 ° C im Sandbad erwärmt. Nach entfernen des Lösungsmittels blieben 51 mg eines öligen Produkts zurück, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

LCMS-Rt (C): 1,00 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 296,4

10 e) N-(2-Chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-N'-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-guanidin



N-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-6-yl)-N'-(4-methyl-thiophen-3-yl)-guanidin (49 mg) wurde in Eisessig (3 ml) gelöst und langsam mit einer Lösung aus N-Chlorsuccinimid (20,3 mg) in Eisessig (5 ml) versetzt. Nach mehreren Stunden Rühren und Stehen übers

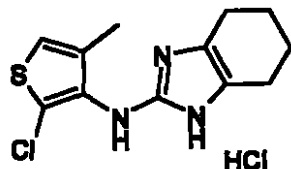
15 Wochenende bei Raumtemperatur wurde der Eisessig abgezogen, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10 gestellt. Die basische Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die Produkt-enhaltenden

20 Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurden 24 mg des gewünschten Produkts erhalten, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

LCMS-Rt (C): 1,09 min

25 MS (ES⁺, M+H⁺): 330,4

f) ((2-Chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-yl)-amin-



Hydrochlorid

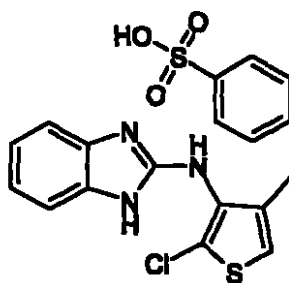
N-(2-Chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-N'-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-6-yl)-guanidin (24 mg) wurde in 2 N Salzsäure (1 ml) gelöst und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt.

- 5 Anschließend wurde konzentrierte Salzsäure (1 ml) zugegeben und weitere zwei Stunden gerührt. Dann wurde mit wenig Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde mit Toluol versetzt, das im Vakuum abdestilliert wurde. Nachdem dieser Vorgang zwei Mal wiederholt worden war, blieben 22 mg des gewünschten Produkts als Feststoffe zurück.

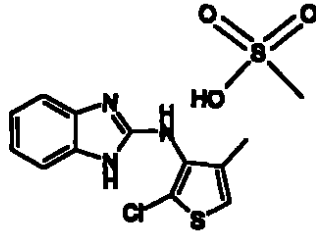
10 LCMS-Rt (B): 0,95 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 268,07

Beispiel 49: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Benzolsulfonat

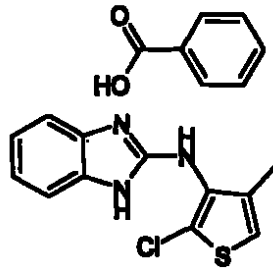


- 15 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen (250 mg) wurde in THF (5 ml) gelöst und mit Benzolsulfonsäure (150 mg), gelöst in THF (5 ml), unter Rühren versetzt. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Nach Absaugen des Niederschlags und Trocknen bei 75°C im Hochvakuum wurde das gewünschte Produkt erhalten. Farblose Kristalle. Fp: 235 °C

Beispiel 50: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Methansulfonat

erhielt man analog der in Beispiel 49 beschriebenen Vorschrift aus 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen mit einem Äquivalent Methansulfonsäure.

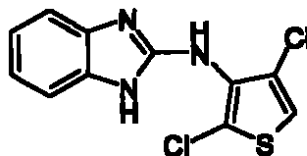
5 Farblose Kristalle. Fp: 227°C

Beispiel 51: 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen Benzoat

10 erhielt man analog der in Beispiel 49 beschriebenen Vorschrift aus 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen mit einem Äquivalent Benzoesäure. Zur Fällung wurde das Reaktionsgemisch auf die Hälfte eingengt und anschließend mit Ether (30 ml) versetzt. Farblose Kristalle, Fp: 198°C

Beispiel 52: 2,4-Dichlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid

x HCl



15

a) 3-Acetylthiophen-2-carbonsäuremethylester

20 Zu einer Mischung aus 942 g 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester und 1000 ml Toluol tropft man unter gleichzeitigem Aufheizen im Ölbad 567 ml Acetanhydrid, Kocht sodann über 1 ½ Stunden unter Rückflußbedingungen und kühlt sodann im Eisbad auf etwa 0°C ab. Die Kristalle werden abfiltriert, 2 mal mit wenig kaltem Isopropanol und 2

mal mit Diisopropylether gewaschen. Aus dem Filtrat kann durch weiteres Konzentrieren und Kristallisieren 3-Acetylaminothiophen-2-carbonsäuremethylester erhalten werden. Schmp. 93-95 °C.

5 b) 3-Acetylamin-4,5-dichlorthiophen-2-carbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 19,9 g 3-Acetylaminothiophen-2-carbonsäuremethylester in 100ml Chloroform tropft man unter magnetischer Rührung bei einer Reaktionstemperatur von 20-30 °C 17,9g Sulfurychlorid SO_2Cl_2 . Sodann rührt man weitere 2 Stunden bei 40 °C und kocht weitere 15 Minuten unter Rückflußbedingungen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck versetzt man den Rückstand mit Essigester und filtriert die Kristalle nach dem Stehewnlassen ab. Schmp. 136-138 °C.

c) 3-Acetylamin-4 chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester

15 Eine Mischung aus 25g 3-Acetylamin-4,5-dichlorthiophen-2-carbonsäuremethylester, ca 10g Triäthylamin, 300ml Methanol und 1g Paladium auf Kohle werden bei Raumtemperatur unter Normaldruck bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators konzetriert man durch Abdestillieren unter vermindertem Druck bis zur beginnenden Kristallisation , versetzt sodann mit Wasser und filtriert den Feststoff ab. Farblose Kristalle aus Isopropanol. Schmp. 142-147°C.

d) 3-Amino-4-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester

7 g 3-Acetylamin-4-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester werden in einer Mischung aus 50ml Methanol und 50ml konzentrierter Salzsäure 4 Stunden bei 60°C, 25 5 Stunden unter rückfließendem Sieden und weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert eventuell entstandenen Niederschlag ab und entfernt etwa 1/3 des Lösungsmittelvolumens durch Destillation unter vermindertem Druck. Nach Zugabe von etwa 100ml Wasser rührt man weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur, filtriert die 30 farblosen Kristalle ab und trocknet sie im Luftstrom. Schmp.: 62 – 64 °C.

e) 3-Amino-4-chlorthiophen

18,02 g 3-Amino-4-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester werden zu einer Lösung aus 11,1 g KOH und 160ml Wasser gegeben, sodann 3 Stunden am aufgesetzten Rückflußkühler gekocht und nach dem Abkühlen zu einer 60°C warmen Lösung aus 15ml konzentrierter Salzsäure 30ml Wasser tropfenweise zugegeben. Dabei kommt es zur deutlichen CO₂-Entwicklung. Nach weiterem Rühren bei 60°C über ca 40 Minuten läßt man abkühlen, überschichtet sodann mit 50 – 100ml Methyl-tert.butylether und stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert die wäßrige Phase im Scheidetrichter. Die wäßrige Phase wird 2 weitere Male mit Methyl-tert.butylether extrahiert und die vereinigten organischen Extraktionsphasen ein Mal im Scheidetrichter mit Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase, destilliert das Lösungsmittel ab und chromatografiert den ölig-amorphen Rückstand auf einer Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus 1 Teil Ethylacetat und 1 Teil Toluol.

f) 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat

Zu einer Lösung aus 1,1g 3-Amino-4-chlorthiophen in 20ml wasserfreiem THF gibt man 1,46g Thiocarbonyldimidazol und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, die organische Phase zwei mal mit Wasser im Scheidetrichter behandelt, getrocknet und das Lösungsmittel erneut im Vakuum abdestilliert. Man erhält das 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat als dunkles Öl, das anschließend ohne weitere Reinigungsoperationen weiter umgesetzt wird.

g) N-(2-Aminophenyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)thioharnstoff

Zu einer Lösung aus 1,4g 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat in 40ml wasserfreiem THF gibt man 0,86g 1,2-Diaminobenzol (o-Phenylendiamin), rührt ca 20 Stunden bei Raumtemperatur und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt, mit Ethylacetat extrahiert, das Lösungsmittel erneut abdestilliert und der Rückstand unter Anwendung einer Mitteldruck-Säulenchromatografie an Kieselgel mit einer 1 : 1 Mischung aus Ethylacetat und Toluol gereinigt. Braungelber Feststoff.

h) 4-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen

Zu einer Lösung von 0,5g N-(2-Aminophenyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)thiohamstoff in 25ml wasserfreiem THF gibt man eine Lösung von 0,169g Natriumhydroxid in 5ml Wasser und sodann eine Lösung von 0,363 p-Toluolsulfonsäurechlorid in 10ml THF. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert sodann das Lösungsmittel unter

5 vermindertem Druck ab, behandelt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels reinigt man das Produkt durch Mitteldruck-Chromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig als Elutionsmittel.

10 Ein kleiner Teil des 4-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophens wurde zur Charakterisierung in Ethylacetat mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung in das 4-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid übergeführt und charakterisiert. Farblose Kristalle. Fp.: 258 – 260°C.

15 I) 2,4-Dichlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid

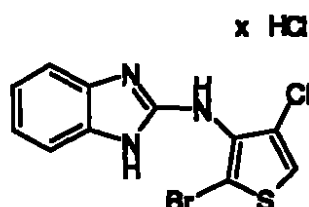
Eine Lösung von 0,3g 4-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen in 10ml Eisessig versetzt man mit einer Lösung von 0,16g N-Chlorsuccinimid in 5ml Eisessig. Man rührt das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei 40°C und etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert sodann die Essigsäure unter vermindertem Druck ab und behandelt den

20 Rückstand mit Wasser. Nachdem mit Natronlauge alkalisch gestellt wurde, extrahiert man mit Ethylacetat, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird unter Mitteldruckbedingung durch Säulenchromatografie mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig als Elutionsmittel gereinigt und

25 anschließend aus Ethylacetat durch Zugabe einer Chlorwasserstofflösung in Diethylether ausgefällt. Farbloses kristallines Produkt. Schmp. 264 – 268°C.

Beispiel 53:

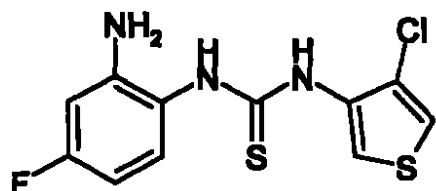
2-Brom-4-chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus 0,5g 4-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen in 15ml Eisessig gibt man tropfenweise eine Lösung aus 0,356g N-Bromsuccinimid in 6ml Eisessig und rührt weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur. Man destilliert das Lösungsmittel ab, behandelt den Rückstand mit Wasser und stellt mit Natronlauge alkalisch. Nach dem Extrahieren mit Ethylacetat wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert. Man chromatografiert den Rückstand unter Mitteldruckbedingungen an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 Teilen Ethylacetat, 10 Teilen n-Heptan und 3 Teilen Eisessig als Elutionsmittel. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in Ethylacetat auf und fäkt 2-Brom-4-chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid durch Zugabe einer Lösung von Chlorwasserstoffgas in Diethylether. Farbloses kristallines Produkt. Schmp.: 264 – 266°C.

Beispiel 54: (2,4-Dichlor-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid

a) 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-chlor-thiophen-3-yl)-thiohamstoff

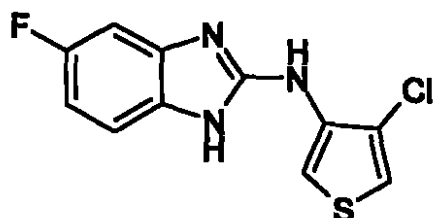


4-Fluor-1,2-phenylendiamin (900 mg) wurde in THF (25 ml) gelöst und 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat (Beispiel 52c), gelöst in THF (15 ml), wurde unter Rühren zugetropft. Die Lösung wurde ca. 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und stand über Nacht. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die Produkt-enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde 625 mg des gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-Rt (F): 1,28 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 302,0

b) (4-Chlor-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin



5

1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-3-(4-chlor-thiophen-3-yl)-thiohamstoff (625 mg) wurde in THF gelöst und mit einer Lösung aus NaOH (0,207 g) in Wasser (9 ml) versetzt. Innerhalb von 5 min. wurde eine Lösung aus p-Toluolsäurechlorid (0,395 g) in THF (10 ml) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Essigester versetzt und im Scheldetrichter die Phasen getrennt. Die Wasserphase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigester-Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle geklärt, filtriert und eingeeengt. Es wurden 135 mg des gewünschten Produkts erhalten.

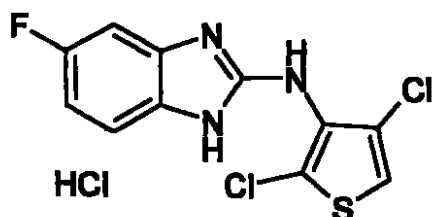
10

15

LCMS-Rt (F): 0,90 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 268,0

c) (2,4-Dichlor-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid



20

(4-Chlor-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-amin (85 mg) wurde in Eisessig (4 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren langsam mit N-Chlorsuccinimid (42 mg), gelöst in Eisessig (4 ml), versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 45 min. bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von 5 h bei 50°C. Nach Zugabe

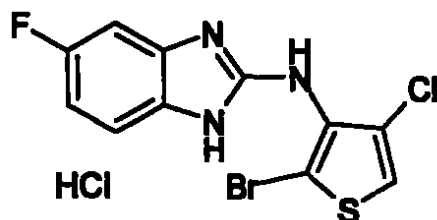
25

weiteren N-Chlorsuccinimids (4 mg) wurde noch eine Stunde bei 50°C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Toluol (20 ml) versetzt und der Eisessig abdestilliert. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung eluiert. Die Essigesterphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
5 eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt, die Produkt-
enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet
(MgSO₄) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit
10 Wasser und 2 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Es wurden 17 mg des
gewünschten Produkts erhalten.

LCMS-Rt (E): 2,65 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 301,93

Beispiel 55: (2-Brom-4-chlor-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin-
15 Hydrochlorid



(4-Chlor-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin (50 mg, Beispiel 54b) wurde in Eisessig (4 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren
20 langsam mit N-Bromsuccinimid (33 mg), gelöst in Eisessig (4 ml), versetzt. Nach
beendeter Zugabe wurde 45 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann das
Reaktionsgemisch mit Toluol (20 ml) versetzt und der Eisessig abdestilliert. Der
Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung
gewaschen. Die Essigesterphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
25 eingeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie gereinigt, die
Produkt-enthaltenden Fraktionen vereinigt, vom Acetonitril befreit, basisch gestellt und
drei Mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt,
getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der

Rückstand mit Wasser und 2 N Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Es wurden 27 mg des gewünschten Produkts erhalten.

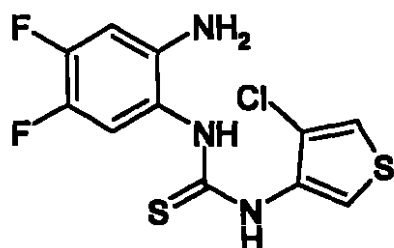
LCMS-Rt (E): 2,29 min

MS (ES^+ , $M+H^+$): 347,87

5

Beispiel 56: (2,4-Dichlor-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid

a) 1-(2-Amino-4,5-difluor-phenyl)-3-(4-chlor-thiophen-3-yl)-thiohamstoff



10

1,2-Diamino-4,5-difluorbenzol (1,02 g) wurde in THF abs. (15 ml) vorlegt und 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat (1,25 g, Beispiel 52c), in THF abs. (15 ml) gelöst, zugetropft.

Das weitere Vorgehen analog Beispiel 54a) lieferte 773 mg der gewünschten

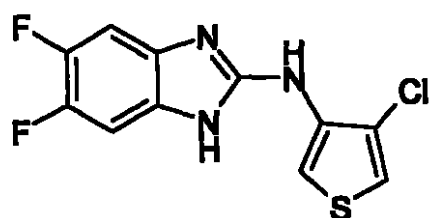
15 Verbindung.

LCMS-Rt (F): 1,32 min

MS (ES^+ , $M+H^+$): 320,0

b) (4-Chlor-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzoimidazol-2-yl)-amin

20



1-(2-Amino-4,5-difluor-phenyl)-3-(4-chlor-thiophen-3-yl)-thiohamstoff (773 mg) wurde in THF (20 ml) vorlegt und mit einer Lösung aus NaOH (240 mg) in Wasser (9 ml)

25 versetzt und dann eine Lösung aus Tosylchlorid (528 mg) in THF (10 ml) zugegeben.

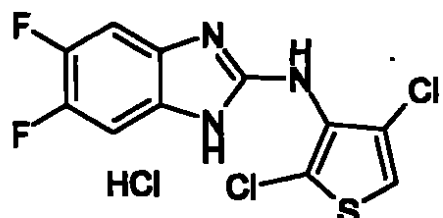
Das weitere Vorgehen analog Beispiel 54b) lieferte 275 mg der gewünschten Verbindung.

LCMS-Rt (F): 0,95 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 286

5

c) (2,4-Dichlor-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid



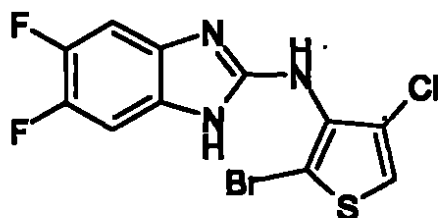
(4-Chlor-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin (125 mg) wurde in Essigsäure (8 ml) vorgelegt und eine Lösung aus Cl-Succinimid (59 mg) in Essigsäure (2 ml) zugetropft. Das weitere Vorgehen analog Beispiel 54c) lieferte 58 mg des gewünschten Produkts.

10

LCMS-Rt (E): 2,97 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 319, 88

15 Beispiel 57: (2-Brom-4-chlor-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin-Hydrochlorid



(4-Chlor-thiophen-3-yl)-(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin (125 mg, Beispiel 55b) wurde in Eisessig (8 ml) gelöst und bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren langsam mit N-Bromsuccinimid (78 mg), gelöst in Eisessig (2 ml), versetzt.

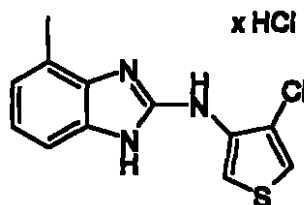
20

Das weitere Vorgehen analog Beispiel 55) lieferte 77 mg des gewünschten Produkts.

LCMS-Rt (E): 2,39 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 365,86

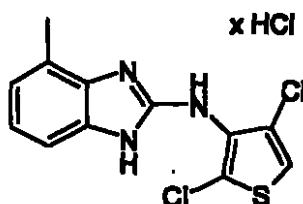
25

Beispiel 58: 4-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid**a) N-(2-Amino-3-methylphenyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)thioharnstoff**

erhält man analog der in Beispiel 52g) angegebenen Vorschrift aus 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat und 1,2-Diamino-3-methyl-benzol und Anwendung einer Mitteldruck-Säulenchromatografie an Kieselgel mit einer Mischung aus 20 Teilen Essigester, 10 Teilen n-Heptan und 1 Teil Essigester. Braungelber Feststoff, Schmp.: 193-196°C.

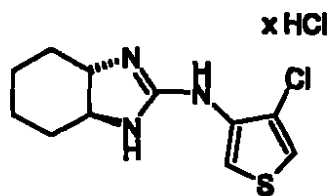
b) e) 4-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolylamino)thiophen

erhält man analog der in Beispiel 52h) angegebenen Vorschrift aus N-(2-Amino-3-methylphenyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)thioharnstoff und Anwendung einer Mitteldruck-Säulenchromatografie an Kieselgel mit einer Mischung aus 10 Teilen Dichlormethan und 1 Teil Methanol als amorphes, schaumiges Produkt. Herstellung des 4-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorids in Ethylacetat mit Chlorwasserstoffgas-gesättigtem Diethylether. Kristallines Produkt, Schmp. 325-327°C.

Beispiel 59: 2,4-Dichlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 52i) angegebenen Vorschrift aus 4-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolylamino)thiophen und N-Chlorsuccinimid in Eisessig bei analoger Aufarbeitung. Kristallines Produkt, Schmp. 296 – 298 °C.

Beispiel 60: trans-(3aS,7aS)-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid



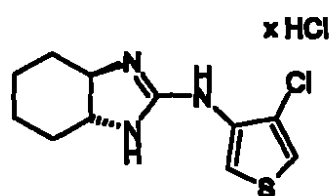
a) trans-S,S-3N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)-thiohamstoff

erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Chlor-3-thienyl-
isothiocyanat und trans-S,S-1,2-Diaminocyclohexan durch säulenchromatografische
5 Trennung an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Ethylacetat, 5 Teilen
Dichlormethan, 5-Teilen n-Heptan, 5 Teilen Methanol und 1 Teil Ammoniak (35-37%)
als amorphes dunkles Produkt, das ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet wird.

b) trans-(3aS, 7aS)-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-
10 thienylamin

erhält man analog der in Beispiel 52h) angegebenen Vorschrift aus trans-S,S-3N-(2-
Amino-cyclohexyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)-thiohamstoff, p-Toluolsulfonsäurechlorid und
anschließender Anwendung einer Mitteldruck-Säulenchromatografie an Kieselgel mit
einer Mischung aus 10 Teilen Dichlormethan und 1 Teil Methanol als amorphes,
15 schaumiges Produkt. Herstellung des trans-S,S-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-
1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorids in Ethylacetat und wenig Ethanol mit
Chlorwasserstoffgas-gesättigtem Diethylether. Kristallines Produkt, Schmp. 198-
200°C.

20 Beispiel 61: trans-(3aR,7aR)-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-
benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid



a) trans-(1R,2R)-3N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)-thiohamstoff

erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Chlor-3-thienyl-
isothiocyanat und trans-(1R,2R)-(-)-1,2-Diaminocyclohexan durch nachfolgende
25 säulenchromatografische Trennung an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen
Ethylacetat, 5-Teilen n-Heptan, 5 Teilen Dichlormethan, 5 Teilen Methanol und 1 Teil

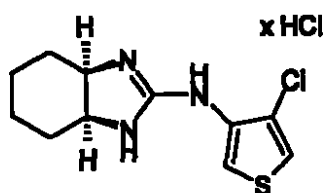
Ammoniak (35-37%) als amorphes dunkles Produkt, das ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet wird.

