

Q.F.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

06 22832

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Tienoimidazoles sustituidos, método para su producción y uso del mismo como un medicamento o adyuvante de diagnóstico y medicamento que los comprende.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D405/04, A61U31/488, A61P1/00, 41/0

71. SOLICITANTE Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Portiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 7 de marzo de 2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-04-2006

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Brüningstrasse 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: LUIS PATIÑO LEYVA

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

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: LANG Hans-Jochen

Dirección: Rödesheimer Strasse 7,

Nacionalidad o Domicilio: 65719 Hofheim, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009836

Fecha Septiembre 3 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/026173 A1

Fecha Marzo 24 de 2005

⑥ Título (54) TIENOIMIDAZOLES SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DEL MISMO COMO UN MEDICAMENTO O ADYUVANTE DE DIAGNÓSTICO Y MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04, A61K 31/4188, A61P 1/00, 11/00

⑧

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Septiembre 8, 2003

(31) Número de Solicitud

103 41240.9

⑨

Comprobante de pago No.

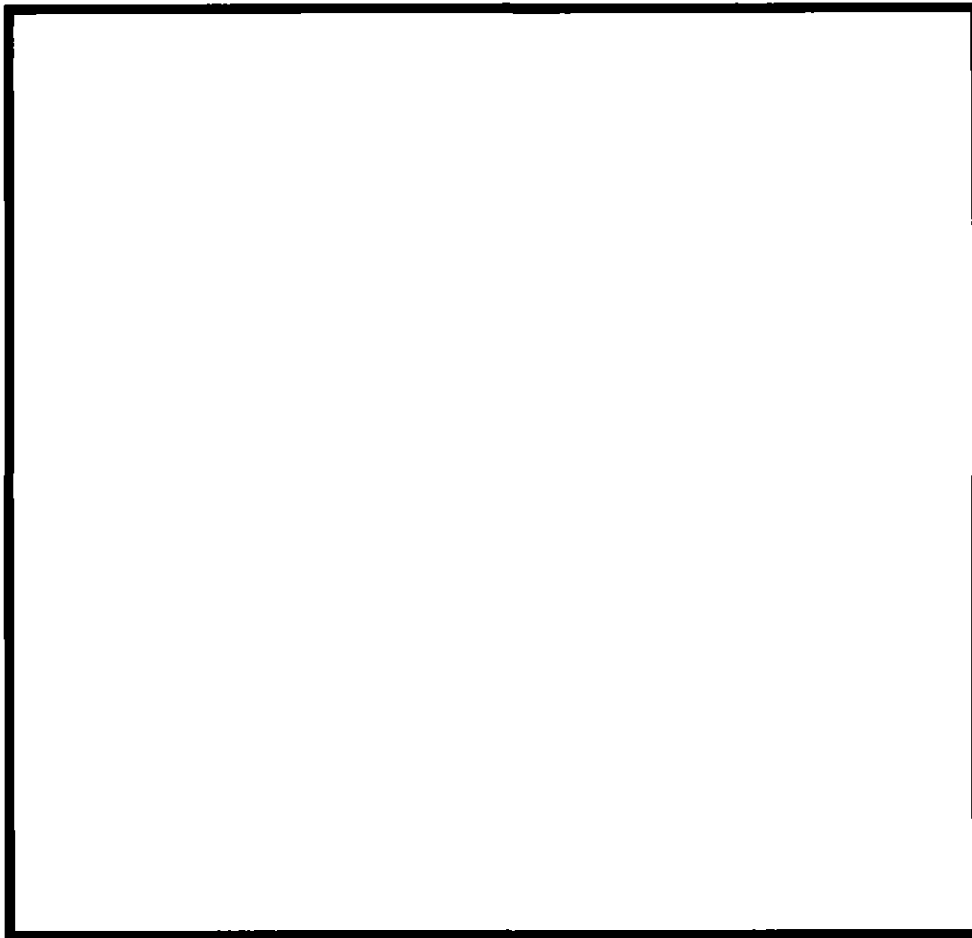
Fecha

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: LUIS RATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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
WIRTH Klaus	Robert-Schumann-Ring 104,	65830 Kriftel, Alemania
LICHER Thomas	Am Hübensbusch 12,	65812 Bad Soden, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

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

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

Forma PCT/IB/306 correspondiente a la notificación de un cambio.