5 b) trans-(3aR, 7aR)-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin

erhält man analog der in Beispiel 52h) angegebenen Vorschrift aus trans-R,R-3N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)-thioharnstoff, p-Toluolsulfonsäurechlorid und anschließender Anwendung einer Mitteldruck-Säulenchromatografie an Kieselgel mit einer Mischung aus 10 Teilen Ethylacetat, 5-Teilen n-Heptan, 5 Teilen Dichlormethan, 5 Teilen Methanol und 1 Teil Ammoniak (35-37%) als amorphes, öliges Produkt.

Herstellung des trans-R,R-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorids in Ethylacetat und wenig Ethanol mit Chlorwasserstoffgas-gesättigtem Diethylether. Kristallines Produkt, Schmp. 240-244°C.

15 Beispiel 62: cis-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid



20 a) cis-3N-(2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)-thioharnstoff

erhält man analog der in Beispiel 1, b) angegebenen Reaktion aus 4-Chlor-3-thienyl-Isothiocyanat und cis-1,2-Diaminocyclohexan durch nachfolgende säulenchromatografische Trennung an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Teilen Ethylacetat, 5-Teilen n-Heptan, 5 Teilen Dichlormethan, 5 Teilen Methanol und 1 Teil Ammoniak (35-37%) als amorphes dunkles Produkt, das ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet wird.

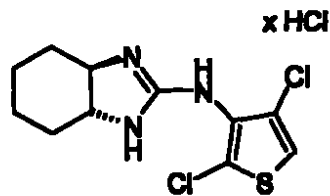
25 b) cis-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin

erhält man analog der in Beispiel 52h) angegebenen Vorschrift aus 3N-(cis-2-Amino-cyclohexyl)-N'-(4-chlor-3-thienyl)-thioharnstoff, p-Toluolsulfonsäurechlorid und anschließender Anwendung einer Mitteldruck-Säulenchromatografie an Kieselgel mit

einer Mischung aus 10 Teilen Ethylacetat, 5-Teilen n-Heptan, 5 Teilen Dichlormethan, 5 Teilen Methanol und 1 Teil Ammoniak (35-37%) als braunes, öliges Produkt.

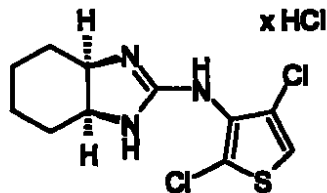
Herstellung des 4-Chlor-3N-(cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorids in Ethylacetat und wenig Ethanol mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Diethylether. Kristallines Produkt, Schmp. 228-231°C.

Beispiel 63: trans-R,R-2,4-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid



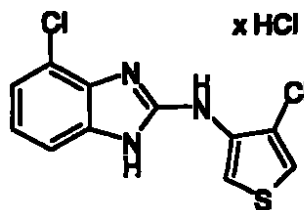
10 erhält man analog der in Beispiel 52i) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von trans-R,R-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin mit N-Chlorsuccinimid und analoger Aufarbeitung. Kristallines Produkt. Aufschäumen unter Sublimation ab 165°C.

15 Beispiel 64: cis-2,4-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid



erhält man analog der in Beispiel 52i) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von cis-4-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin mit N-Chlorsuccinimid und analoger Aufarbeitung. Kristallines Produkt. Schmp. 270-274°C.

Beispiel 65: 4-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid



a) 1-N-(2-Amino-3-chlorophenyl)-3-N-(4-chlor-3-thienyl)thiohamstoff

erhält man aus 3-Chlor-1,2-diaminobenzol und 4-Chlor-3-thienylisothiocyanat analog der in Beispiel 1b) beschriebenen Vorschrift und Kristallisieren unter Diisopropylether als Feststoff mit zwei Schmelzpunkten: Schmp.1: 152-155°C unter Rekristallisation;

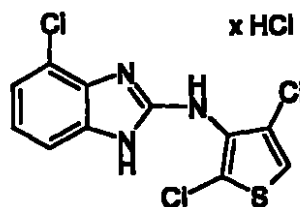
5 Schmp.2: >310°C

b) 4-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolylamino)thiophen

erhält man analog der in Beispiel 52h) beschriebenen Vorschrift durch Umsetzung von 1-N-(2-Amino-3-chlorophenyl)-3-N-(4-chlor-3-thienyl)thiohamstoff mit p-Toluolsulfonsäurechlorid und Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 3 Teilen Toluol und einem Teil Essigester als Elutionsmittel und anschließend Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck als schaumiges amorphes Produkt, das weiter in das Hydrochlorid umgewandelt wird.

15 c) 4-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid

erhält man durch Behandeln einer Lösung von 4-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolylamino)thiophen in Ethylacetat mit einer mit Chlorwasserstoffgas gesättigten Lösung in Diethylether als kristallinen Niederschlag. Schmp. 276 – 280 °C.

20 Beispiel 66: 2,4-Dichlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid

erhält man analog der in Beispiel 52i) angegebenen Vorschrift aus 4-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolylamino)thiophen und N-Chlorsuccinimid in Eisessig bei analoger Aufarbeitung. Kristallines Produkt, Schmp. 294 – 297 °C.

25

Analog der in den Ausführungsbeispielen aufgeführten Verbindungen können die folgenden Thiophenderivate hergestellt werden:

2-Brom-4-chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid, Schmp 284-286°C,

2-Brom-4-chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid, Schmp 304-306°C,

- 5 trans-R,R-2-Brom-4-chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid, Zersetzungspunkt: 215°C
trans-(3aS,7aS)-2-Brom-4-chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid 243-254°C
2,4-Dibrom-3N-(2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid,
- 10 2,4-Dimethyl-3N-(2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid,
2,4-Dimethyl-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid,
2,4-Dimethyl-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid,
2-Chlor-3N-(4-butoxy-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid,
2-Chlor-3N-(4-trifluormethyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid,
- 15 2-Chlor-3N-(4-methylsulfonyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid.

Pharmakologische Daten:**Testbeschreibung:**

In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer

- 5 Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven

Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International,

- 10 South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH₄Cl-

Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH₄Cl-Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M

- 15 NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 µl eines NH₄Cl-freien Puffers (s. u.) zu 25 µl Aliquots der in NH₄Cl - Puffer Inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei NHE1 zwei Minuten, bei NHE2 fünf Minuten und bei NHE3 drei Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw.

überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na⁺-haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM Na₂HPO₄, 0,23 mM NaH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-

- 25 Wertes wurden die Zellen in einem Na⁺-freien Puffer Inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM K₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M KOH wird ein pH von 7,0

eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na⁺-haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration

- 30 einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den

Prozentwerten der pH-Erhölung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC₅₀-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

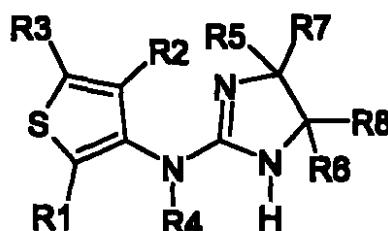
Ergebnisse:

Beispiel	IC₅₀ [µM]
16 trans-R,R-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid	0,27 (rNHE3)
12 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid	0,12 (rNHE3)
54: 2-Brom-4-chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid	0,22 (hNHE3)
53: 2,4-Dichlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen Hydrochlorid	0,14 (hNHE3)
56: 2,4-Dichlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid	0,22 (hNHE3)
60: trans-R,R-2,4-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-thienylamin Hydrochlorid	0,19 (hNHE3)
63: 2,4-Dichlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)thiophen Hydrochlorid	0,54 (hNHE3)
38:	

2-Chlor-3N-(4-hydroxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen Hydrochlorid	0,84 (hNHE3)
18: 2-Brom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid	0,12 (hNHE3)
19: trans-R,R-2-Brom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid	0,56 (hNHE3)
2: 2-Chlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin Hydrochlorid	0,62 (hNHE3)
44: (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-methyl-amin	1,59 (hNHE3)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten:

10 R1 und R2

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl oder Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen;

n Null oder 1;

15 X Sauerstoff, NH, N-CH₃, S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

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

Z Wasserstoff oder C_mF_{2m+1};

m Null, 1, 2, 3 oder 4;

20 R3 Wasserstoff, Methyl, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;

k Null, 1 oder 2;

R4 Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4 C-Atomen, Ethinyl oder Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen, -C_rH_{2r}-Y;

25 r Null, 1, 2, 3 oder 4;

Y Wasserstoff oder Trifluormethyl;

R5 und R6 Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

R7 und R8

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

oder

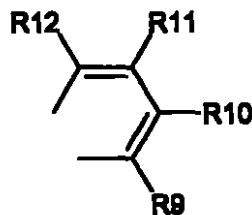
5 R7 und R8

gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3 bis 8 C-Atomen;
wobei deren Wasserstoffatome nicht, teilweise oder vollständig durch
Fluoratome ersetzt sein können;

oder

10 R7 und R8

gemeinsam einen Rest



wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;

R10 und R11

15 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN,
OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂ oder -CF₃;

R9 und R12

Wasserstoff oder F;

oder

20 einer der Substituenten R9 und R12

Wasserstoff;

und der andere F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-
NR₁₃R₁₄, Alkenyl mit 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkenylalkyl mit 3 oder 4
C-Atomen, Ethinyl, Alkylalkinyl mit 3 oder 4 C-Atomen oder -(X)_n -

25 C_qH_{2q}-Z;

R13 und R14

gleich oder verschieden Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

oder

5 R13 und R14 bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind einen gesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃, S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

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

und

Z Wasserstoff oder C_mF_{2m+1};

m Null, 1, 2, 3 oder 4;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

15

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂;

wobei jedoch höchstens einer der Substituenten R1 und R2 Wasserstoff ist;

20 R3 Wasserstoff, F oder Cl;

R4 Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, oder Cyclopropyl;

R5 und R6

Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

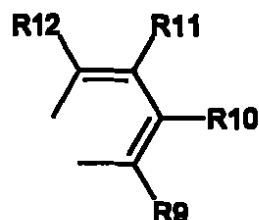
R7 und R8

25 gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

oder

R7 und R8

gemeinsam einen Rest



wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;
R10 und R11

unabhängig voneinander Wasserstoff, OH, Fluor oder Chlor;

R9 und R12

5 Wasserstoff;

oder

einer der Substituenten R9 und R12

Wasserstoff;

und der andere F, Cl, Br, CN, COOH, CO-NR13R14, SO₂-NR13R14

oder -(X)_n - C_qH_{2q}-Z;

R13 und R14

gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃ oder S(O)_k;

15 k Null, 1 oder 2;

q Null, 1, 2, 3 oder 4;

Z Wasserstoff oder CF₃;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

20 3. Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder 2, in denen bedeuten:

R1 und R2

unabhängig voneinander F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R3 Wasserstoff;

R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl;

25 R5 und R6

Wasserstoff oder gemeinsam eine Bindung;

R7 und R8

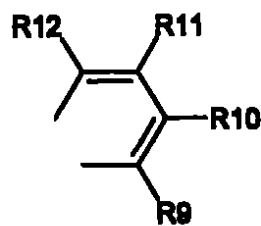
gemeinsam eine Alkylenkette bestehend aus 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen;

oder

30 R7 und R8

gemeinsam einen Rest

80



wobei R5 und R6 gemeinsam eine Bindung bilden;

R10 und R11

unabhängig voneinander Wasserstoff, OH oder Fluor;

5 R9 und R12

Wasserstoff;

oder

einer der Substituenten R9 und R12

Wasserstoff;

10 und der andere F, Cl, Br oder $-(X)_n - C_qH_{2q}Z$;

n Null oder 1;

X Sauerstoff, NH, N-CH₃ oder S(O)_k;

k Null, 1 oder 2;

q Null oder 1,

15 Z Wasserstoff oder CF₃;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, sowie deren Trifluoressigsäuresalze.

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

20

trans-R,R-2-Chlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,

trans-R,R-2-Brom-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,

25 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,

2-Brom-3N-(2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,

2-Chlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,

2-Chlor-3N-(5-fluor-2-benzimidazolyl)-4-methyl-3-thienylamin,

2-Chlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,

- 2-Brom-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
 2-Brom-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
 2-Chlor-3N-(4-fluor-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
 2-Chlor-3N-(4-hydroxy-2-benzimidazolyl-amino)-4-methylthiophen,
 5 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-thiophen-3-yl)-methyl-amin,
 (2-Brom-4-methyl-thiophen-3-yl)-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-amin,
 2-Chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)-4-methylthiophen,
 2,4-Dichlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen,
 2-Brom-4-chlor-3N-(2-benzimidazolylamino)thiophen,
 10 2,4-Dichlor-3N-(4-methyl-2-benzimidazolyl-amino)thiophen,
 trans-R,R-2,4-Dichlor-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-2-benzimidazolyl)-3-
 thienylamin,
 und
 2,4-Dichlor-3N-(4-chlor-2-benzimidazolyl-amino)thiophen,
 15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

- 20 6. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, insbesondere von schlafbedingten Atemstörungen wie
 25 Schlafapnoen, oder des Schnarchens, zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens, oder von Störungen der Darmfunktion, zur Behandlung oder Prophylaxe des Bluthochdrucks, insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von
 30 Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, und von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere

- von Angstzuständen, Depressionen und Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten und chronischen Schäden, Erkrankungen und Indirekte Folgeerkrankungen von Organen oder Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionseignisse verursacht werden, von Arrhythmien, von Atherosklerose, von Hypercholesterinämie, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, von Prostata-Hypertrophie bzw. Prostata-Hyperplasie, von fibrotischen Erkrankungen innerer Organe, von Herzinsuffizienz oder von Congestive Heart Failure, von Thrombosen, von Störungen der Gallenfunktion, des Befalls durch Ektoparasiten, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, von Protozoen-Erkrankungen, insbesondere der Malaria, zur Behandlung von Schockzuständen, der Zuckerkrankheit und diabetischer Spätschäden, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen oder zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zur Herstellung eines Medikaments für den Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Gesunderhaltung und Lebensverlängerung, zur Verminderung cytotoxischer Effekte oder zur Verwendung als Diagnostika.
7. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, insbesondere von schlafbedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen, oder des Schnarchens, zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens, oder von Störungen der Darmfunktion, zur Behandlung oder Prophylaxe des Bluthochdrucks, insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, und von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Angstzuständen, Depressionen und Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten und

chronischen Schäden, Erkrankungen und indirekte Folgeerkrankungen von Organen oder Geweben, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionseignisse verursacht werden, von Arrhythmien, von Atherosklerose, von Hypercholesterinämie, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, von Prostata-Hypertrophie bzw. Prostata-Hyperplasie, von fibrotischen Erkrankungen innerer Organe, von Herzinsuffizienz oder von Congestive Heart Failure, von Thrombosen, von Störungen der Gallenfunktion, des Befalls durch Ektoparasiten, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, von Protozoen-Erkrankungen, insbesondere der Malaria, zur Behandlung von Schockzuständen, der Zuckerkrankheit und diabetischer Spätschäden, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen oder zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zur Herstellung eines Medikaments für den Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Gesunderhaltung und Lebensverlängerung oder zur Verminderung cytotoxischer Effekte.

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, insbesondere von Schlaf-bedingten Atemstörungen wie Schlafapnoen.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen

Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens.

- 5 11. Verwendung einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.
- 10 12. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
- 15 13. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche der Ansprüche 1 bis 4, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen, in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Atomareichen

PCT/EP 03/05465

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D409/12 A61K31/4168 A61P11/00

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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	US 3 758 476 A (LINDNER E ET AL) 11. September 1973 (1973-09-11) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 46; Beispiele 1,48,7	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentanfälle

* 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 seit ein oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. September 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

19/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patenten 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

INTERNATI NALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05465

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3758476 A	11-09-1973	DE 1941575 A1	04-03-1971
		DE 1941761 A1	25-02-1971
		AT 310157 B	25-09-1973
		AT 310158 B	25-09-1973
		AT 304535 B	10-01-1973
		BE 754820 A4	15-02-1971
		BE 754935 A1	17-02-1971
		CA 1011738 A1	07-06-1977
		CH 544116 A	28-12-1973
		CH 554894 A	15-10-1974
		CH 555358 A	31-10-1974
		CH 530415 A	15-11-1972
		FR 2068493 A6	27-08-1971
		FR 2068505 A5	27-08-1971
		GB 1324646 A	25-07-1973
		GB 1312133 A	04-04-1973
		NL 7011708 A ,B,	18-02-1971
		NL 7011933 A	16-02-1971
		SE 368406 B	01-07-1974
		US 3814758 A	04-06-1974
		DK 144035 B	23-11-1981
		ES 410034 A1	01-12-1975
		ES 410035 A1	01-12-1975
		FI 57412 B	30-04-1980
		IE 34428 B1	14-05-1975
		IL 35093 A	14-01-1974
		JP 54016500 B	22-06-1979
		NO 129573 B	29-04-1974
		PL 81180 B1	30-08-1975
		SU 399126 A3	27-09-1973
		SU 423297 A3	05-04-1974
		SU 404244 A3	26-10-1973
		YU 206970 A ,B	31-10-1978
		ZA 7005543 A	28-04-1971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05465

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3758476	A	11-09-1973	
		DE 1941575 A1	04-03-1971
		DE 1941761 A1	25-02-1971
		AT 310157 B	25-09-1973
		AT 310158 B	25-09-1973
		AT 304535 B	10-01-1973
		BE 754820 A4	15-02-1971
		BE 754935 A1	17-02-1971
		CA 1011738 A1	07-06-1977
		CH 544116 A	28-12-1973
		CH 554894 A	15-10-1974
		CH 555358 A	31-10-1974
		CH 530415 A	15-11-1972
		FR 2068493 A6	27-08-1971
		FR 2068505 A5	27-08-1971
		GB 1324646 A	25-07-1973
		GB 1312133 A	04-04-1973
		NL 7011708 A ,B,	18-02-1971
		NL 7011933 A	16-02-1971
		SE 368406 B	01-07-1974
		US 3814758 A	04-06-1974
		DK 144035 B	23-11-1981
		ES 410034 A1	01-12-1975
		ES 410035 A1	01-12-1975
		FI 57412 B	30-04-1980
		IE 34428 B1	14-05-1975
		IL 35093 A	14-01-1974
		JP 54016500 B	22-06-1979
		NO 129573 B	29-04-1974
		PL 81180 B1	30-08-1975
		SU 399126 A3	27-09-1973
		SU 423297 A3	05-04-1974
		SU 404244 A3	26-10-1973
		YU 206970 A ,B	31-10-1978
		ZA 7005543 A	28-04-1971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 A61K31/4168 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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	US 3 758 476 A (LINDNER E ET AL) 11 September 1973 (1973-09-11) cited in the application column 1, line 30 - line 46; examples 1, 4B, 7	1-13

☐ 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

9 September 2003

Date of mailing of the international search report

19/09/2003

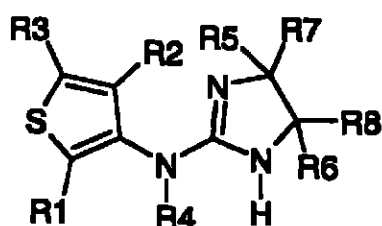
Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6016 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

(54) Título: TIOFENOS SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO UN MEDICAMENTO O REACTIVO DE DIAGNÓSTICO Y UN MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE



I

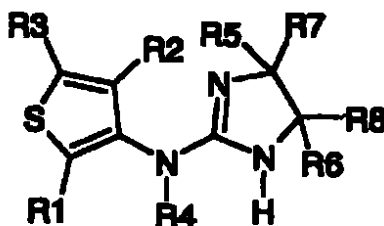
(57) Extracto: La invención se relaciona con derivados de tiofeno sustituidos de fórmula (I), en la que R1 a R8 tienen los significados como los señalados en la reivindicaciones. Medicamentos que comprenden compuestos de este tipo son útiles para prevenir o tratar diversas enfermedades. De este modo, estos compuestos se pueden usar, entre otros, para el tratamiento de trastornos respiratorios y ronquidos, para mejorar las vías respiratorias, para el tratamiento de enfermedades graves y crónicas, enfermedades inducidas por sucesos isquémicos y/o de reperfusión y por sucesos proliferativos o fibróticos, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central y del metabolismo de los lípidos, y diabetes, coagulación sanguínea e infección por parásitos.

TIOFENOS SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO UN MEDICAMENTO O REACTIVO DE DIAGNÓSTICO Y UN MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE

5 Tiofenos sustituidos, método para su preparación, su producción, su uso como un medicamento o reactivo de diagnóstico y un medicamento que los contiene.

La invención se refiere a compuestos del tipo de los derivados de tiofeno sustituidos de fórmula I. Medicamentos que comprenden compuestos de este tipo se usan para prevenir o tratar diversos trastornos. De este modo, los compuestos se pueden
10 usar, entre otros, para el tratamiento de trastornos respiratorios y ronquidos, y para mejorar las vías respiratorias, para el tratamiento de trastornos graves y crónicos, de trastornos desencadenados por sucesos isquémicos y/o de infusión y por sucesos proliferativos o fibróticos, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sistema nervioso central y del metabolismo de los lípidos, y de la diabetes, coagulación sanguínea e infección por parásitos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

en la que:

- 20 R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etinilo o alquilalquinilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono;
- n es cero o 1;
- X es oxígeno, NH, N-CH₃, S(O)_k;
- k es cero, 1 ó 2;
- 25 q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- Z es hidrógeno o C_mF_{2m+1};
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;

- R3 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, I, CN, $S(O)_k-CH_3$, $-NO_2$, $-O-CH_3$;
 k es cero, 1 ó 2;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etinilo o alquialquínilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, $-C_4H_2-Y$;
 r es cero, 1, 2, 3 ó 4;
 Y es hidrógeno o trifluorometilo;
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- 10 R7 y R8 son, independientemente uno de otro, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquenilo (C_4-C_8)
 o
 R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquileo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono;
- 15 en la que ninguno, alguno o todos sus átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;
 o
 R7 y R8 son, juntos, un radical
-
- 20 en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;
 R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, $-O-CH_3$, NO_2 , NH_2 , o $-CF_3$;
 R9 y R12 son hidrógeno o F;
 o
- 25 uno de los sustituyentes R9 y R12 es hidrógeno;
 y el otro es F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , OOH , $CO-NR^{13}R^{14}$, $SO_2-NR^{13}R^{14}$, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etinilo, alquialquínilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono o $-(X)_n - C_4H_{2n}Z$;
- 30

- R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- o
- 5 R13 y R14 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros;
- n es cero o 1;
- 10 X es oxígeno, NH, N-CH₃, S(O)_k;
- k es cero, 1 ó 2;
- q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- y
- Z es hidrógeno o C_mF_{2m+1};
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.
- Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que:
- R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etinilo o alquilalquinilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono;
- 20 n es cero o 1;
- X es oxígeno, NH, N-CH₃, S(O)_k;
- k es cero, 1 ó 2;
- q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- 25 Z es hidrógeno o C_mF_{2m+1};
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- R3 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etinilo o alquilalquinilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, -C_qH_{2q}-Z;
- 30 q es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- Z es hidrógeno o trifluorometilo;
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- 35 R7 y R8 son, independientemente uno de otro, alquilo (C₃-C₆), alquenilo (C₂-C₆),

alquililo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o cicloalquenilo (C_4-C_6)

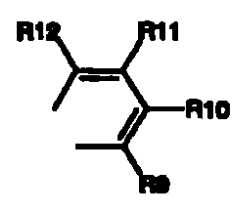
o

R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquileo que comprende de 3 a 8 átomos de carbono;

5 en la que ninguno, alguno o todos sus átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

o

R7 y R8 son, juntos, un radical



10 en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;

R9, R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, $-O-CH_3$, NO_2 , NH_2 , o $-CF_3$;

R9 y R12 son hidrógeno;

o

15 uno de los sustituyentes R9 y R12

es hidrógeno;

y el otro es F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , COOH, $CO-NR_{13}R_{14}$, $SO_2-NR_{13}R_{14}$, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etnilo, alquilalquililo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono o $-(X)_n-C_6H_{2n}Z$;

20

R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

25

n es cero o 1;

X es oxígeno, NH, $N-CH_3$, $S(O)_k$;

k es cero, 1 ó 2;

q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

y

30

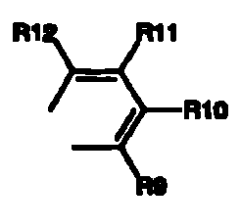
Z es hidrógeno o C_mF_{2m+1} ;

m es cero, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.

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

- R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂; pero en la que, como máximo, uno de los sustituyentes R1 y R2 es hidrógeno;
- R3 es hidrógeno, F o Cl;
- R4 es hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o ciclopropilo;
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquileo que comprende de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono;
- o
- R7 y R8 son, juntos, un radical

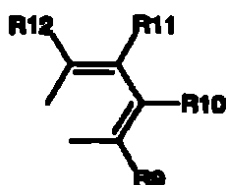


- en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;
- R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, OH, flúor o cloro;
- R9 y R12 son hidrógeno;
- o
- uno de los sustituyentes R9 y R12 es hidrógeno;
- y el otro es F, Cl, Br, CN, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄ o -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;
- R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o metilo;
- n es cero o 1;
- X es oxígeno, NH, N-CH₃ o S(O)_k;
- k es cero, 1 ó 2;
- q es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- Z es hidrógeno o CF₃;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.

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

- R1 y R2 son, independientemente uno de otro, F, Cl, Br, CH₃ o CF₃;
 R3 es hidrógeno;
 R4 es hidrógeno, metilo, etilo;
 5 R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
 R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquileo que comprende de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono;
 o
 R7 y R8 son, juntos, un radical



10

en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;

R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, OH o flúor;

R9 y R12 son hidrógeno;

15

o

uno de los sustituyentes R9 y R12

es hidrógeno;

y el otro es F, Cl, Br o $-(X)_n - C_qH_{2q} - Z$;

n es cero o 1;

20

X es oxígeno, NH, N-CH₃ o S(O)_k;

k es cero, 1 ó 2;

q es cero o 1;

Z es hidrógeno o CF₃;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.

25

Se da muy especial preferencia a los siguientes compuestos de fórmula I, seleccionados entre el grupo que consta de:

trans-R,R-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-

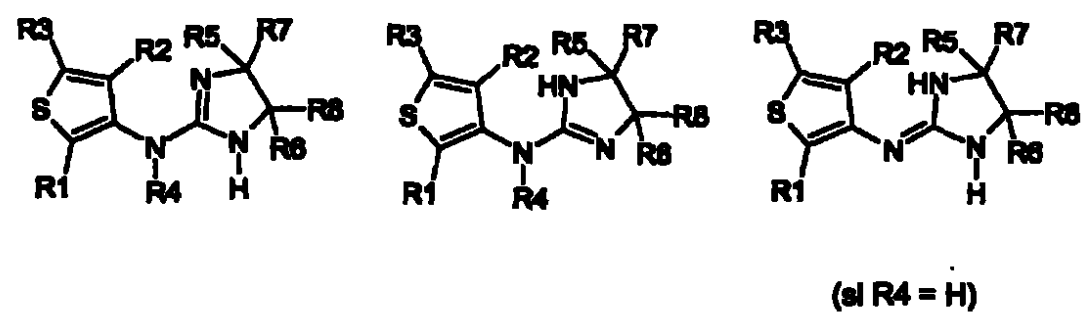
30

tienilamina,

2-cloro-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

- 2-bromo-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
 2-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
 2-cloro-3N-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
 2-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
 5 2-bromo-3N-(4-cloro-2-bencimidazolil-amino)-4-metiltiofeno,
 2-bromo-3N-(4-fluoro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
 2-cloro-3N-(4-fluoro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
 2-cloro-3N-(4-hidroxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
 (1H-bencimidazol-2-il)-(2-cloro-4-metiltiofen-3-il)metilamina,
 10 (2-bromo-4-metiltiofen-3-il)-(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)amina,
 2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
 2,4-dicloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno,
 2-bromo-4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno,
 2,4-dicloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiofeno,
 15 trans-R,R-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina,
 o
 2,4-dicloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tiofeno,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el hidrocloruro o el hidrobromuro o el metanosulfonato de cada uno de los compuestos.
- 20 Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes en forma de sus sales. Sales de adición de ácidos adecuados son sales de todos los ácidos aceptables farmacológicamente, por ejemplo, haluros, en particular, hidrocloruros, hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluensulfonatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerofosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos y pamoatos. Este grupo también equivale a los
 25 aniones fisiológicamente aceptables; además de los trifluoroacetatos. Si los compuestos contienen un grupo ácido, son capaces de formar sales con bases, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, preferentemente sales de sodio o potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. También pueden estar presentes como un zwitterion.
- Si los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros de asimetría, los compuestos pueden tener, por separado, tanto configuración S como R. Los compuestos pueden estar presentes como isómeros ópticos, como diastereómeros, como racematos o como mezclas de los mismos.
- 35 Los compuestos de fórmula I pueden, adicionalmente, estar presentes como

tautómeros o como una mezcla de estructuras tautómeras. Esto se refiere, por ejemplo, a los siguientes tautómeros:



5

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica cuando portan sustituyentes o están presentes como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo o hexilo. Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo. En los radicales alquilo, uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Ejemplos de tales radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoroisopropilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición.

15
20

Los radicales alquenoilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica cuando están presentes como sustituyentes, por ejemplo, en alquenalalquilenos. Los radicales alquenoilo pueden estar insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alquenoilo son etenilo, propenilo o butenilo.

25

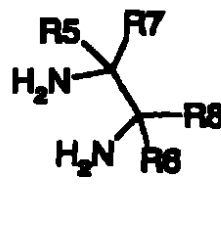
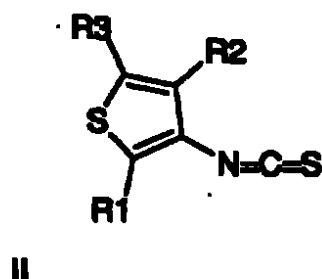
Los radicales alquinoilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica cuando están presentes como sustituyentes, por ejemplo, en alquiniilalquilenos. Los radicales alquinoilo pueden estar insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alquinoilo son etinilo, propinilo o butinilo.

30

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición. Los radicales cicloalquilo pueden estar presentes, también, ramificados, como alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo.

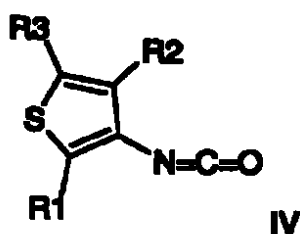
También se describen métodos para preparar compuestos conforme a la invención. De este modo, las sustancias descritas por la fórmula I pueden prepararse de

forma conocida por los especialistas en la técnica a partir de los compuestos precursores isotiocianato II y las diaminas III apropiadas.



El derivado de tiourea que se forma como intermedio se cicla usando yoduro de metilo (Synthesis, 1974, 41-42) o carbodilimida (Synthesis, 1977, 864-865) o usando cloruro de p-toluensulfonilo para dar el compuesto de fórmula I correspondiente. Si los isotiocianatos II empleados aquí no están disponibles de forma comercial, pueden prepararse de forma conocida en la bibliografía a partir de los derivados de aminotiofeno correspondientes, usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con tiofosgeno (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) o tiocarbonyldilimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104).

Además de los isotiocianatos II descritos anteriormente, también es posible hacer reaccionar con éxito los isocianatos IV



con aminas del tipo de la fórmula III para dar los compuestos de fórmula I. Aquí, el derivado de urea que se forma como intermedio, se cicla usando oxidocloruro de fósforo para dar los compuestos de fórmula I correspondientes.

En la presente invención fue posible demostrar, sorprendentemente, que los compuestos descritos son inhibidores potentes de intercambiador sodio/protón (NHE), en particular, del intercambiador sodio/protón del subtipo 3 (NHE3).

Los inhibidores del NHE3 conocidos hasta la fecha son derivados de compuestos del tipo de adiguanidina (documento EP825178), del tipo de norbomilamina (documento DE199 60 204), del tipo 2-guankilinoquinazolina (documento WO0179186) o

del tipo benzamidina (documentos WO0121582, WO0172742). La escualamina, que también se ha descrito como inhibidora del NHE3 (M. Donowitz et al., Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136-C144), no es, según interpretaciones actuales, a diferencia de los compuestos de fórmula I, efectiva de forma inmediata, sino más bien mediante un mecanismo indirecto y, de este modo, alcanza su potencia máxima sólo después de una hora. Tales inhibidores del NHE3 que actúan por un mecanismo diferente son, por lo tanto, adecuados para su uso como socios de combinación para los presentes compuestos según la invención.

La clonidina, que es similar a los compuestos descritos aquí, se conoce como un inhibidor débil del NHE. Sin embargo, su acción en el NHE3 de la rata es, con a la mitad de la concentración inhibitoria máxima (IC_{50}) de 620 μ M, extremadamente moderada. En contraste, muestra una cierta selectividad por el NHE2 (J. Orłowski et al., J. Biol. Chem. 268, 25538). Por lo tanto, sería más exacto referirse a la clonidina como un inhibidor de NHE2. Además de la acción débil sobre el NHE, la clonidina tiene una afinidad alta por el receptor alfa2 adrenérgico y por el receptor imidazolina I1, que median una fuerte acción hipotensora (Ernsberger et al., Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

Los compuestos similares a la clonidina que tienen un anillo de tiofeno en lugar del anillo de fenilo se conocen a partir del documento DE1941761. Estos compuestos conocidos difieren de las estructuras de fórmula I descritas en la presente memoria, en que tienen radicales R7 y R8 considerablemente menores y, en particular, por el hecho de que R7 y R8 no son capaces de formar a anillo de unión. Por estas diferencias en los sustituyentes R7 y R8, es posible eliminar los efectos cardiovasculares indeseables similares a los de la clonidina descritos anteriormente, que son mediados por la acción del adrenoreceptor alfa. Al mismo tiempo, debido a estas diferencias en los sustituyentes, las propiedades inhibitorias del NHE de los compuestos descritos en la presente memoria son potenciados en el intervalo micromolar y submicromolar, mientras que los compuestos conocidos a partir del documento DE1941761 muestran sólo efectos inhibidores de NHE extremadamente débilmente pronunciados, si se dan. Así, el compuesto representativo principal del documento DE1941761, el agente hipotensor tiamenidina, seleccionado como producto de desarrollo, no tiene, en cada caso a 300 μ M, efectos inhibidores sobre los subtipos de NHE NHE1, NHE2, NHE3 y NHE5 que se sometieron a ensayo.

Los compuestos de fórmula I se caracterizan porque inhiben el intercambiador sodio/protón celular y, en particular, por su acción inhibidora del NHE3.

El NHE3 se encuentra en el cuerpo de diversas especies, preferentemente en

la vesícula biliar, el intestino y el riñón (Larry Fliegel et al., *Biochem. Cell. Biol.* 76: 735-741, 1998), pero también puede detectarse en el cerebro (E. Ma. et al., *Neuroscience* 79: 591-603).

Debido a las propiedades Inhibidoras del NHE3, los compuestos de fórmula I son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades causadas por una activación del NHE o por un NHE activado, y de enfermedades que son consecuencia de daños causados por el NHE.

Ya que los Inhibidores del NHE actúan, predominantemente, influyendo en la regulación de pH celular, pueden combinarse de una forma favorable con otros compuestos que también regulan el pH Intracelular, socios de combinación adecuados que son Inhibidores del grupo de enzimas de las carbonato deshidratasas, Inhibidores de los sistemas que transportan Ión bicarbonato, como el cotransportador de bicarbonato de sodio (NBC) o el Intercambiador cloruro/bicarbonato dependiente de sodio (NCBE) y también los Inhibidores del NHE que tienen acción Inhibidora sobre otros subtipos de NHE, ya que pueden modular o potenciar los efectos reguladores de pH farmacológicamente relevantes de los Inhibidores del NHE descritos en la presente memoria.

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

La acción farmacológica de los compuestos de la fórmula I se caracteriza porque inducen una mejora en las vías respiratorias. Por tanto, pueden usarse en el tratamiento de afecciones respiratorias alteradas que pueden aparecer, por ejemplo, en los siguientes cuadros clínicos y enfermedades: vías respiratorias centrales alteradas (por ejemplo, apnea central del sueño, muerte súbita infantil, hipoxia postoperatoria), trastornos respiratorios musculares, trastornos respiratorios después de ventilación prolongada, trastornos respiratorios durante la adaptación en una zona de alta montaña, formas obstructivas y mezcladas de apnea del sueño, enfermedades graves y crónicas del pulmón con hipoxia e hipercapnia.

Los compuestos incrementan, adicionalmente, el tono muscular de las vías respiratorias altas, con lo que se eliminan los ronquidos. Como resultado, los compuestos mencionados se usan ventajosamente para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de la apnea del sueño y de los trastornos respiratorios musculares y para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de los ronquidos.

Puede demostrar ser ventajosa una combinación de un Inhibidor del NHE de fórmula I con un Inhibidor de la carboanhidrasa (por ejemplo, acetazolamida), produ-

ciendo el último acidosis metabólica e incrementando ya así la actividad respiratoria, como un resultado de lo cual se puede conseguir una acción aumentada y un uso disminuido del compuesto activo.

Debido a su acción inhibidora del NHE3, los compuestos según la invención
5 ahorran recursos de energía celular que, durante sucesos tóxicos y patógenos, se reducen rápidamente, resultando, de este modo, en daño celular o muerte celular. En este punto, la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, que consume ATP de alta energía, es temporalmente desactivada, bajo la influencia de los compuestos de fórmula I, y la célula puede, de este modo, sobrevivir a una situación patogénica, is-
10 quémica o tóxica graves. Los compuestos son adecuados, por tanto, a modo de ejemplo, para uso como medicamentos para tratar agentes nocivos isquémicos, por ejemplo, insuficiencia renal aguda.

Además, los compuestos son también adecuados para tratar todos los trastor-
nos renales crónicos y formas de nefritis que resultan, como consecuencia de una eli-
15 minación de proteínas incrementada, en una insuficiencia renal crónica. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I son adecuados para preparar un medicamento para el tratamiento de daños diabéticos tardíos, nefropatía diabética y trastornos rena-
les crónicos, en particular todas las inflamaciones del riñón (nefritis) asociadas con una
eliminación incrementada de proteínas/albumina.

20 Se ha demostrado que los compuestos usados según la invención tienen una acción laxante suave y, por consiguiente, pueden usarse ventajosamente como laxan-
tes o para la profilaxis de la obstrucción intestinal.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse, ventajosamente,
para la prevención y terapia de trastornos graves y crónicos del tracto intestinal desen-
25 cadenados, por ejemplo, por estados isquémicos en la región intestinal y/o infusión
posterior o por estados y sucesos de inflamación. Tales complicaciones pueden ocu-
rrir, por ejemplo, por falta de peristalsis intestinal, como se observa con frecuencia, por
ejemplo, después de intervenciones quirúrgicas, en el caso de obstrucción del intestino
o en casos de motilidad intestinal fuertemente reducida.

30 Usando los compuestos según la invención, es posible prevenir la formación de
cálculos biliares.

Los inhibidores del NHE según la invención son, en general, adecuados para
tratar enfermedades causadas por isquemia y por infusión.

35 Como resultado de sus propiedades farmacológicas, los compuestos según la
invención son adecuados para uso como antiarrítmicos.

Debido a su componente cardioprotector, los inhibidores del NHE de fórmula I son sumamente adecuados para profilaxis del infarto y para tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho, y también inhiben, o reducen fuertemente, de forma preventiva, los procesos patofisiológicos que contribuyen a daños inducidos de forma isquémica, en particular, aquéllos que desencadenan arritmias cardíacas inducidas de forma isquémica. Debido a su acción protectora contra situaciones hipóxicas patológicas e isquémicas, los compuestos de fórmula I usados según la invención pueden, como inhibidores del mecanismo de intercambio Na^+/H^+ celular, usarse como medicamentos para tratar todos los daños graves o crónicos causados por isquemia, o enfermedades inducidas, de forma primaria o secundaria, por este daño.

Esto se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. De este modo, los compuestos según la invención pueden usarse para trasplantes de órganos, en los que los compuestos pueden usarse tanto para proteger los órganos en el donante antes y durante la extracción, como para proteger los órganos que han sido extraídos, por ejemplo, durante el tratamiento con, o el almacenamiento en, baños de líquidos fisiológicos, y también durante la transferencia al organismo receptor tratado previamente con compuestos de fórmula I.

Los compuestos son, también, medicamentos útiles con acción protectora durante intervenciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo en el corazón, pero también en órganos y vasos periféricos.

Ya que los inhibidores del NHE protegen eficazmente los tejidos humanos y órganos no sólo contra el daño causado por la isquemia y la infusión sino también contra la acción citotóxica de medicamentos usados, en particular, en terapia contra el cáncer y en la terapia de enfermedades autoinmunitarias, la administración combinada con compuestos de fórmula I es adecuada para eliminar o reducir los efectos citotóxicos de una terapia. Reduciendo los efectos citotóxicos, en particular la cardiotoxicidad, por medicación conjunta con inhibidores del NHE es, adicionalmente, posible aumentar la dosis de los tratamientos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos. Los beneficios terapéuticos de tal terapia citotóxica pueden ser aumentados considerablemente por combinación con inhibidores del NHE.

Los compuestos de fórmula I son adecuados, en particular, para mejorar la terapia con medicamentos que tienen un componente cardiotóxico indeseable.

Debido a su acción protectora contra daño inducido de forma isquémica, los compuestos según la invención son también adecuados para uso como medicamentos para tratar isquemias del sistema nervioso, en particular del sistema nervioso central,

en el que se pueden usar, por ejemplo, para tratar apoplejía o edema cerebral.

Los compuestos de fórmula I 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 de origen central, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. En este punto, los inhibidores del NHE según la invención pueden usarse a solas o en combinación con otras sustancias que tienen acción antiepiléptica o con compuestos activos antipsicóticos, o con inhibidores de la carbonato deshidratasa, por ejemplo, acetazolamida, y también con otros inhibidores del NHE o del intercambiador cloruro/bicarbonato dependiente de sodio (NCBE).

Además, los compuestos de fórmula I según la invención son también adecuados para tratar tipos de choque, como, por ejemplo, choques alérgicos, cardíacos, hipovolémicos y bacterianos.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse, también, para la prevención y el tratamiento de trastornos trombóticos, ya que, como inhibidores del NHE, son también capaces de inhibir por sí mismos la agregación plaquetaria. Además, pueden prevenir o inhibir la excesiva liberación de mediadores de inflamación y coagulación, en particular del *factor de Von Willebrand* y de proteínas trombogénicas selectoras que tienen lugar a continuación de la isquemia e infusión. Es posible, de esta manera, reducir y eliminar los efectos patógenos de importantes factores trombogénicos. Por consiguiente, los inhibidores del NHE de la presente invención pueden combinarse con otros compuestos que tienen acción anticoagulante y/o trombolítica, como, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejidos naturales o recombinados, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de la trombina, antagonistas del factor Xa, medicamentos con acción fibrinolítica, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. El uso combinado de los inhibidores del NHE actuales con inhibidores del NCBE y/o con inhibidores de la carbonato deshidratasa, como, por ejemplo, con acetazolamida, es especialmente beneficioso.

Además, los compuestos de fórmula I según la invención tienen fuerte acción inhibidora de la proliferación celular, por ejemplo, en la proliferación de células del fibroblasto y en la proliferación de células musculares vasculares lisas. Los compuestos de fórmula I son, por lo tanto, tratamientos útiles para enfermedades en las que la proliferación celular es una causa primaria o secundaria y puede, por tanto, usarse como antiateroscleróticos, como agentes contra la insuficiencia renal crónica y contra enfer-

medades neoplásicas. De este modo, pueden usarse para tratar hipertrofia e hiperplasia de órganos, por ejemplo del corazón y de la próstata. Los compuestos de fórmula I son, por tanto, adecuados para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva= CHF) y para el tratamiento y prevención de la hiperplasia de próstata y la hipertrofia de próstata.

Los compuestos de fórmula I, adicionalmente, retrasan o previenen trastornos fibróticos. De este modo, son excelentes agentes para tratar fibrosis del corazón, y también fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otros trastornos fibróticos.

Ya que se da una elevación significativa del NHE en hipertensores esenciales, los compuestos de fórmula I son adecuados para la prevención y el tratamiento de la presión sanguínea alta y de trastornos cardiovasculares.

En este punto, pueden usarse para el tratamiento de la presión sanguínea alta y de trastornos cardiovasculares a solas o con una combinación adecuada y cocomponente de formulación. De este modo, es posible, por ejemplo, combinar uno o más diuréticos que tienen acción similar a la tiazida, diuréticos con acción sobre el asa de Henle, antagonistas de la aldosterona y la pseudoaldosterona, como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona, con compuestos de fórmula I. Además, los inhibidores del NHE de la presente invención pueden usarse en combinación con antagonistas del calcio como verapamilo, diltiazem, amlodipino o nifedipina, y también con inhibidores del ACE, como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Socios de combinación favorables adicionales incluyen betabloqueantes como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de la angiotensina y sus subtipos de receptor, como losartán, irbesartán, valsartán, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de la endotelina, inhibidores del renina, agonistas del receptor de la adenosina, inhibidores y activadores de los canales del calcio, como glibenclamida, gilmepirida, diazóxido, cromakalim, minoxidil y sus derivados, activadores del canal del potasio sensible al ATP mitocondrial (canal mitoK(ATP)), inhibidores de otros canales del potasio, como los inhibidores del Kv1,5, etc.

Debido a su acción antiflogística, los inhibidores del NHE pueden usarse como agentes antiinflamatorios. La inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación es interesante mecanísticamente. De este modo, los compuestos pueden usarse a solas o en combinación con un agente antiflogístico para la prevención o tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y graves. Los socios de combinación usados son, ventajosamente, agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides.

Además, se ha encontrado que compuestos de fórmula I ejercen una influencia beneficiosa en las lipoproteínas del suero. Pueden, por tanto, usarse para la profilaxis y regresión de cambios ateroscleróticos excluyendo un factor de riesgo causal. Esto incluye no sólo las hiperlipemias primarias, sino también ciertas hiperlipemias secundarias como se dan, por ejemplo, en la diabetes. Aún más, los compuestos de fórmula I reducen considerablemente los infartos inducidos por anomalías metabólicas y, en particular, conducen a una reducción significativa en el tamaño y gravedad del infarto inducido.

Por consiguiente, los compuestos mencionados se usan ventajosamente para preparar un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia, para preparar un medicamento para la prevención de la aterogénesis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por elevados niveles de colesterol, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por disfunción endotelial, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de la hipertensión inducida por aterosclerosis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de trombosis inducidas por aterosclerosis, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de daños isquémicos y daños de infusión postisquémicos inducidos por hipercolesterolemia y disfunción endotelial, para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de hipertrofias cardíacas y miocardiopatías e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), para preparar un medicamento para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios e infartos de miocardio inducidos por hipercolesterolemia y disfunción endotelial, para preparar un medicamento para el tratamiento de las dolencias mencionadas en combinación con sustancias hipotensoras, preferentemente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor de la angiotensina. Se ha encontrado que una combinación de un inhibidor del NHE de fórmula I con un compuesto activo que rebaja la concentración de lípidos en la sangre, preferentemente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), teniendo el último acción hipolipémica, aumentando así las propiedades hipolipémica del inhibidor del NHE de fórmula I, es una combinación favorable con una acción aumentada y un uso reducido del compuesto activo.

De este modo, los compuestos de fórmula I provocan una protección efectiva contra daño endotelial de diversos orígenes. Debido a esta protección de los vasos contra el síndrome de disfunción endotelial, los compuestos de fórmula I son medica-

mentos útiles para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular de la claudicación intermitente, de aterogénesis y aterosclerosis, de hipertrofia ventricular izquierda y de miocardiopatía dilatada, y de trastornos trombóticos.

5 Es más, los inhibidores del NHE de fórmula I son adecuados para tratar diabetes no dependientes de insulina (NIDDM) en las que, por ejemplo, se elimina la resistencia de la insulina. Aquí, para aumentar la eficacia antidiabética y la calidad de la acción de los compuestos según la invención, puede ser favorable combinar estos compuestos con un biguanida como metformina, con una sulfonilurea antidiabética
10 como glibenclamida, glimepirida, tolbutamida, etc., un inhibidor de la glucosidasa, un agonista del PPAR, como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto insulínico en una forma de administración diferente, con un inhibidor del DB4, con un sensibilizador insulínico o con meglitinida.

Además de los efectos antidiabéticos graves, los compuestos de fórmula I con-
15 traen el desarrollo de complicaciones tardías de la diabetes, y pueden, por tanto, usarse como medicamentos para la prevención y tratamiento de daños diabéticos tardíos, como nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, miocardiopatía diabética y otros trastornos que se dan como resultado de la diabetes. A este respecto, pueden combinarse ventajosamente con los medicamentos antidiabéticos
20 descritos anteriormente en un tratamiento NIDDM. Una combinación con una forma favorable de administración de insulina puede ser de particular importancia.

Además de los efectos protectores contra los sucesos isquémicos graves y posteriores, igualmente graves, sucesos de infusión, los inhibidores del NHE de fórmula I según la invención tienen, también, acción directa terapéuticamente útil contra tras-
25 tornos y deterioros de todo el organismo de los mamíferos que está asociado con manifestaciones de la progresión de forma crónica del proceso de envejecimiento y son independientes de los estados graves de hipoinfusión, y que pueden también producirse en condiciones normales, no isquémicas. Estas manifestaciones patológicas relacionadas con la edad, como enfermedad, malestar y muerte, inducidos durante el largo
30 periodo del envejecimiento, que son ahora accesibles al tratamiento con inhibidores del NHE, son trastornos y alteraciones causadas, hasta un punto considerable, por los cambios en los órganos vitales y en sus funciones relacionados con la edad, que se convierten en cada vez más importantes en los organismos ancianos.

Los trastornos asociados con las disfunciones relacionadas con la edad y con
35 los síntomas del desgaste de los órganos relacionados con la edad son, por ejemplo,

un inadecuado grado de respuesta y reactividad de los vasos sanguíneos a las reacciones de contracción y relajación. Estas disminuciones en la reactividad vascular a los estímulos de contracción y relajación, relacionados con la edad, que son un proceso esencial del sistema cardiovascular y, de este modo, de la vida y muerte, pueden ser reducidos considerablemente o suprimidos por inhibidores del NHE. Una función importante y una medida del mantenimiento de la reactividad vascular es el bloqueo o enlentecimiento de la progresión de la disfunción endotelial relacionada con la edad, que puede ser suprimida de forma sumamente significativa por inhibidores del NHE. Los compuestos de fórmula I son, por eso, extraordinariamente adecuados para el tratamiento y prevención de la progresión de la disfunción endotelial relacionada con la edad, especialmente de la claudicación intermitente. Es más, los compuestos de fórmula I son, por eso, extraordinariamente adecuados para el tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), y para el tratamiento y, en particular, para la prevención de tipos de cáncer relacionados con la edad.

Se puede dar consideración, asimismo, a la combinación con medicamentos hipotensores, como con los inhibidores del ACE, antagonistas del receptor de la angiotensina, diuréticos, antagonistas del Ca^{2+} , etc., o con medicamentos que normalizan el metabolismo, como agentes que rebajan el colesterol. Los compuestos de fórmula I son, por eso, adecuados para la prevención de cambios en los tejidos relacionados con la edad y para prolongar la vida mientras se mantiene una alta calidad de vida.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces del antitransportador sodio/protón celular (Intercambiador Na/H) que, en numerosos trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.), es también elevado en células que son fácilmente susceptibles de ser medidas, como, por ejemplo, en eritrocitos, plaquetas o leucocitos. Los compuestos usados según la invención son, por lo tanto, adecuados como herramientas científicas excelentes y sencillas, por ejemplo en su uso como ayudas en el diagnóstico para la determinación y diferenciación de tipos de hipertensión especiales, pero también de aterosclerosis, de diabetes y de complicaciones tardías de la diabetes, de trastornos proliferativos, etc.

Los inhibidores del NHE3 son, adicionalmente, adecuados para tratar trastornos (en seres humanos y en animales) causados por bacterias y protozoos. En el caso de trastornos causados por protozoos, se debe hacer mención especial de la malaria en el hombre y de la coccidiosis en las aves.

Es más, los compuestos son adecuados como agentes para controlar parásitos

succionadores en medicina y veterinaria y en protección de cultivos. En este punto, se prefiere el uso como un agente contra parásitos succionadores de sangre en medicina y veterinaria.

Además de su valor como potentes Inhibidores del NHE, de sus propiedades farmacológicas y de la ausencia de acciones biológicas indeseadas, los compuestos de la fórmula I también se distinguen por favorables propiedades farmacocinéticas que hacen que su uso como medicamentos parezca particularmente ventajoso.

La invención se refiere así, a medicamentos para uso humano, veterinario o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a solas o en combinación con otros compuestos o medicamentos farmacológicamente activos.

Medicamentos que comprenden un compuesto I pueden ser administrados, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intramuscular, intravenosa, rectal, nasal, por inhalación, por vía subcutánea o mediante una forma de administración transcutánea adecuada, siendo la administración preferida dependiente de la especial aparición del trastorno. En este punto, los compuestos I se pueden usar a solas o conjuntamente con excipientes farmacéuticos, tanto en veterinaria como en medicina y en protección de cultivos.

Excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son familiares para los trabajadores cualificados en base a su experto conocimiento. Además de disolventes, formadores de gel, bases de supositorio, excipientes de comprimidos y otros portadores del principio activo, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, antiespumantes, sabores enmascarantes, conservantes, solubilizadores o colorantes.

Para una forma para uso por vía oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para este propósito, como portadores, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten, por métodos convencionales, en formas de dosificación adecuadas como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de dos piezas, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de portadores inertes que se pueden usar son goma arábiga, magnesita, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La preparación puede, además, tener lugar tanto en gránulos secos como húmedos. Ejemplos de portadores oleosos o disolventes adecuados son aceites vegetales o animales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.

Para administración por vía subcutánea, percutánea o intravenosa, se convier-

ten los compuestos activos usados en una solución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales para este propósito, como solubilizantes, emulsificantes u otros excipientes. Ejemplos de disolventes adecuados son: agua, solución fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, y también soluciones de azúcar, como soluciones de glucosa o manitol, o bien una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

Adecuados como formulación farmacéutica para la administración en forma de aerosoles o rociadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del compuesto activo de fórmula I en un disolvente farmacéuticamente aceptable, como, en particular, etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes.

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

La dosificación del compuesto activo de fórmula I a ser administrado y la frecuencia de administración dependen de la potencia y duración de la acción del compuesto usado; también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, y de el sexo, edad, peso y respuesta individual del mamífero a ser tratado.

En promedio, la dosis diaria del compuesto de fórmula I para un paciente que pese, aproximadamente, 75 kg es, al menos, 0,001 mg/kg, preferentemente 0,1 mg/kg, hasta un máximo de 30 mg/kg, preferentemente 1 mg/kg, de peso corporal. En situaciones agudas, por ejemplo, inmediatamente después de sufrir trastornos de respiración por la altura, resultará incluso necesario que las dosis sean más altas. Especialmente en uso intravenoso, por ejemplo para un paciente infartado en una unidad de cuidados intensivos, pueden ser necesarios hasta 200 mg/kg por día. La dosis diaria puede ser dividida en una o más, por ejemplo hasta 4, dosis individuales.

Descripción de los experimentos y ejemplos:

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

Los tiempos de retención (Rt) dados a continuación se refieren a medidas de LCMS con los siguientes parámetros:

Métodos analíticos:

- A**

fase estacionaria: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

fase móvil: 95% H₂O (0,1% HCOOH) 95% acetonitrilo (0,1% HCOOH); 5 min 95% acetonitrilo (0,1% HCOOH); 2 min 95% H₂O (0,1% HCOOH); 1 min; 0,45 ml/min.
- B**

fase estacionaria: YMC J'sphere H80 ~4 μ 2,1 x 33 mm

fase móvil: 95% H₂O (0,1% HCOOH) 95% acetonitrilo (0,08% HCOOH); 2,5 min 95% acetonitrilo (0,08% HCOOH); 0,5 min 95% H₂O (0,1% HCOOH); 0,5 min; 1,3 ml/min.
- C**

fase estacionaria: YMC J'sphere ODS H80 2 x 33 mm

fase móvil: 90% H₂O (0,05% TFA) 95% acetonitrilo; 1,9 min; 95% acetonitrilo 0,5 min; 1 ml/min.
- D**

fase estacionaria: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

fase móvil: 95% H₂O (0,1% HCOOH) 95% acetonitrilo (0,1% HCOOH); 3,4 min 95% acetonitrilo (0,1% HCOOH); 1 min 95% H₂O (0,1% HCOOH); 0,2 min; 0,75 ml/min.
- E**

fase estacionaria: Merck Purospher 3 μ 2 x 55 mm

fase móvil: 95% H₂O (0,05% CF₃COOH) 95% acetonitrilo (0,05% CF₃COOH); 3,4 min 95% acetonitrilo (0,05% CF₃COOH); 1 min; 0,75 ml/min.
- F**

fase estacionaria: YMC J'sphere H80, 4 μ 2,1 x 20 mm

fase móvil: 95% H₂O (0,05% CF₃COOH) 95% acetonitrilo; 2 min; 95% acetonitrilo 0,4 min; 1 ml/min.

El HPLC preparativo se realizó en las siguientes condiciones:

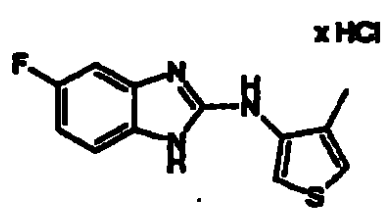
5

- fase estacionaria:** Merck Purospher RP18 (10 μ M) 250 x 25 mm

fase móvil: 90% H₂O (0,05% TFA) 90% acetonitrilo; 40 min; 25

ml/min.

Ejemplo 1: hidrocioruro de 3N-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



- a) isotiocianato de 4-metil-3-tienilo
- 5 Se obtuvo haciendo reaccionar cantidades equimolares de 3-amino-4-metil-tiofeno y N,N'-tiocarbonyldimidazol en tetrahidrofurano (THF) anhidro agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y permitiendo después a la mezcla permanecer a temperatura ambiente durante toda la noche. El isotiocianato de 4-metil-3-tienilo se aisló eliminando el disolvente por destilación a presión reducida
- 10 usando un evaporador rotatorio, disolviendo el residuo en acetato de etilo y lavando repetidamente la fase orgánica con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente orgánico se destiló después a presión reducida usando un evaporador rotatorio, para dar isotiocianato de 4-metil-3-tienilo como un residuo oleoso marrón. El isotiocianato de 4-metil-3-tienilo puede usarse sin purificación adicional.
- 15 b) N-(2-amino-5-fluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

Se añadieron 0,02 moles de 4-fluoro-1,2-diaminobenceno a una solución de 0,02 moles de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo en 60 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó estar toda la noche, y después se destiló el disolvente a presión reducida usando un evap-

- 20 rador rotatorio y el residuo oleoso se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de proporciones idénticas de tolueno y acetato de etilo.

Sólido cristalino marrón. P.f. 180°C.

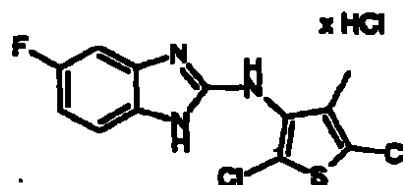
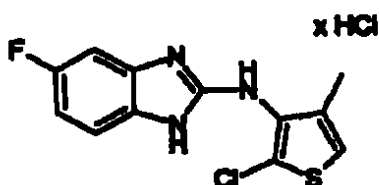
- c) Hidrocioruro de 3N-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se añadió un exceso molar (aproximadamente, de 1,5 a 4 moles) de yoduro de metilo

- 25 a 1,5 g (0,0053 moles) de N-(2-amino-5-fluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea en 50 ml de etanol anhidro, y la mezcla se hirvió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se dejó estar toda la noche a temperatura ambiente y después se destiló el etanol a presión reducida usando un evaporador rotatorio, se añadió agua al residuo y se ajustó el pH a 8-9 usando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se ex-

trajo repetidas veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se destiló a presión reducida usando un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes con idénticas proporciones de acetato de etilo y tolueno (mencionada a continuación en la presente memoria como "mezcla 2") como fase móvil. El producto oleoso obtenido después de la eliminación por destilación del disolvente orgánico se disolvió en acetato de etilo y se hizo sumamente ácido usando una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico seco, y el precipitado que cristalizó se filtró, después de una permanencia relativamente alta. Sólido cristalino, p.f. $192 \pm 2^\circ\text{C}$.

Ejemplo 2: hidrocloreto de 3N-(5,6-dicloro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina e hidrocloreto de 2,5-dicloro-3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



15

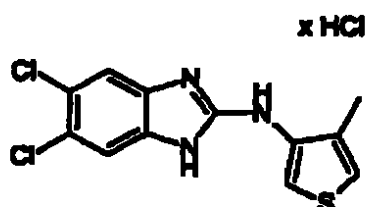
Se añadió, gota a gota, una solución de 0,24 g (0,0018 moles) de N-clorosuccinimida en 15 ml de ácido acético glacial a una solución de 0,5 g (0,0018 moles) de hidrocloreto de 3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina en 25 ml de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 2 a 3 horas y se destiló el disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio. Se añadió agua al residuo y se alcalinizó entonces la mezcla usando NaOH 2N y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se destiló a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo oleoso resultante se separó por cromatografía en columna a media presión, usando una mezcla de disolventes con 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial (mencionada a continuación en la presente memoria como "mezcla 17") como fase móvil, y el tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso dio:

hidrocloreto de 2-cloro-3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina a partir de las fracciones 1 y 2: producto cristalino de incoloro a ligeramente amarillento, p.f. $200-$

30

202°C, hidrocioruro de 2,5-dicloro-3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina a partir de la fracción 3: producto cristalino de incoloro a ligeramente amarillento, p.f. 286-288°C.

5 Ejemplo 3: hidrocioruro de 3N-(5,6-dicloro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



a) N-(2-amino-4,5-diclorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

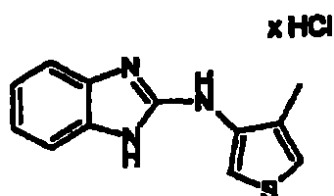
se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 4,5-dicloro-1,2-diaminobenceno. Sólido cristalino, p.f. 310-320°C.

b) Hidrocioruro de 3N-(5,6-dicloro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-4,5-diclorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Sólido cristalino, p.f. 290-294°C.

15

Ejemplo 4: hidrocioruro de 3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



a) N-(2-aminofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 1,2-diaminobenceno. Sólido cristalino que tiene un primer p.f. de 177-182°C, seguido por otra cristalización y un segundo p.f. de 285-290°C.

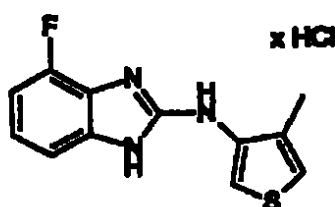
b) Hidrocioruro de 3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir

20

de N-(2-aminofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Sólido cristalino seguido de recristalización en acetato de etilo/etanol p.f. 194-200°C.

Ejemplo 5: hidrocioruro de 3N-(4-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



5

a) 3-fluoro-1,2-diaminobenceno

se obtuvo como un producto oleoso amorfo por hidrogenación de 3-fluoro-2-nitrofenilhidrazina (preparada por reacción de 2,6-difluoronitrobenceno con hidrazina hidratada) usando hidrógeno y catalizador de Pd al 10% sobre carbón en metanol a temperatura ambiente y presión atmosférica.

10

b) N-(2-amino-3-fluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 3-fluoro-1,2-diaminobenceno. Sólido cristalino, punto de descomposición >240°C.

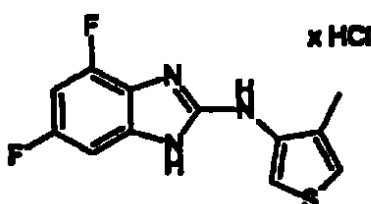
15

c) Hidrocioruro de 3N-(4-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-3-fluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Precipitado que cristaliza en acetona. Sólido cristalino, p.f. 220-230°C.

20

Ejemplo 6: hidrocioruro de 3N-(4,6-difluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



a) N-(2-amino-3,5-difluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

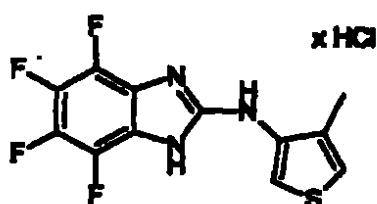
se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 3,5-difluoro-1,2-diaminobenceno. Sólido cristalino,

1^{er} punto de fusión: 178-182°C, otra cristalización con un 2^o p.f.: 299-301°C.

b) Hidrocloruro de 3N-(4,6-difluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-3,5-difluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Precipitado amorfo que cristaliza en acetato de etilo. Sólido cristalino, p.f. 232-234°C.

Ejemplo 7: Hidrocloruro de 3N-(4,5,6,7-tetrafluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



10

a) N-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 3,4,5,6-tetrafluoro-1,2-diaminobenceno. Sólido cristalino, p.f.: 286-290°C.

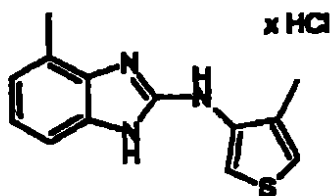
15

b) Hidrocloruro 3N-(4,5,6,7-tetrafluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-3,4,5,6-tetrafluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Precipitado amorfo que cristaliza en acetato de etilo. Sólido cristalino, p.f. 225-228°C.

20

Ejemplo 8: hidrocloruro de 3N-(4-metil-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



a) N-(2-amino-3-metilfenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 3-metil-1,2-diaminobenceno. Sólido cristalino, p.f. 184-186°C.

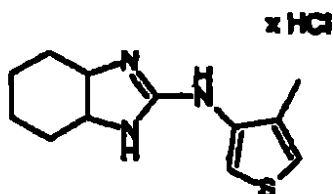
25

b) Hidrocloruro de 3N-(4-metil-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-3-metilfenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Precipitado amorfo que cristaliza en acetona. Sólido cristalino, punto de descomposición: 320°C.

5

Ejemplo 9: hidrocloruro de trans-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (racemato)



Trans-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea (racemato)

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y trans-1,2-diaminociclohexano racémico. Sólido cristalino, p.f. 205-210°C.

10

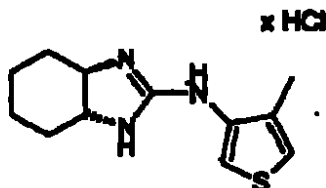
a) Hidrocloruro de trans-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (racemato)

Se suspendieron 0,6 g de trans-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea racémico en 60 ml de tolueno y se disolvieron calentando a 90°C. Se dejó enfriar la mezcla a 70°C, se añadió, gota a gota, una solución de 0,376 g de dicitodhexilcarbodiimida en 5 ml de tolueno anhidro y la mezcla se agitó durante un total de, aproximadamente, 10 horas a 70°C y durante 2-3 días a temperatura ambiente. El sólido cristalino se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio y el residuo oleoso resultante se disolvió en un poco de acetato de etilo. Siguiendo a la adición de una solución anhidra de cloruro de hidrógeno en éter dietílico, se formó un precipitado viscoso que cristalizó después de la adición un poco de etanol. Sólido cristalino, p.f.: 261-264°C.

15

20

25 Ejemplo 10: hidrocloruro de trans-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



a) **Trans-R,R-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea**

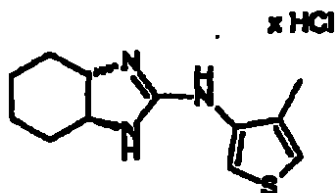
se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y trans-R,R-1,2-diaminociclohexano por separación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolventes consistente en 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de n-heptano, 5 partes de cloruro de metileno, 5 partes de metanol y 1 parte de solución de amoníaco del 28% de concentración (mencionada a continuación en la presente memoria como "mezcla 4"), como un producto oleoso amorfo además de un producto cristalino que tiene un peso molecular mayor de p.f. 94-100°C.

El producto amorfo se procesó más sin purificación adicional.

b) **Hidrocioruro de trans-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina**

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) haciendo reaccionar R,R-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo en etanol anhidro como disolvente y medio de reacción. Precipitado amorfo que se cromatógrafió en columna de gel de sílice usando la mezcla 4 como fase móvil y se cristalizó en acetona. Sólido cristalino, p.f. 235-238°C.

Ejemplo 11: Hidrocioruro de trans-S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



a) **Trans-S,S-3N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea**

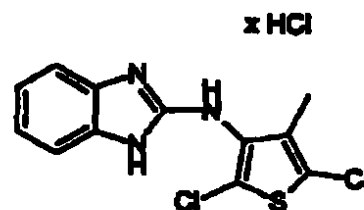
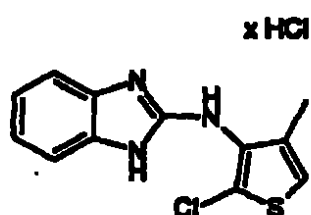
se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y trans-S,S-1,2-diaminociclohexano por separación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla 4 como fase móvil, como un producto oleoso amorfo además de un producto de un peso molecular mayor de p.f. 94-102°C.

El producto amorfo se procesó más sin purificación adicional.

b) **Hidrocioruro trans-S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina**

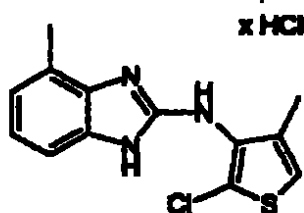
se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) haciendo reaccionar S,S-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo en etanol anhidro como disolvente y medio de reacción. Precipitado amorfo que se cromatografió en columna de gel de sílice usando la mezcla 4 como fase móvil y se cristalizó en acetona. Sólido cristalino, p.f. 225-230°C.

Ejemplo 12: Hidrocloruro de 2-cloro-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina e hidrocloruro de 2,5-dicloro-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



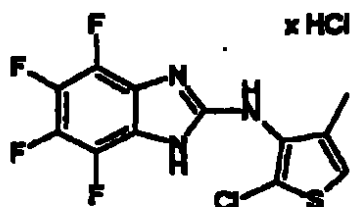
se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a partir del hidrocloruro de 3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial. La cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla 17 como fase móvil resultó en la separación del hidrocloruro de 2,5-dicloro-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (compuesto cristalino incoloro, p.f.: 291°C) del hidrocloruro de 2-cloro-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (compuesto cristalino incoloro, p.f.: 257-259°C).

Ejemplo 13: Hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a partir del hidrocloruro de 3N-(4-metil-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial. Siguiendo a la cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla 17 como fase móvil, se obtuvo el hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina como un producto cristalino de incoloro a ligeramente amarillento. P.f. 255-259°C.

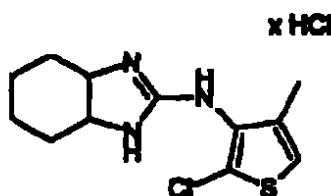
Ejemplo 14: Hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4,5,6,7-tetrafluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



5

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2: a partir del hidrocloruro de 3N-(4,5,6,7-tetrafluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial. Producto cristalino. P.f. 233-235°C.

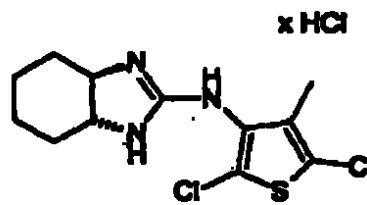
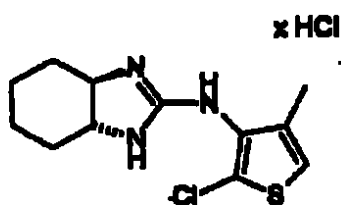
10 **Ejemplo 15: Hidrocloruro de trans-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (racemato)**



15 se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2: a partir del hidrocloruro de 3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (racemato) y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial. Producto cristalino. P.f. 258-260°C.

Ejemplo 16: Hidrocloruro de trans-R,R-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina e hidrocloruro de trans-R,R-2,5-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

20

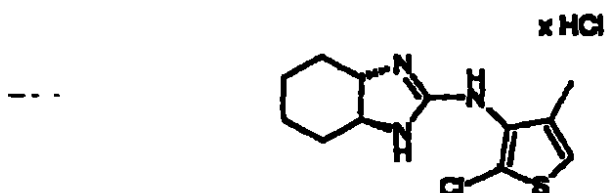


se obtuvieron de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2: a partir del hidrocloreto de trans-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial, siguiendo la separación cromatográfica de los dos productos cristalinos en el siguiente orden:

- 5 a) Hidrocloreto de trans-R,R-2,5-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina, la descomposición con formación de espuma comienza a 80°C,
- b) Hidrocloreto de trans-R,R-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina, producto cristalino. P.f. 260-262°C.

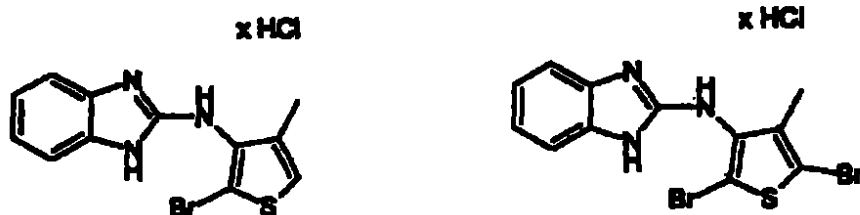
10

Ejemplo 17: Hidrocloreto de trans-S,S-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



- 15 se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2: a partir del hidrocloreto de trans-S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial siguiendo separación cromatográfica. Producto cristalino incoloro, p.f. 258-260°C.

- 20 Ejemplo 18: Hidrocloreto de 2-bromo-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina e hidrocloreto de 2,5-dibromo-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

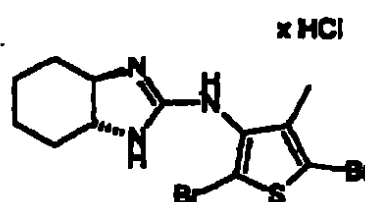
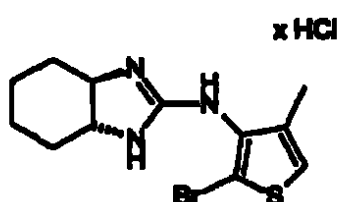


- se obtuvieron de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2: a partir del hidrocloreto de 3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-bromosuccinimida (en lugar de N-clorosuccinimida) en ácido acético glacial. Siguiendo

25

cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de 5 partes de diclorometano, 3 partes de n-heptano, 1 parte de ácido acético glacial y 1 parte de etanol (mencionada a continuación en la presente memoria como "mezcla 1") como fase móvil y tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter, se obtuvieron el hidrocloreto de 2-bromo-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina, un producto cristalino de p.f. 228-231°C, y el hidrocloreto de 2,5-dibromo-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina, un producto cristalino de p.f. 208-210°C, por cristalización fraccionada en acetato de etilo.

10 Ejemplo 19: hidrocloreto de trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina e hidrocloreto de trans-R,R-2,5-dibromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



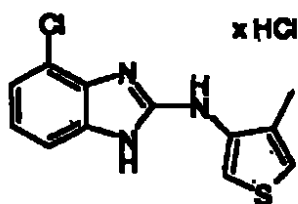
15

se obtuvieron de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 19: a partir del hidrocloreto de trans-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-bromosuccinimida en ácido acético glacial. Siguiendo cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla 1 como fase móvil, y tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter, se obtuvieron el hidrocloreto de trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina, producto cristalino, p.f. 215-218°C, y el hidrocloreto de trans-R,R-2,5-dibromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina, producto cristalino, p.f. 218-220°C, siguiendo cristalización fraccionada en acetato de etilo.

20

25

Ejemplo 20: Hidrocloreto de 3N-(4-cloro-2-benzimidazolilamino)-4-metilfenilo



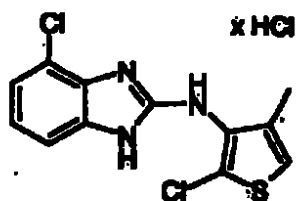
a) N-(2-amino-3-clorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y 3-cloro-1,2-diaminobenceno (preparado por hidrogenación catalítica de 3-cloro-2-nitroanilina usando Pt sobre carbón activo a presión atmosférica a temperatura ambiente). Sólido cristalino, p.f.: 298-305°C.

b) Hidrocloruro de 3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-3-clorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Precipitado amorfo que cristaliza en acetato de etilo. Sólido cristalino, punto de descomposición: 240-245°C.

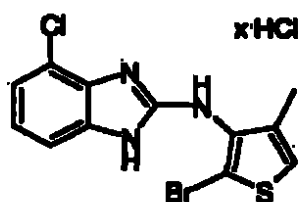
Ejemplo 21: hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno



15

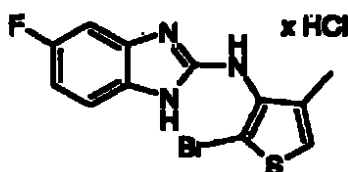
se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a partir del hidrocloruro de 3N-(4-cloro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial. Siguiendo cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de 10 partes de cloruro de metileno y 1 parte de metanol como fase móvil, se obtuvo, después de cristalización en acetato de etilo, el hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno, como un sólido de incoloro a ligeramente amarillento. P.f. 270-272°C.

25 Ejemplo 22: Hidrocloruro de 2-bromo-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno



se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a partir del hidrocloreto de 3N-(4-cloro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno y N-bromosuccinimida (en lugar de N-clorosuccinimida) en ácido acético glacial. Siguiendo cromatografía en columna de gel de sílica usando una mezcla de 20 partes acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial como fase móvil y tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter, se obtuvo el hidrocloreto de 2-bromo-3N-(4-cloro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno, por cristalización fraccionada en acetato de etilo en presencia de éter saturado en cloruro de hidrógeno. Producto cristalino de p.f. 278-280°C.

Ejemplo 23: hidrocloreto de (2-bromo-4-metiltiofen-3-il)-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina



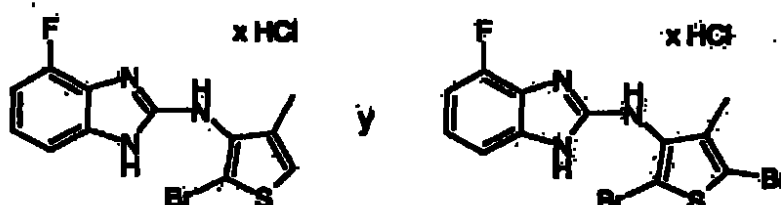
se disolvió (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metiltiofen-3-il)amina (300 mg) (ejemplo 1) en ácido acético glacial (50 ml). Se disolvió N-bromosuccinimida (207 mg) en ácido acético glacial (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente gota a gota, con agitación vigorosa. Después que la adición hubo finalizado, se continuó con la agitación durante otros 10 min y se destiló entonces el ácido acético glacial a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de carbonato de potasio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y las fracciones que contenían el producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Siguiendo eliminación del disolvente a presión reducida, se añadieron agua y ácido clorhídrico 2N al residuo y la mezcla liofilizó. Esto

dio 245 mg del producto deseado.

LCMS-Rt (B): 0,95 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 326,09

- 5 **Ejemplo 24:** hidrocioruro de 2-bromo-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno e hidrocioruro de 2,5-dibromo-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno

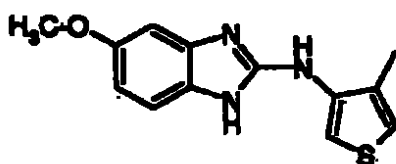


- se añadió una solución de 0,161 g de N-bromosuccinimida en 6 ml de ácido acético glacial a una solución de 0,214 g de hidrocioruro de 3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno en 6 ml de ácido acético glacial, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación del disolvente por destilación, se añadió agua al residuo y se alcalinizó la mezcla usando NaOH 2N y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica, se destiló el disolvente y se separó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial. Los hidrocioruros de los dos compuestos se obtuvieron por destilación de las soluciones fraccionadas, disolviendo el residuo en acetato de etilo y precipitando el producto por adición de éter dietílico saturado en cloruro de hidrógeno. Se estimuló la cristalización mediante un calentamiento suave.

Ejemplo 24a: Hidrocioruro de 2-bromo-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno: cristales incoloros; p.f. 212°C (descomposición).

- Ejemplo 24b:** Hidrocioruro de 2,5-dibromo-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno: cristales incoloros; p.f. 242-244°C (descomposición).

Ejemplo 25: 3N-(5-metoxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno

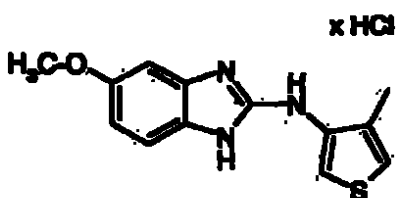


a) **N-(2-amino-4-metoxifenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea**

se agitó una mezcla de 5,89 g de 3-isotiocianato de 4-metiltofeno y 5 g de 4-metoxi-1,2-diminobenceno en 60 ml de THF anhidro, a temperatura ambiente durante 2 horas, y se destiló el disolvente. Se añadió agua al residuo, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, la solución oscura se trató con carbón activo y se volvió a evaporar el disolvente orgánico. El residuo se trató repetidamente, con calentamiento suave, con éter diisopropílico y se filtró el sólido. Sólido cristalino marrón, p.f. 143-146°C.

b) Se hirvió a reflujo una mezcla de 2,83 g de N-(2-amino-4-metoxifenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea, 8,5 g de yoduro de metilo, y 100 ml de etanol anhidro durante 5 horas, y se destiló entonces el disolvente y se añadió agua al residuo. Se alcalinizó la mezcla usando solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y entonces se extrajo con acetato de etilo, se trató la fase orgánica con agua y después con carbón activo y se purificó el producto por cromatografía en columna de gel de sílice usando una fase móvil mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial. Esto dio 3N-(5-metoxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltofeno como un producto amorfo.

Ejemplo 26: Hidrocloruro de 3N-(5-metoxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltofeno

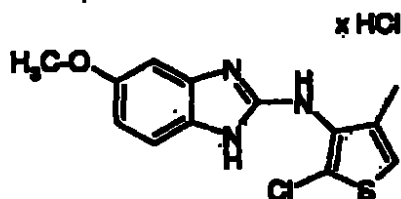


20

se obtuvo precipitando una solución de 0,2 g de 3N-(5-metoxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltofeno (ejemplo 25) en 10 ml de acetato de etilo usando una solución saturada de cloruro de hidrógeno gaseoso y éter dietílico, para dar un precipitado cristalino. P.f.: 222-225°C.

25

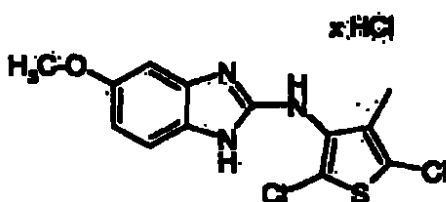
Ejemplo 27: Hidrocloruro de 2-cloro-3N-(5-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno



se calentó a 45°C durante, aproximadamente 2 a 2 horas y media, una mezcla
 5 de 0,519 g de hidrocloruro de 3N-(5-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
 0,046 g de N-clorosuccinimida y 10-15 ml de ácido acético glacial. Se destiló entonces
 el ácido acético glacial, se añadió agua al residuo y se ajustó el pH de la mezcla entre
 9 y 10 usando NaOH 2N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se evaporó el di-
 10 solvente y se cromatografió el residuo en gel de sílice en una columna a media pre-
 sión, usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3
 partes de ácido acético glacial. La base obtenida después de la eliminación del disol-
 vente por destilación se convirtió, en acetato de etilo, en el hidrocloruro usando solu-
 ción de éter saturada de cloruro de hidrógeno, y el producto se cristalizó en acetato de
 etilo. Sólido cristalino p.f.: 182-186°C.

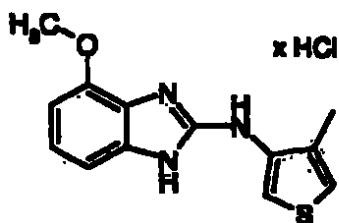
15

Ejemplo 28: hidrocloruro de 2,5-dicloro-3N-(5-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno



Análogo desarrollo de una mezcla de reacción de hidrocloruro de 3N-(5-metoxi-
 2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno, N-clorosuccinimida y ácido acético glacial du-
 20 rante 2 a 2 horas y media a 55°C dieron 2,5-dicloro-3N-(5-metoxi-2-
 bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno. Sólido cristalino p.f.: 278-282°C.

Ejemplo 29: Hidrocloruro de 3N-(4-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiofeno



a) 3-metoxi-1,2-diaminobenceno

se obtuvo como un aceite marrón por hidrogenación de 2-metoxi-6-nitroanilina usando hidrógeno gas y níquel Raney como catalizador a temperatura ambiente y una presión de 3 bar. El producto se convirtió en la tiourea sin purificación adicional.

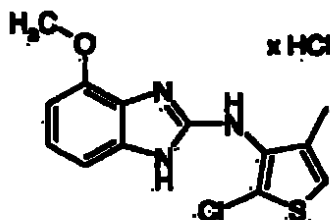
b) N-(2-amino-3-metoxifenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 25 a) a partir de 3-metoxi-1,2-diaminobenceno e isotiocianato de 4-metil-3-tienilo en THF anhidro, seguido de cromatografía a media presión en gel de sílice usando una mezcla de 1 parte de tolueno y 1 parte de acetato de etilo. Sólido cristalino, p.f.: 148-153°C. Solidificación del fundido y siguiente p.f. a 280°C.

c) Hidrocloruro de 3N-(4-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltofeno

se obtuvo de forma análoga al los procedimientos descritos en los ejemplos 25 y 26 a partir de N-(2-amino-3-metoxifenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea por calentamiento con yoduro de metilo en THF, análogo desarrollo y tratamiento del bencimidazol con HCl en éter. Sólido cristalino, p.f.: 230-235°C.

Ejemplo 30: hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltofeno

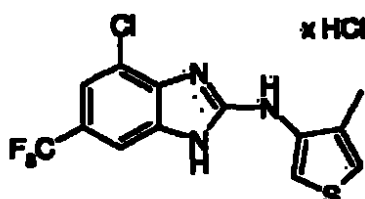


se calentó a 40°C una mezcla de 0,1 g de hidrocloruro de 3N-(4-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metiltofeno, 0,046 g de N-clorosuccinimida y 10-15 ml de ácido acético glacial durante 2 a 2 horas y media. Se destiló entonces el ácido acético glacial, se añadió agua al residuo y se ajustó el pH entre 9 y 10 usando NaOH 2N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice a media presión, usando una mezcla de 20

partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial. La base resultante se convirtió, en acetato de etilo, en el hidrocioruro usando una solución de éter saturada de cloruro de hidrógeno. Sólido cristalino de incoloro a amarillo claro p.f.: 248-250°C.

5

Ejemplo 31: Hidrocioruro de 3N-(4-cloro-6-trifluorometil-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno



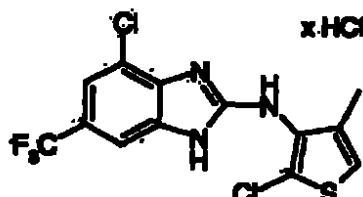
a) N-(2-amino-3-cloro-5-fluorometilfenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea
 10 se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 25 a) haciendo reaccionar 3-cloro-5-fluorometil-1,2-diaminobenceno e isotiocianato de 4-metil-3-tienilo en THF anhidro a temperatura ambiente durante 3 días. Se destiló el disolvente y se añadió agua al residuo, y se extrajo entonces la mezcla con acetato de etilo, se destiló de nuevo el disolvente y el residuo amorfo se cristalizó en éter diso-
 15 propílico. P.f.: >310°C.

b) Hidrocioruro de 3N-(4-cloro-6-trifluorometil-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno

se obtuvo de forma análoga al los procedimientos descritos en los ejemplos 25 y 26 a partir de N-(2-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea por
 20 calentamiento a ebullición con yoduro de metilo en THF en condiciones de reflujo durante 5 horas, análogo desarrollo y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice a media presión, usando una mezcla de partes idénticas en volumen de acetato de etilo y tolueno. Se evaporó el disolvente y se disolvió entonces el residuo en acetato de etilo, para dar, por adición de una solución saturada de cloruro de hidrógeno
 25 en éter dietílico, el hidrocioruro de 3N-(4-cloro-6-trifluorometil-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno como un precipitado cristalino. Sólido, p.f.: 210-213°C.

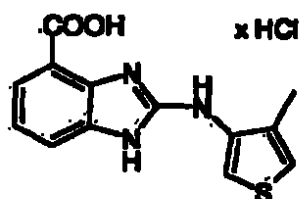
Ejemplo 32: Hidrocioruro de 2-cloro-3N-(4-cloro-6-trifluorometil-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno

30

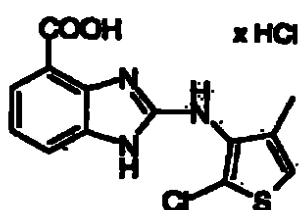


Se agitó una mezcla de 0,34 g de hidrocioruro de 3N-(4-metoxi-2-bencimidazolilamino)-4-metilfenilo, 0,151 g de N-clorosuccinimida y 20 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente durante ½ hora y se calentó a 60°C durante una hora. Se destiló entonces el ácido acético glacial, se añadió agua al residuo y se ajustó el pH entre 9 y 10 usando NaOH 2N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y se cromatografió el residuo en gel de sílice en una columna a media presión usando una mezcla de partes idénticas de tolueno y acetato de etilo. Se destiló el disolvente y la base resultante se convirtió, en acetato de etilo, en el hidrocioruro usando una solución de éter saturada de cloruro de hidrógeno. Sólido cristalino de incoloro a amarillo claro. P.f.: 247-250°C.

Ejemplo 33: Hidrocioruro de 3N-(4-carboxi-2-bencimidazolilamino)-4-metilfenilo

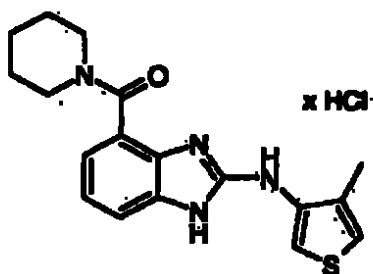


- a) N-(2-amino-3-carboxifenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea
 15 se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 25 a) a partir de 3-carboxi-1,2-diaminobenceno e isotiocianato de 4-metil-3-tienilo en THF anhidro seguido de cromatografía en gel de sílice a media presión, usando una mezcla de 12 partes de cloruro de metileno y 1 parte de metanol. Producto amorfo.
- b) Hidrocioruro de 3N-(4-carboxi-2-bencimidazolilamino)-4-metilfenilo
 20 se obtuvo hirviendo una solución de 1,12 g de N-(2-amino-3-carboxifenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y 3,1 g de yoduro de metilo en 60 ml de etanol a reflujo. Se evaporó el disolvente, se añadió agua al residuo, se ajustó el pH a 5 usando HCl acuoso 2N y se filtró el precipitado. Sólido cristalino, punto de descomposición: 265-285°C.
- 25 **Ejemplo 34: Hidrocioruro de 2-cloro-3N-(4-carboxi-2-bencimidazolilamino)-4-metilfenilo**



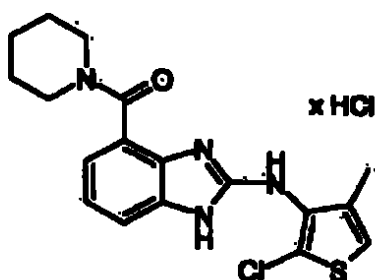
se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 32 a partir de 0,2 g de hidrocloreto de 3N-(4-carboxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno y 0,103 g de N-clorosuccinimida en 20-25 ml de ácido acético glacial y precipitación del
5 hidrocloreto correspondiente usando éter dietílico, saturado en HCl, en acetato de etilo y posterior cristalización en éter diisopropílico y acetato de etilo. Punto de descomposición 170°C.

10 Ejemplo 35: Hidrocloreto de 3N-[4-(1-piperidinocarbonil)-2-benzimidazolilamino]-4-metiltiofeno



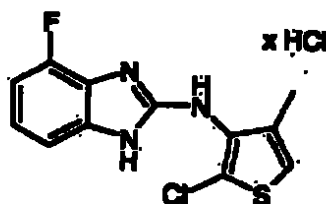
se añadieron 0,215 g de N,N'-carbonildimidazol a una mezcla de 0,330 g de hidrocloreto de 3N-(4-carboxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno, 30 ml de THF anhidro y 5 ml de dimetilacetamida anhidra. Se agitó la mezcla a temperatura ambien-
15 te durante, aproximadamente, 4 horas, cuando la evolución de dióxido de carbono había cesado, y se añadieron entonces 0,411 g de piperidina. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas y, después de dejarla estar toda la noche, se destiló el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con agua, se filtró el sólido y se disolvió en acetato de etilo, la fracción insoluble se eliminó por filtración y se desti-
20 ló el disolvente a presión reducida. Producto amorfo de aspecto espumoso.

Ejemplo 36: Hidrocloreto de 2-cloro-4-metil-3N-[4-(1-piperidinocarbonil)-2-benzimidazolilamino]tiofeno



Se agitó, a temperatura ambiente, una mezcla de 0,2 g de hidrocloreto de 3N-[4-(1-piperidinocarbonyl)-2-benzimidazolilamino]-4-metilthiopheno y 0,088 g de N-clorosuccinimida en, aproximadamente, 20 ml de ácido acético glacial durante 1½ horas y a 35°C durante, aproximadamente, 30 min, se destiló el disolvente y se alcalinizó el residuo, después de la adición de agua, usando NaOH 2N. Siguiendo extracción con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice a media presión, usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial. Se destiló el disolvente, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se aciduló la mezcla usando una solución de éter saturada en cloruro de hidrógeno. El residuo amorfo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo con un poco de acetona y un poco de etanol. Sólido amorfo, punto de descomposición desde 100°C.

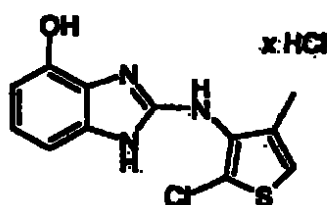
Ejemplo 37: Hidrocloreto de 2-cloro-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metilthiopheno



Se añadieron 0,132 g de N-clorosuccinimida a 0,234 g del hidrocloreto de 3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metilthiopheno en, aproximadamente, 20 ml de ácido acético glacial y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50-60°C durante otras 1½ horas. Se destiló el ácido acético a presión reducida, se añadió entonces agua al residuo y se ajustó el pH a, aproximadamente 10 -11 usando NaOH 2N, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, que se destiló después. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice en condiciones de presión media usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de áci-

do acético glacial. Después de concentrar, se disolvió el residuo en un poco de acetato de etilo y se precipitó el hidrocioruro por adición de éter dietílico saturado en cloruro de hidrógeno. Sólido cristalino de incoloro a amarillo claro. P.f.: 268-270°C.

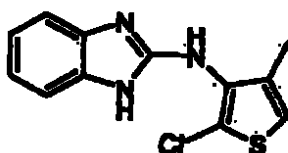
5 Ejemplo 38: Hidrocioruro de 2-cloro-3N-(4-hidrox-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno



Se añadió una suspensión de 0,13 g de hidrocioruro de 2-cloro-3N-(4-metoxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno en, aproximadamente, 20 ml de cloruro de metileno anhidro a una suspensión de 0,29 g de cloruro de aluminio anhidro activado en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, y se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se destiló el disolvente. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice en condiciones de presión media, usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial y el eluido se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se precipitó el hidrocioruro por adición de éter dietílico saturado en cloruro de hidrógeno. Sólido cristalino. P.f. 246-248°C.

20

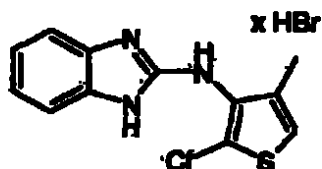
Ejemplo 39: 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno



Se obtuvo por adición de NaOH 2N a una solución de 3 g de hidrocioruro de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno en 200 ml de agua hasta que se alcanzó un pH de 10. Se filtraron los cristales y se lavaron varias veces con agua. Rendimiento: 2,52 g. Polvo cristalino incoloro. P.f. 182-185°C.

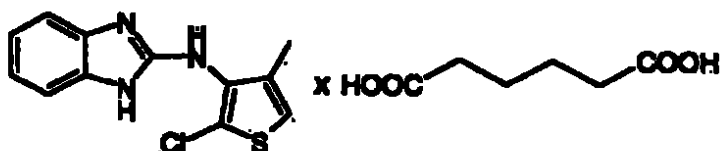
25

Ejemplo 40: Hidrobromuro de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno



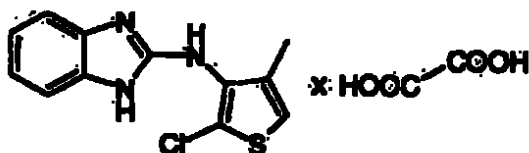
Se disolvieron 0,25 g de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno en 10 ml de etanol, se añadieron entonces 0,1 ml de HBr del 48% de concentración y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un ratito. Se destiló el disolvente y se cristalizó el residuo en acetato de etilo. Rendimiento: 0,29 g. Cristales incoloros, punto de descomposición: 252-254°C.

Ejemplo 41: Sal del ácido adipico de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno



Se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 40 a partir de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno usando un equivalente de ácido adipico. Cristales incoloros. P.f. 155-157°C.

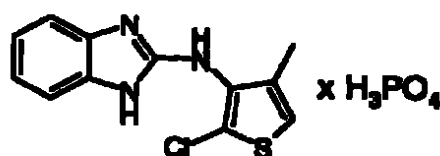
Ejemplo 42: Sal del ácido oxálico de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno



Se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 40 haciendo reaccionar 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno con un equivalente de ácido oxálico en acetato de etilo. Cristales incoloros. P.f.: 220-222°C.

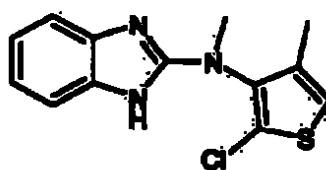
Ejemplo 43: Sal del ácido fosfórico de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4

metiltiofeno



Se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 40 a partir de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno usando un equivalente de ácido fosfórico. Cristales incoloros. Intervalo de descomposición: 113-175°C.

Ejemplo 44: (1H-benzimidazol-2-il)-(2-cloro-4-metiltiofen-3-il)metilamina

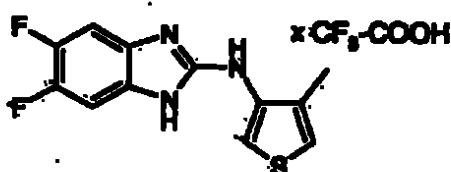


Se añadió carbonato de potasio seco (66 mg), pulverizado muy finamente, a una solución de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (125 mg, del ejemplo 39) y metanol seco (20 ml). Se añadió entonces, gota a gota, yoduro de metilo (74 mg), evitando la humedad, y agitación vigorosa, y se mantuvo a reflujo la mezcla durante tres días. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entonces entre acetato de etilo y agua, la fase de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio, se filtró el sulfato de magnesio y se evaporó el filtrado a sequedad. Se purificó entonces el producto por HPLC preparativo. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y, después de eliminar el acetonitrilo a presión reducida, se liofilizó. Para purificación adicional, el producto se cromatografió, por último, en gel de sílice usando acetato de etilo/heptano (1/4). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y después se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se recogió en HCl y se liofilizó. Esto dio 5 mg de un sólido.

LCMS-Rt (A): 2,04 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 278,05

Ejemplo 45: Sal del ácido trifluoroacético de (5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metiltiofen-3-il)amina

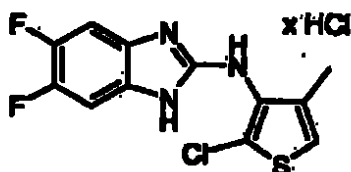


Se añadió, gota a gota, 3-Isotiocianato-4-metilfenol (1,08 g), disuelto en tetrahidrofurano absoluto (30 ml), a una solución de 1,2-diamino-4,5-difluorobenceno (1 g) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas y se dejó estar toda la noche. Se añadió yoduro de metilo (0,44 ml) y se agitó entonces durante 8 horas y se dejó estar toda la noche. Se eliminó después el tetrahidrofurano a presión reducida, se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, se separaron las fases y la fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se absorbió en gel de sílice y se cromatografió en gel de sílice usando la fase móvil *n*-heptano: acetato de etilo = 1:1. esto dio 229 mg del compuesto deseado como la base libre.

Una fracción impura de la cromatografía anterior se purificó por HPLC preparativo. Siguiendo liofilización, se aislaron 42,2 mg del compuesto deseado como la sal del ácido trifluoroacético.

LCMS-Rt (A): 1,98 min
MS (ES⁺, M+H⁺): 286,13

Ejemplo 46: Hidrocloruro de (2-cloro-4-metilfen-3-il)-(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina



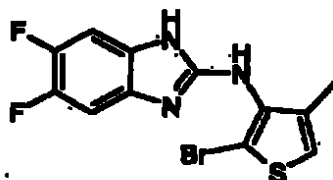
Se añadió, gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de N-clorosuccinimida (124,6 mg) en ácido acético glacial (5 ml) a una solución de (5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metilfen-3-il)amina (225 mg) en ácido acético glacial (5 ml). Se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se eliminó entonces el ácido acético glacial y el residuo se recogió en agua y se ajustó el pH a 10 usando solución acuosa de hidróxido de sodio 2M. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y las fracciones que contenían el producto se combinaron, liberadas del acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en agua, se aciduló con ácido clorhídrico del 10% de concentración y se liofilizó.

Esto dio 81 mg del producto deseado como un sólido.

LCMS-Rt (A): 2,15 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 300,11

5 Ejemplo 47: (2-bromo-4-metiltiofen-3-il)-(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina



Se añadió, gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de N-bromosuccinimida (8 mg) en ácido acético glacial (0,5 ml) a una solución de la sal del ácido trifluoroacético de (5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metiltiofen-3-il)amina (15 mg, ejemplo 45) en ácido acético glacial (0,5 ml) en un ReactiVial, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se eliminó entonces el ácido acético a presión reducida y se añadieron al residuo solución saturada de carbonato de potasio y acetato de etilo. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron usando sulfato de magnesio y se filtró el agente desecante. El residuo que permaneció después de la eliminación del disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liberaron del acetonitrilo, se añadió al residuo solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Después de la eliminación del acetato de etilo a presión reducida, se co-evaporó el residuo con tolueno y se secó entonces a alto vacío. Esto dio 8,1 mg del compuesto deseado.

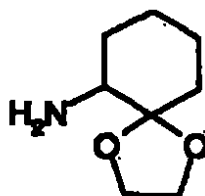
LCMS-Rt (D): 1,45 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 343,98

25

Ejemplo 48: Hidrocloruro de [(2-cloro-4-metiltiofen-3-il)-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-2-il)]amina

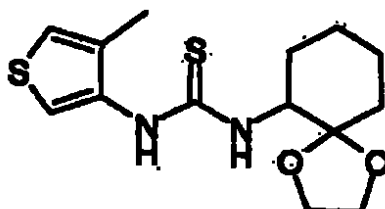
a) 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-ilamina



La amina requerida como precursora se preparó de acuerdo con el documento GB1131191.

Se hizo reaccionar 2-clorociclohexanona con ftalimida para dar 2-(2-oxociclohexil)isoindol-1,3-diona, que se catalizó con etilenglicol en presencia de ácido para-toluensulfónico, dando 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)isoindol-1,3-diona. El tratamiento con hidrato de hidrazina para eliminar el radical ftalimido dio el 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-amina deseado.

b) 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-3-(4-metilfen-3-yl)tiourea

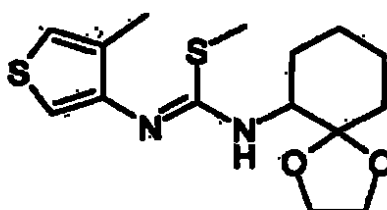


Se añadió, gota a gota, una solución de 3-isotiocianato-4-metilfenol (296,2 mg, véase ejemplo 1a) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) a una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-amina (300 mg) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se eliminó entonces el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía preparativa y las fracciones que contenían el producto se combinaron, se liberaron del acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO_4) y se filtraron. Esto dio 428 mg del producto deseado.

LCMS-Rt (A): 3,57 min

MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 313,19

c) 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-2-metil-3-(4-metilfen-3-yl)isotiourea

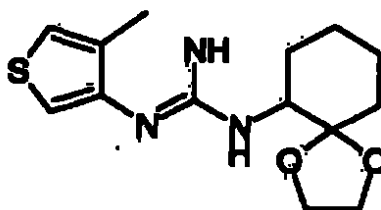


Se disolvió 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-3-(4-metilthien-3-yl)tiourea (393 mg) en tetrahidrofurano absoluto (8,5 ml), y se añadió una solución de yoduro de metilo (179 mg) en tetrahidrofurano absoluto (0,5 ml). La mezcla se agitó a 70°C en baño de arena durante 2 días. Se añadió entonces acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se lavó dos veces la mezcla con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente después de filtrar. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y se combinaron la fracciones que contenían el producto, se liberaron del acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Esto dio 59 mg del producto deseado que se usó directamente para la siguiente etapa.

LCMS-Rt (C): 1,05 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 327,4

d) N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-N'-(4-metilthien-3-yl)guanidina



15

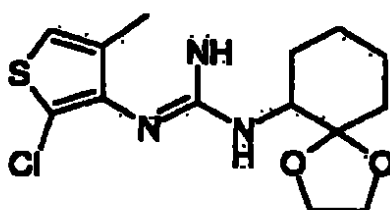
Se añadió, en un ReactiVial, una solución 7M de amoníaco en metanol (2 ml) a 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-2-metil-3-(4-metilthien-3-yl)isotiourea (58,8 mg), y se calentó la mezcla en un baño de arena a, aproximadamente, 100°C durante 16 horas. La eliminación del disolvente dio un residuo de 51 g de un producto oleoso que se hizo reaccionar más, directamente.

20

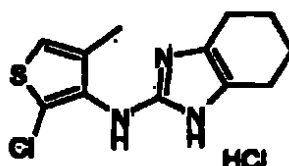
LCMS-Rt (C): 1,00 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 296,4

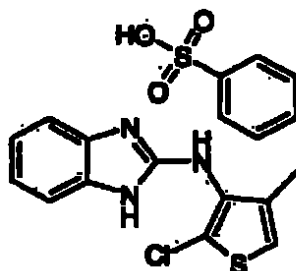
e) N-(2-cloro-4-metilthien-3-yl)-N'-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)guanidina



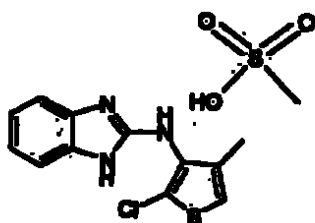
- Se disolvió N-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)-N'-(4-metilfen-3-il)guanidina (49 mg) en ácido acético glacial (3 ml) y se añadió, lentamente, una solución de N-clorosuccinimida (20,3 mg) en ácido acético glacial (5 ml). La mezcla se agitó durante varias horas y se dejó estar a temperatura ambiente durante un fin de semana, después de lo que se eliminó el ácido acético glacial a presión reducida, se recogió el residuo en agua y se ajustó el pH de la mezcla a 10 usando una solución de hidróxido de sodio 2N. Se extrajo tres veces la fase básica con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.
- El residuo se purificó por cromatografía preparativa y se combinaron las fases que contenían el producto, se liberaron de acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO_4) y se filtraron. La eliminación del disolvente a presión reducida dio 24 mg del producto deseado que se usó directamente para la siguiente etapa.
- LCMS-Rt (C): 1,09 min
MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 330,4
- f) ((2-cloro-4-metilfen-3-il)-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-2-il))amina



- Se disolvió N-(2-cloro-4-metilfen-3-il)-N'-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-il)guanidina (24 mg) en ácido clorhídrico 2N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió entonces ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y se agitó la mezcla durante otras dos horas. Se diluyó entonces la mezcla con un poco de agua y se liofilizó. Se añadió tolueno al residuo y después se destiló a presión reducida. Este paso se repitió dos veces, dando 22 mg del producto deseado como un sólido.
- LCMS-Rt (B): 0,95 min
MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 268,07

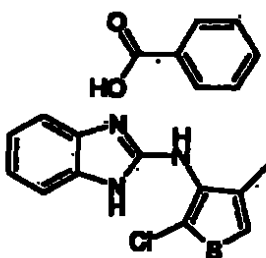
Ejemplo 49: Bencenosulfonato de 2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metilfenol

Se disolvió 2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metilfenol (250 mg) en THF (5 ml), y se añadió, con agitación, ácido bencenosulfónico (150 mg), disuelto en THF (5 ml). Después de tres horas, se dejó toda la noche la mezcla de reacción en la nevera. Se filtró, con succión, el precipitado y se secó a 75°C a alto vacío, dando el producto deseado. Cristales incoloros. P.f.: 235°C.

Ejemplo 50: Metanosulfonato de 2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metilfenol

10

Se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 49 a partir de 2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metilfenol usando un equivalente de ácido metanosulfónico. Cristales incoloros. P.f.: 227°C.

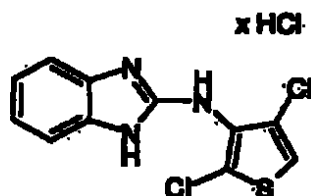
Ejemplo 51: Benzoato de 2-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)-4-metilfenol

Se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 49 a partir

15

de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metilfenol usando un equivalente de ácido benzoico. Para la precipitación, la mezcla de reacción se concentró a la mitad de su volumen inicial, y entonces se añadió éter (30 ml). Cristales incoloros, p.f.: 198°C.

5 Ejemplo 52: Hidrocloruro de 2,4-dicloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno



a) 3-acetilaminotiofen-2-carboxilato de metilo

Se añadieron, gota a gota, con calentamiento simultáneo en un baño de aceite, 567 ml de anhídrido acético a una mezcla de 942 g de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo y 1000 ml de tolueno, y se hirvió entonces la mezcla a reflujo durante 1½ horas y se enfrió posteriormente en un baño de hielo hasta, aproximadamente, 0°C. Se filtraron los cristales y se lavaron 2 veces con un poco de isopropanol y dos veces con éter diisopropílico. El 3-acetilaminotiofen-2-carboxilato de metilo pudo ser obtenido a partir del filtrado mediante adicional concentración y cristalización. P.f. 93-95°C.

15 b) 3-acetilamino-4,5-diclorotiofen-2-carboxilato de metilo

Se añadieron, gota a gota, con agitación magnética, a una temperatura de reacción de 20-30°C, 17,9 g de cloruro de sulfurilo SO₂Cl₂ a una solución de 19,9 g de 3-acetilaminotiofen-2-carboxilato de metilo en 100 ml de cloroformo. Se agitó entonces la mezcla a 40°C durante otras dos horas y se hirvió a reflujo durante otros 15 minutos. Se destiló el disolvente a presión reducida, se añadió entonces acetato de etilo al residuo y se filtraron los cristales, después de dejarlos estar. P.f. 136-138°C.

c) 3-acetilamino-4-clorotiofen-2-carboxilato de metilo

Se hidrogenó una mezcla de 25 g de 3-acetilamino-4,5-diclorotiofen-2-carboxilato de metilo, aproximadamente 10 g de trietilamina, 300 ml de metanol y 1 g de paladio sobre carbón, a temperatura ambiente y a presión atmosférica hasta que se detuvo el consumo de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se concentró la mezcla por destilación a presión reducida hasta que la cristalización comenzó, se añadió entonces agua y se filtró el sólido. Cristales incoloros a partir de isopropanol. P.f. 142-147°C.

d) 3-amino-4-clorotiofen-2-carboxilato de metilo

30 Se agitaron 7 g de 3-acetilamino-4-clorotiofen-2-carboxilato de metilo en una mezcla de 50 ml de metanol y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, a 60°C durante

4 horas, a reflujo durante 5 horas y a temperatura ambiente durante otros 3 días. Cualquier precipitado que se hubo formado se eliminó por filtración, y se eliminó, aproximadamente, $\frac{1}{3}$ del volumen del disolvente por destilación a presión reducida. Siguiendo adición de, aproximadamente, 100 ml de agua, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otros 15 minutos y se filtraron los cristales incoloros y se se-
5 caron en corriente de aire. P.f.: 62-64°C.

e) 3-amino-4-clorotiofeno

Se añadieron 18,02 g de 3-amino-4-clorotiofen-2-carboxilato de metilo a una solución de 11,1 g de KOH y 160 ml de agua y se hirvió entonces la mezcla a reflujo
10 durante 3 horas y, después de enfriar, se añadió, gota a gota a una solución, que estaba a 60°C, de 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y 30 ml de agua. Esto resultó en un vigoroso desprendimiento de CO₂. Después de agitación adicional a 60°C durante, aproximadamente, 40 minutos, la mezcla se dejó enfriar, se añadió una capa de 50-100 ml de metil tec-butil éter, se alcalinizó la mezcla usando solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio y la fase acuosa se extrajo en un embudo de decantación.
15 La fase acuosa se extrajo dos veces más con metil tec-butil éter, y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua en un embudo de decantación. La fase orgánica se secó, se destiló el disolvente y el residuo amorfo-oleoso se cromatografió en una columna de gel de sílice usando una mezcla de 1 parte de acetato de etilo y 1
20 parte de tolueno.

f) Isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo

Se añadieron 1,46 g de tiocarbonildimidazol a una solución de 1,1 g de 3-amino-4-clorotiofeno en 20 ml de THF anhidro, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se destiló el sólido a presión reducida, se disolvió el residuo en
25 acetato de etilo, se trató dos veces la fase orgánica con agua en un embudo de decantación y entonces se secó, y se destiló de nuevo el disolvente a presión reducida. Esto dio el isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo como un aceite oscuro que se hizo reaccionar más sin etapas adicionales de purificación.

g) N-(2-aminofenil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea

Se añadieron 0,86 g de 1,2-diaminobenceno (o-fenilendiamina) a una solución de 1,4 g de isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo en 40 ml de THF anhidro, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 20 horas y se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo, se destiló de nuevo el disolvente y se purificó el residuo usando cromatografía en
35 columna de gel de sílice a media presión, usando una mezcla 1:1 de acetato de etilo y

tolueno. Sólido marrón-amarillo.

h) 4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno

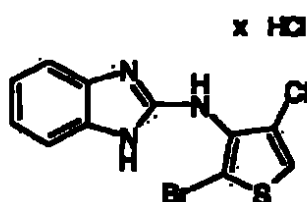
Se añadió una solución de 0,169 g de hidróxido de sodio en 5 ml de agua, seguido de una solución de 0,363 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 10 ml de THF, a una solución de 0,5 g de N-(2-aminofenil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea en 25 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se destiló entonces el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente por destilación, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice a media presión, usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial como eluyente.

Para la caracterización, se convirtió una pequeña porción del 4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno, en acetato de etilo, usando solución de cloruro de hidrógeno en éter, en el hidrocioruro de 4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno y se caracterizó. Cristales incoloros. P.f.: 258-260°C.

i) Hidrocioruro de 2,4-dicloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno

Se añadió una solución de 0,16 g de N-clorosuccinimida en 5 ml de ácido acético glacial a una solución de 0,3 g de 4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno en 10 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 4 horas, se destiló entonces el ácido acético a presión reducida y se trató el residuo con agua. Se alcalinizó la mezcla usando una solución acuosa de hidróxido de sodio y después se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, la fase orgánica se secó y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó en condiciones de media presión por cromatografía en columna usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial como eluyente y entonces se precipitó con acetato de etilo por adición de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Producto cristalino incoloro. P.f. 264-268°C.

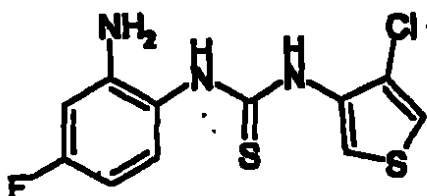
Ejemplo 53: Hidrocioruro de 2-bromo-4-cloro-3N-(2-bencimidazolilamino)tiofeno



Se añadió, gota a gota, una solución de 0,358 g de N-bromosuccinimida en 6 ml de ácido acético glacial a una solución de 0,5 g de 4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno en 15 ml de ácido acético glacial, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 minutos. Se destiló el disolvente y se trató el residuo con agua y se alcalinizó usando una solución acuosa de hidróxido de sodio. Siguiendo extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando condiciones de media presión y una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial como eluyente. Siguiendo eliminación del disolvente por destilación, el residuo se recogió en acetato de etilo y se precipitó el hidrocloreuro de 2-bromo-4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno por adición de una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en éter dietílico. Producto cristalino incoloro. P.f.: 264-266°C.

15

Ejemplo 54: Hidrocloreuro de (2,4-diclorotiófeno-3-il)(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina
a) 1-(2-amino-4-fluorofenil)-3-(4-clorotiófeno-3-il)tiourea



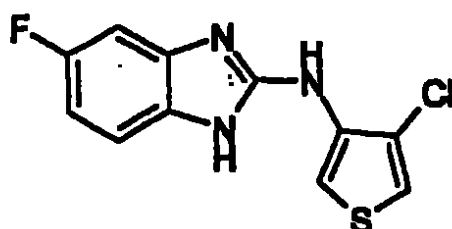
Se disolvió 4-fluoro-1,2-fenilendiamina (900 mg) en THF (25 ml) y se añadió, gota a gota con agitación, isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo (Ejemplo 52c) disuelto en THF (15 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después se dejó reposar durante una noche. Se concentró entonces la mezcla de reacción y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se liberaron del acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. La eliminación del disolvente dio 625 mg del producto deseado.

LCMS-Rt (F): 1,28 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 302,0

b) (4-clorotiofen-3-il)(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina

5



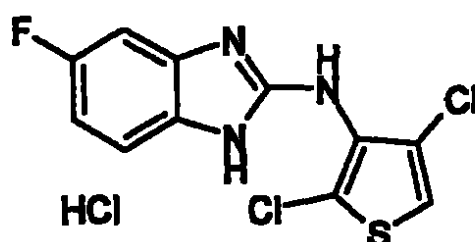
Se disolvió 1-(2-amino-4-fluorofenil)-3-(4-clorotiofen-3-il)tiourea (625 mg) en THF y se añadió una disolución de NaOH (0,207 g) en agua (9 ml). Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de p-toluido (0,395 g) en THF (10 ml) durante un período de 5 min. Después que la adición hubo terminado, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Para elaborar se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se separaron las fases en un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases en acetato de etilo combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se clarificaron con carbón, se filtraron y se concentraron. Esto dio 135 mg del producto deseado.

15

LCMS-Rt (F): 0,90 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 268,0

c) Hidrocloruro de (2,4-diclorotiofen-3-il)(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina



20

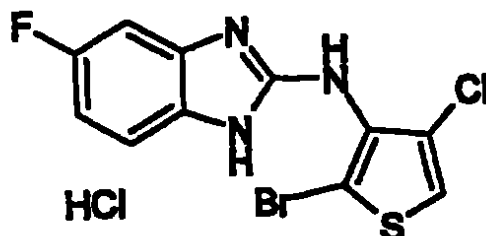
Se disolvió (4-clorotiofen-3-il)(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina (85 mg) en ácido acético glacial (4 ml) y se añadió, lentamente a temperatura ambiente, con agitación vigorosa, N-clorosuccinimida (42 mg) disuelta en ácido acético glacial (4 ml). Después que la adición hubo terminado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después a 50°C durante 5 h. Después de la adición de más N-

clorosuccinimida (4 mg), se continuó agitando a 50°C durante una hora. Se añadió entonces tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción y se eliminó el ácido acético glacial por destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se eluyó usando una disolución saturada de carbonato de potasio. La fase en acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y se combinaron las fracciones que contenían producto, se liberaron del acetonitrilo, se alcalinizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Después de la eliminación del disolvente se añadieron agua y ácido clorhídrico 2N al residuo, que se secó después por liofilización. Esto dio 17 mg del producto deseado.

LCMS-Rt (E): 2,65 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 301,93

Ejemplo 55: Hidrocloruro de (2-bromo-4-clorotiofen-3-il)(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina



Se disolvió (4-clorotiofen-3-il)(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina (50 mg, Ejemplo 54b) en ácido acético glacial (4 ml) y se añadió, lentamente a temperatura ambiente con agitación vigorosa, N-bromosuccinimida (33 mg) disuelta en ácido acético glacial (4 ml). Después que la adición hubo terminado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se añadió entonces tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción y se eliminó el ácido acético glacial por destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de carbonato de potasio. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y se combinaron las fracciones que contenían producto, se liberaron del acetonitrilo, se alcalizaron y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Después de la eliminación del disolvente se añadieron agua y ácido clorhídrico 2N al residuo, que después se liofilizó. Esto dio 27 mg del producto deseado.

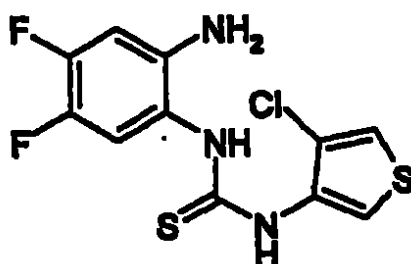
LCMS-Rt (E): 2,29 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 347,87

Ejemplo 58: Hidrocloruro de (2,4-diclorotiofen-3-il)(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina

a) 1-(2-amino-4,5-difluorofenil)-3-(4-clorotiofen-3-il)tiourea

5



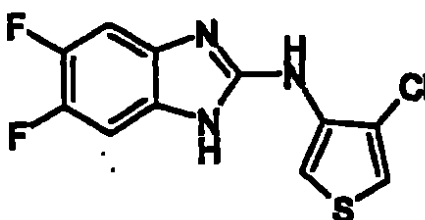
Se cargó inicialmente 1,2-diamino-4,5-difluorobenceno (1,02 g) en THF absoluto (15 ml) y se añadió, gota a gota, isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo (1,25 g, Ejemplo 52c) disuelto en THF absoluto (15 ml). Tratamiento adicional de forma análoga al Ejemplo 54a) dio 773 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt (F): 1,32 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 320,0

b) (4-clorotiofen-3-il)(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina

15



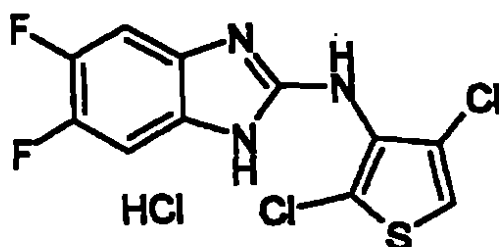
Se cargó inicialmente 1-(2-amino-4,5-difluorofenil)-3-(4-clorotiofen-3-il)tiourea (773 mg) en THF (20 ml) y se añadieron una disolución de NaOH (240 mg) en agua (9 ml) seguida de una disolución de cloruro de tosilo (528 mg) en THF (10 ml). Tratamiento adicional de forma análoga al Ejemplo 54b) dio 275 mg del compuesto deseado.

LCMS-Rt (F): 0,95 min

MS (ES⁺, M+H⁺): 286

c) Hidrocloruro de (2,4-diclorotiofen-3-il)(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina

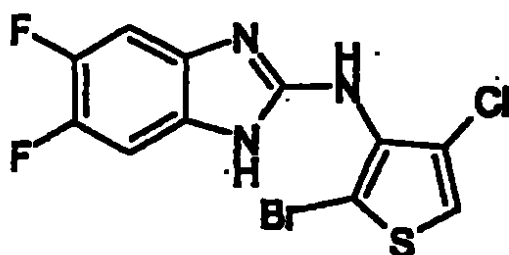
20



Se cargó inicialmente (4-clorotiofen-3-il)(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina (125 mg) en ácido acético (8 ml) y se añadió, gota a gota, una disolución de Cl-succinimida (59 mg) en ácido acético (2 ml). Tratamiento adicional de forma análoga al Ejemplo 54c) dio 58 mg del producto deseado.

- 5 LCMS-Rt (E): 2,97 min
MS (ES⁺, M+H⁺): 319,88

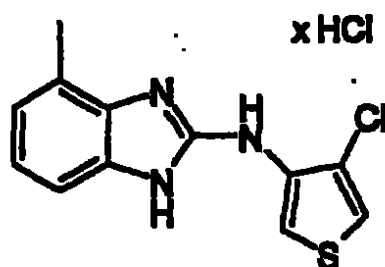
Ejemplo 57: Hidrocloruro de (2-bromo-4-clorotiofen-3-il)(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina



- 10 Se disolvió (4-clorotiofen-3-il)(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina (125 mg, Ejemplo 55b) en ácido acético glacial (8 ml) y se añadió, lentamente a temperatura ambiente y con agitación vigorosa, N-bromosuccinimida (78 mg) disuelta en ácido acético glacial (2 ml). Tratamiento adicional de forma análoga al Ejemplo 55c) dio 77 mg del producto deseado.

- 15 LCMS-Rt (E): 2,39 min
MS (ES⁺, M+H⁺): 365,86

Ejemplo 58: Hidrocloruro de 4-cloro-3N-(4-metil-2-benzimidazolilamino)tiofeno



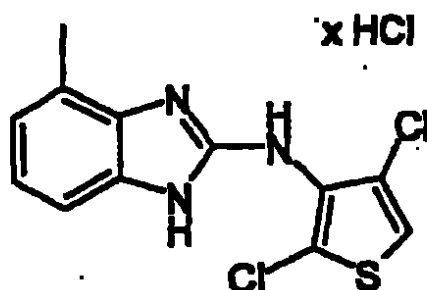
a) N-(2-amino-3-metilfenil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea

se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52g) a partir de isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo y 1,2-diamino-3-metilbenceno, usando cromatografía en columna de gel de sílice a presión media con una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 1 parte de acetato de etilo. Sólido amarillo parduzco, p.f. 193-196°C.

b) e) 4-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiófeno

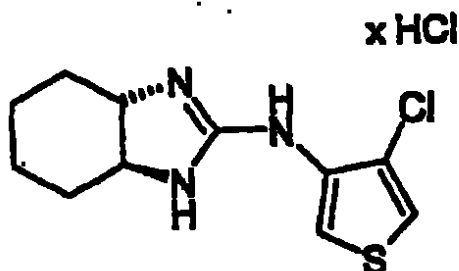
se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52h) a partir de N-(2-amino-3-metilfenil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea usando cromatografía en columna de gel de sílice a presión media con una mezcla de 10 partes de diclorometano y 1 parte de metanol, como un producto amorfo similar a una espuma. Preparación del hidrocloruro de 4-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiófeno en acetato de etilo usando éter dietílico saturado en cloruro de hidrógeno gaseoso. Producto cristalino, p.f. 325-327°C.

Ejemplo 59: Hidrocloruro de 2,4-dicloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiófeno



se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52i) a partir 4-cloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiófeno y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial, con elaboración análoga. Producto cristalino, p.f. 296-298°C.

Ejemplo 60: Hidrocloruro de trans-(3aS,7aS)-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina



a) **trans-S,S-3N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea**

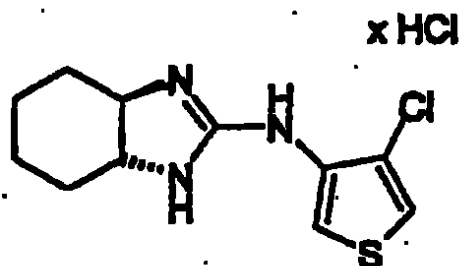
se obtiene de forma análoga a la reacción dada en el Ejemplo 1, b) a partir de isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo y trans-S,S,-1,2-diaminociclohexano por separación cromatográfica en columna de gel de sílice usando una mezcla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de diclorometano, 5 partes de n-heptano, 5 partes de metanol y 1 parte de amoniaco (35-37%), como un producto amorfo oscuro que se procesó más sin elaboración adicional.

10 b) **trans-(3aS,7aS)-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina**

se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52h) a partir de trans-S,S-3N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea, cloruro de p-toluensulfonilo y la posterior aplicación de cromatografía en columna de gel de sílice a presión media usando una mezcla de 10 partes de diclorometano y 1 parte de metanol, como un producto amorfo similar a una espuma. Preparación del hidrocloreto de trans-(S,S)-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina en acetato de etilo y un poco de etanol usando éter dietílico saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. Producto cristalino, p.f. 198-200°C.

20

Ejemplo 61: Hidrocloreto de trans-(3aR,7aR)-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina



a) **trans-(1R,2R)-3N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea**

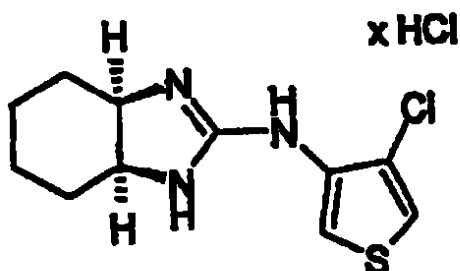
25 se obtiene de forma análoga a la reacción dada en el Ejemplo 1, b) a partir de isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo y trans-(1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano por la separación cromatográfica posterior en columna de gel de sílice usando una mezcla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de n-heptano, 5 partes de diclorometano, 5 partes de metanol y 1 parte de amoniaco (35-37%), como un producto amorfo oscuro que se

procesó ulteriormente sin elaboración adicional.

b) **trans-(3aR,7aR)-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina**

- 5 se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52h) a partir de **trans-R,R-3N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea**, cloruro de p-toluen-sulfonilo y la posterior aplicación de cromatografía en columna de gel de sílice a presión media usando una mezcla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de n-heptano, 5 partes de diclorometano, 5 partes de metanol y 1 parte de amoniaco (35-37%), como un producto amorfo oleoso. Preparación del hidrocioruro de **trans-R,R-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina** en acetato de etilo y un poco de etanol usando éter dietílico saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. Producto cristalino, p.f. 240-244°C.

- 15 **Ejemplo 62: Hidrocioruro de cis-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina**



a) **cis-3N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea**

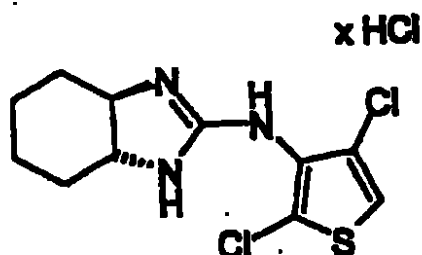
- se obtiene de forma análoga a la reacción dada en el Ejemplo 1, b) a partir de isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo y **cis-1,2-diaminociclohexano** por la separación cromatográfica posterior en columna de gel de sílice usando una mezcla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de n-heptano, 5 partes de diclorometano, 5 partes de metanol y 1 parte de amoniaco (35-37%), como un producto amorfo oscuro que se procesó ulteriormente sin elaboración adicional.

25 b) **cis-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina**

se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52h) a partir de **3N-(cis-2-aminociclohexil)-N'-(4-cloro-3-tienil)tiourea**, cloruro de p-toluen-sulfonilo y la posterior aplicación de cromatografía en columna de gel de sílice a presión media usando una mezcla de 10 partes de acetato de etilo, 5 partes de n-heptano, 5 partes de diclo-

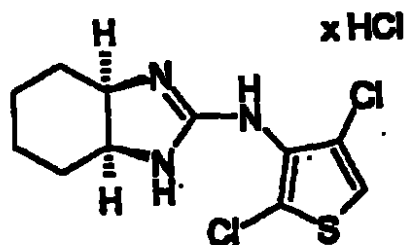
rometano, 5 partes de metanol y 1 parte de amoniaco (35-37%), como un producto pardo oleoso. Preparación del hidrocioruro de 4-cloro-3N-(cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina en acetato de etilo y un poco de etanol usando éter dietílico saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. Producto cristalino, p.f. 228-231°C.

Ejemplo 63: Hidrocioruro de trans-R,R-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina



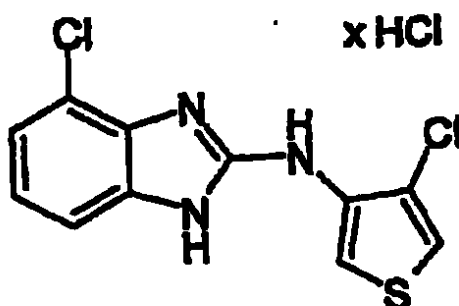
se obtiene de forma análoga a la reacción dada en el Ejemplo 52i), haciendo reaccionar trans-R,R-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina con N-clorosuccinimida y elaboración análoga. Producto cristalino. Formación de espuma con sublimación que comienza a 165°C.

Ejemplo 64: Hidrocioruro de cis-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina



se obtiene de forma análoga al procedimiento dado en el Ejemplo 52i), haciendo reaccionar cis-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina con N-clorosuccinimida y elaboración análoga. Producto cristalino. P.f. 270-274°C.

Ejemplo 65: Hidrocioruro de 4-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tioleno



a) 1-N-(2-amino-3-clorofenil)-3-N-(4-cloro-3-tienil)tiourea

se obtiene a partir de 3-cloro-1,2-diaminobenceno e isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1b) y cristalización en éter
 5 diisopropílico, como un sólido que tiene dos puntos de fusión: p.f. 1: 152-155°C con
 recristalización; p.f. 2: >310°C.

b) 4-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tiófeno

se obtiene de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 52h), haciendo
 10 reaccionar 1-N-(2-amino-3-clorofenil)-3-N-(4-cloro-3-tienil)tiourea con cloruro de p-
 toluensulfonilo y cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de 3
 partes de tolueno y 1 parte de acetato de etilo como fase móvil y posterior eliminación
 del disolvente por destilación a presión reducida, como un producto similar a una es-
 puma, amorfo que se convirtió además en el hidrocioruro.

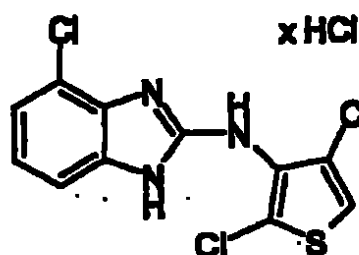
15

c) Hidrocioruro de 4-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tiófeno

se obtiene tratando una disolución de 4-cloro-3N-(4-cloro-2-bencimida-
 zolilamino)tiófeno en acetato de etilo con una disolución de éter dietílico saturado con
 cloruro de hidrógeno gaseoso, como un precipitado cristalino. P.f. 276-280°C

20

Ejemplo 68: Hidrocioruro de 2,4-dicloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tiófeno



se obtiene de forma análoga a la reacción dada en el Ejemplo 52i) a partir de 4-cloro-3N-(4-metil-2-benzimidazolilamino)tiofeno y N-clorosuccinimida en ácido acético glacial, con elaboración análoga. Producto cristalino, p.f. 294-297°C.

5 De forma análoga a los compuestos listados en los ejemplos de trabajo, es posible preparar los siguientes derivados de tiofeno:

hidrocloruro de 2-bromo-4-cloro-3N-(4-metil-2-benzimidazolilamino)tiofeno, p.f. 284-286°C,

10 hidrocloruro de 2-bromo-4-cloro-3N-(4-cloro-2-benzimidazolilamino)tiofeno, p.f. 304-306°C,

hidrocloruro de trans-R,R-2-bromo-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina, punto de descomposición: 215°C,

hidrocloruro de trans-(3aS,7aS)-2-bromo-4-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina, 243-245°C,

15 hidrocloruro de 2,4-dibromo-3N-(2-benzimidazolil)-3-tienilamina,

hidrocloruro de 2,4-dimetil-3N-(2-benzimidazolil)-3-tienilamina,

hidrocloruro de 2,4-dimetil-3N-(4-metil-2-benzimidazolil)-3-tienilamina,

hidrocloruro de 2,4-dimetil-3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-3-tienilamina,

hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-butoxi-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

20 hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-trifluorometil-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,

hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-metilsulfonil-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina.

Datos farmacológicos:

25 Descripción de la prueba:

En esta prueba se determinó la recuperación del pH intracelular (pHi) después de una acidulación, que comienza cuando el NHE es capaz de funcionar, incluso en condiciones libres de bicarbonato. Con esta intención, se determinó el pHi usando un colorante BCECF fluorescente sensible al pH (Calbiochem, se empleó el precursor BCECF-AM). Las células se cargaron inicialmente con BCECF. La fluorescencia del BCECF se determinó en un "espectrómetro de relación de fluorescencia" (Proton Technology International, South Brunswick, N. J., USA) con longitudes de onda de excitación de 505 y 440 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm, y se convirtió en el pHi usando curvas de calibración. Las células se incubaron en un tampón de

NH₄Cl (pH de 7,4) (tampón de NH₄Cl: NaCl 115 mM, NH₄Cl 20 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgSO₄ 1 mM, Hepes 20 mM, glucosa 5 mM, 1 mg/ml de BSA; se estableció un pH de 7,4 con NaOH 1M) incluso durante la carga de BCECF. La acidulación intracelular se indujo por adición de 975 µl de un tampón libre de NH₄Cl (véase a continuación) a alícuotas de 25 µl de las células incubadas en el tampón de NH₄Cl. La posterior velocidad de recuperación del pH se grabó, en el caso del NHE1 durante dos minutos, en el caso del NHE2 durante cinco minutos y en el caso del NHE3 durante tres minutos. Para calcular el poder inhibidor de las sustancias probadas, se investigó inicialmente las células en tampones en los que tuvo lugar una completa, o absolutamente ninguna, recuperación del pH. Para una recuperación completa del pH (100%), se incubaron las células en un tampón que contenía Na⁺ (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, Na₂HPO₄ 0,97 mM, NaH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, se estableció un pH de 7,0 con NaOH 1M). Para determinar el valor 0%, se incubaron las células en un tampón libre de Na⁺ (cloruro de chloride 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, se estableció un pH de 7,0 con KOH 1 M). Las sustancias a ser probadas se prepararon en el tampón que contenía Na⁺. La recuperación del pH intracelular a cada concentración probada de una sustancia se expresó como un porcentaje de la recuperación máxima. Usando el programa Sigma-Plot, el valor IC₅₀ de la sustancia en cuestión se calculó para los subtipos individuales de NHE usando los porcentajes para la recuperación del pH.

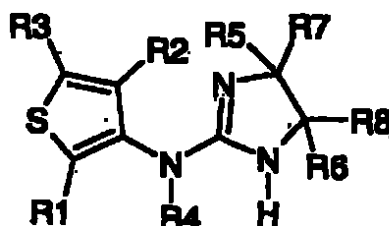
Resultados:

Ejemplo	IC ₅₀ [µM]
16 hidrocloruro de trans-R,R-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina	0,27 (rNHE3)
12 hidrocloruro de 2-cloro-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina	0,12 (rNHE3)
54 hidrocloruro de 2-bromo-4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno	0,22 (hNHE3)
53 hidrocloruro de 2,4-dicloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno	0,14 (hNHE3)

58 hidrocloruro de 2,4-dicloro-3N-(4-metil-2-bencimidazolilamino)tiófeno	0,22 (hNHE3)
60 hidrocloruro de trans-R,R-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-3-tienilamina	0,19 (hNHE3)
63 hidrocloruro de 2,4-dicloro-3N-(4-cloro-2-bencimidazolilamino)tiófeno	0,54 (hNHE3)
38 hidrocloruro de 2-cloro-3N-(4-hidroxil-2-bencimidazolilamino)-4-metiltiófeno	0,84 (hNHE3)
18 hidrocloruro de 2-bromo-3N-(2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina	0,12 (hNHE3)
19 hidrocloruro de trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina	0,56 (hNHE3)
2 hidrocloruro de 2-cloro-3N-(5-fluoro-2-bencimidazolil)-4-metil-3-tienilamina	0,62 (hNHE3)
44 (1H-bencimidazol-2-il)-(2-cloro-4-metiltiófen-3-il)-metilamina	1,59 (hNHE3)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

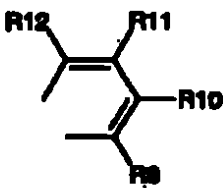
en la que:

- 5 R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etínilo o alquilalquinilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono;
- n es cero o 1;
- 10 X es oxígeno, NH, N-CH₃, S(O)_k;
- k es cero, 1 ó 2;
- q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- Z es hidrógeno o C_mF_{2m+1};
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 R3 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;
- k es cero, 1 ó 2;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etínilo o alquilalquinilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, -C_rH_{2r}-Y;
- 20 r es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- Y es hidrógeno o trifluorometilo;
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- R7 y R8 son, independientemente uno de otro, alquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquenilo (C₄-C₆)
- 25 o
- R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquieno que comprende de 3 a 8 átomos de

carbono;
en la que ninguno, alguno o todos sus átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

o

5 R7 y R8 son, juntos, un radical



en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;
R10 y R11 son, Independientemente uno de otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂, o -CF₃;

10 R9 y R12 son hidrógeno o F;

o

uno de los sustituyentes R9 y R12

es hidrógeno;
y el otro es F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etnilo, alquilalquinilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono o -(X)_n - C_qH_{2q}-Z;

15

R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

20

o

R13 y R14 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros;

25

n es cero o 1;
X es oxígeno, NH, N-CH₃, S(O)_k;
k es cero, 1 ó 2;
q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
y
Z es hidrógeno o C_mF_{2m+1};

30

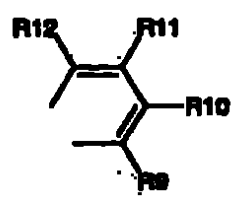
70

m es cero, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- 5
- R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂; pero en el que, como máximo, uno de los sustituyentes R1 y R2 es hidrógeno;
- R3 es hidrógeno, F o Cl;
- R4 es hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o ciclopropilo;
- 10
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- R7 y R8 son, juntos, una cadena de alqueno que comprende de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono;
- o
- 15
- R7 y R8 son, juntos, un radical



en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;

- 20
- R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, OH, flúor o cloro;
- R9 y R12 son hidrógeno;
- o
- uno de los sustituyentes R9 y R12 es hidrógeno;
- 25
- y el otro es F, Cl, Br, CN, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄ o -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;
- R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o metilo;
- n es cero o 1;
- X es oxígeno, NH, N-CH₃ o S(O)_k;
- 30
- k es cero, 1 ó 2;

71

q es cero, 1, 2, 3 ó 4;

Z es hidrógeno o CF₃;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.

5 3. Un compuesto según la reivindicación 1 y/o 2, en el que:

R1 y R2 son, independientemente uno de otro, F, Cl, Br, CH₃ o CF₃;

R3 es hidrógeno;

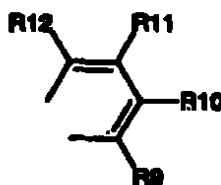
R4 es hidrógeno, metilo, etilo;

R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;

10 R7 y R8 son, juntos, una cadena de alqueno que comprende 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono;

o

R7 y R8 son, juntos, un radical



15 en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;

R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, OH o flúor;

R9 y R12 son hidrógeno;

o

20 uno de los sustituyentes R9 y R12

es hidrógeno;

y el otro es F, Cl, Br o $-(X)_n - C_qH_{2q}Z$;

n es cero o 1;

X es oxígeno, NH, N-CH₃ o S(O)_k;

25 k es cero, 1 ó 2;

q es cero o 1;

Z es hidrógeno o CF₃;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.

30 4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionado del grupo que consta de:

- trans-R,R-2-cloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
trans-R,R-2-bromo-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
- 5 2-cloro-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
2-bromo-3N-(2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
2-cloro-3N-(4-metil-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
2-cloro-3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina,
2-cloro-3N-(4-cloro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
- 10 2-bromo-3N-(4-cloro-2-benzimidazolil-amino)-4-metiltiofeno,
2-bromo-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
2-cloro-3N-(4-fluoro-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
2-cloro-3N-(4-hidroxi-2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
(1H-benzimidazol-2-il)-(2-cloro-4-metiltiofen-3-il)-metilamina,
- 15 (2-bromo-4-metiltiofen-3-il)-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)amina,
2-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
2,4-dicloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiofeno,
2-bromo-4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)-4-metiltiofeno,
2,4-dicloro-3N-(4-metil-2-benzimidazolilamino)tiofeno,
- 20 trans-R,R-2,4-dicloro-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-3-tienilamina y
2,4-dicloro-3N-(4-cloro-2-benzimidazolilamino)tiofeno
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 5. Un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como un medicamento.

30 6. El uso de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios asociados con el sueño, como la apnea del sueño, o de ronquidos, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades renales agudas y crónicas, en particular la insuficiencia renal aguda o la insuficiencia renal crónica, o de trastornos de la función intestinal, para el tratamiento o profilaxis de la presión sanguínea alta, en particular la hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, en particular

35

trastornos que son el resultado de sobreexcitabilidad del SNC, como epilepsia o espasmos inducidos de origen central, y de trastornos del sistema nervioso central, en particular estados de ansiedad, depresiones y psicosis, para el tratamiento o profilaxis de daños graves y crónicos y trastornos de órganos o tejidos causados por sucesos isquémicos o por sucesos de infusión y secuelas indirectas de los mismos, de arritmias, de aterosclerosis, de hipercolesterolemia, de enfermedades en las que la proliferación celular es una causa primaria o secundaria, de cáncer, de hipertrofia de próstata o hiperplasia de próstata, de trastornos fibróticos de órganos internos, de insuficiencia cardíaca o de insuficiencia cardíaca congestiva, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infección por ectoparásitos, de trastornos que son el resultado de disfunción endotelial, de claudicación intermitente, de trastornos debidos a protozoos, en particular malaria, para el tratamiento de estados de choque, diabetes y daños diabéticos tardíos, de trastornos inflamatorios graves o crónicos o para preparar un medicamento para la conservación y almacenamiento de transplantes para intervenciones quirúrgicas, para preparar un medicamento para uso en operaciones quirúrgicas y transplantes de órganos, para preparar un medicamento para prevenir cambios en los tejidos relacionados con la edad, para mantener la salud y prolongar la vida, para reducir efectos citotóxicos o para uso como medios diagnósticos.

7. El uso de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con otros fármacos o compuestos activos para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios asociados con el sueño, como la apnea del sueño, o de ronquidos, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades renales agudas y crónicas, en particular la insuficiencia renal aguda o la insuficiencia renal crónica, o de trastornos de la función intestinal, para el tratamiento o profilaxis de la presión sanguínea alta, en particular la hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, en particular trastornos que son el resultado de sobreexcitabilidad del SNC, como epilepsia o espasmos inducidos de origen central, y de trastornos del sistema nervioso central, en particular estados de ansiedad, depresiones y psicosis, para el tratamiento o profilaxis de daños graves y crónicos y trastornos de órganos o tejidos causados por sucesos isquémicos o por sucesos de infusión y consecuencias indirectas de los mismos, de arritmias, de aterosclerosis, de hipercolesterolemia, de enfermedades en las que la proliferación celular es una causa primaria o secundaria, de cáncer, de hipertrofia de próstata o hiperplasia

de próstata, de trastornos fibróticos de órganos internos, de insuficiencia cardíaca o de insuficiencia cardíaca congestiva, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infección por ectoparásitos, de trastornos que son el resultado de disfunción endotelial, de claudicación intermitente, de trastornos debidos a protozoos, en particular malaria, para el tratamiento de estados de choque, diabetes y daños diabéticos, de trastornos inflamatorios graves o crónicos o para preparar un medicamento para la conservación y almacenamiento de transplantes para intervenciones quirúrgicas, para preparar un medicamento para uso en operaciones quirúrgicas y transplantes de órganos, para preparar un medicamento para prevenir cambios en los tejidos relacionados con la edad, para mantener la salud y prolongar la vida o para reducir efectos citotóxicos.

8. El uso de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, a solas o en combinación con otros fármacos o compuestos activos para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios asociados con el sueño, como la apnea del sueño.

9. El uso de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, a solas o en combinación con otros fármacos o compuestos activos para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de los ronquidos.

10. El uso de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, a solas o en combinación con otros fármacos o compuestos activos para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades renales agudas y crónicas, en particular la insuficiencia renal aguda o la insuficiencia renal crónica.

11. El uso de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, a solas o en combinación con otros fármacos o compuestos activos para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos de la función intestinal.

12. Un medicamento para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéutica-

mente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, junto con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables.

- 5 13. Un medicamento para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, junto con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros compuestos o fármacos farmacológicamente activos.

Resumen

Tiofenos sustituidos, método para su producción, su uso como un medicamento o reactivo de diagnóstico y un medicamento que los comprende

- 5** La invención se refiere a derivados de tiofeno sustituidos de fórmula (I), en la que R1 a R8 tienen los significados como los señalados en la reivindicaciones. Medicamentos que comprenden compuestos de este tipo son útiles para prevenir o tratar diversas enfermedades. De este modo, estos compuestos se pueden usar, entre otros, para el tratamiento de trastornos respiratorios y ronquidos, para mejorar las vías respiratorias, para el tratamiento de enfermedades graves y crónicas, enfermedades inducidas por sucesos isquémicos y/o de reperfusión y por sucesos proliferativos o fibróticos, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central y del metabolismo de los lípidos, y diabetes, coagulación sanguínea e infección por parásitos.
- 10**

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 / 05465
Internationales Aktenzeichen

26 MAY 2003
Internationales Anmeldedatum

(26.05.03)

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS
DEMANDE INTERNATIONALE PCT
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) DEAV2002/0031

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

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

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefaxnr.:
(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:.

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☒ Alle Bestimmungsstaaten

☒ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

44
Re/E

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.)

LANG, Hans-Jochen
Rüdesheimer Straße 7
65719 Hofheim
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE⁴⁴

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE⁴⁴

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

44
Re/E

☒ 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

Telefaxnr.:

(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:.

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

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

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> HEINELT, Uwe Mosbacher Straße 54 65187 Wiesbaden Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE⁴⁴	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE⁴⁴
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> HOFMEISTER, Armin Pfugasse 16 55276 Oppenheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE⁴⁴	Staatsangehörigkeit (Staat): DE⁴⁴
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> WIRTH, Klaus Robert-Schumann-Ring 104 65830 Kriftel Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE⁴⁴	Staatsangehörigkeit (Staat): DE⁴⁴
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> GEKLE, Michael Schießhausstr. 11 97072 Würzburg Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE⁴⁴	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE⁴⁴
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

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

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

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

BLEICH, Markus
Eufinger Straße 73
65597 Hünfelden-Dauborn
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE⁴⁴

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE⁴⁴

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

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

Regionales Patent

- ☐ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☐ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, 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, BG Bulgarien, 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, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

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

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☐ GM Gambia | ☐ NZ Neuseeland |
| ☐ AG Antigua und Barbuda | ☐ HR Kroatien | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albanien | ☐ HU Ungarn | ☐ PH Philippinen |
| ☐ AM Armenien | ☐ ID Indonesien | ☐ PL Polen |
| ☐ AT Österreich | ☐ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australien | ☐ IN Indien | ☐ RO Rumänien |
| ☐ AZ Aserbaidschan | ☐ IS Island | ☐ RU Russische Föderation |
| ☐ BA Bosnien-Herzegowina | ☐ JP Japan | |
| ☐ BB Barbados | ☐ KE Kenia | ☐ SC Seychellen |
| ☐ BG Bulgarien | ☐ KG Kirgisistan | ☐ 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 & 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 Letland | |
| ☐ 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 | |
| ☐ EE Estland | ☐ MN Mongolei | ☐ UZ Usbekistan |
| ☐ ES Spanien | ☐ MW Malawi | ☐ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☐ FI Finnland | ☐ MX Mexiko | ☐ VN Vietnam |
| ☐ GB Vereinigtes Königreich | ☐ MZ Mosambik | ☐ YU Jugoslawien |
| ☐ GD Grenada | ☐ NO Norwegen | ☐ ZA Südafrika |
| ☐ GE Georgien | | ☐ ZM Sambia |
| ☐ GH Ghana | | ☐ ZW Simbabwe |

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

- | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ☐ Nicaragua | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 4 June 2002 (04.06.2002)	10224892.3	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

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

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat (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 Neuheitsschuldlichkeit | : |

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	:
Tellanzahl:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeichennummer(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 computer-lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer 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 computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	10. ☐ Tabellen in computerisierbarer 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)(i) oder (c)(i) 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 computerisierbarer 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 (eintragen aufzuführen):	:
(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(i) 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 unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. Wein

I.V. Dr. Kujath

Vom Anmeldeamt auszufüllen		2. Zeichnungen ☐ eingegangen: KEINE ☐ nicht eingegangen:
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	26 MAY 2003 (26.05.03)	
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	

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

PATENT COOPERATION TREATY

139

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) 22 August 2003 (22.08.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0031	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/05465	International filing date (day/month/year) 26 May 2003 (26.05.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 June 2002 (04.06.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

- 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).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- 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.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 June 2002 (04.06.02)	102 24 892.3	DE	10 July 2003 (10.07.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--

940

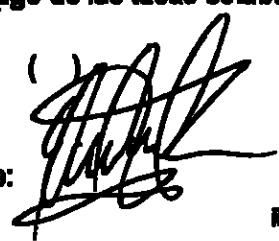
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04120458 00000000 Folios: 139
Fecha (UND): 2004-11-20 15:31:32
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

141

4118

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Oficio N° **11335**

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

ASUNTO:

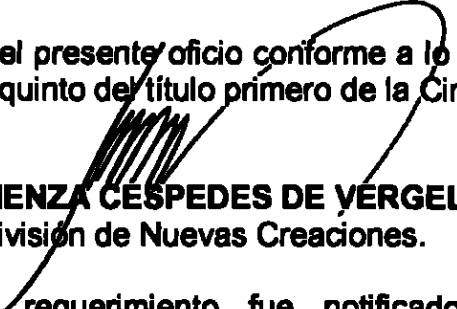
Radicación N°	04-120498
Solicitud internacional	PCT/EP03/05465
Fecha inicio fase nacional	04/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- Si fuere el caso, el solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional correspondiente a ésta solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 10 Dic 2004

202044

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