The undersigned , acting on behalf of and representing of , domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney 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 registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions 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 plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable 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 action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this day of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature:

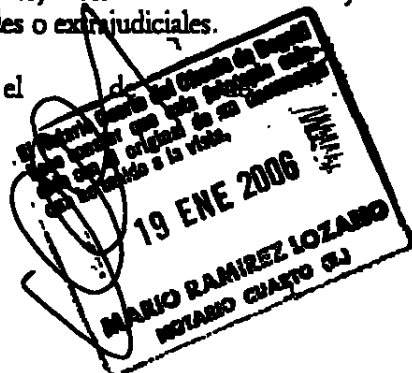
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus trasposos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las 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 recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el



Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

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

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

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Brauer, Frankfurt,

wurden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

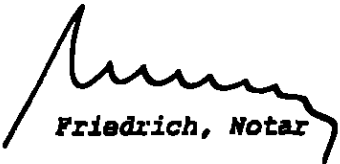
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005

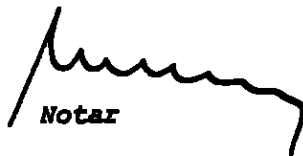


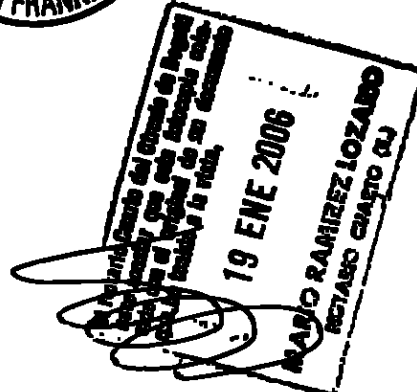

Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR


Notar





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars .

Bestätigt

- | | |
|---|------------------|
| 5. in Frankfurt/Main | 6. am 05.12.05 |
| 7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts | |
| 8. unter Nr. 91 Ea A 9637 | |
| 9. Siegel/Stempel | 10. Unterschrift |

i.A. Simon



Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

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

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos 13,-- EUROS

I.V.A. 16% 4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

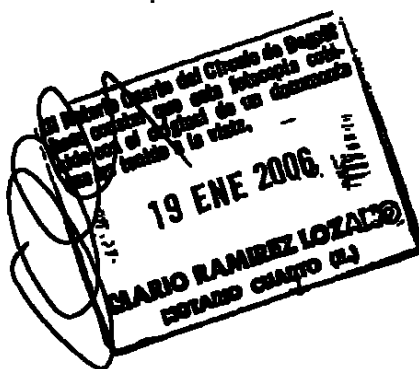
Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)



APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: Friedrich
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial del: Notario
Confirmado
5. En: Frankfurt am Main
6. El día: 05.12.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: Por encargo: Simon



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

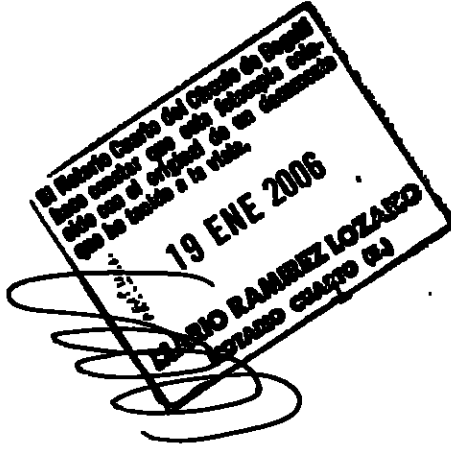
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145
Adolf Watzke
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 31 P 12:03

Ulla
JEFE DE LEGACIONES
BOGOTÁ D.C.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. März 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/026173 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 495/04,
A61K 31/4188, A61P 1/00, 11/00

HEINELT, Uwe [DE/DE]; Mosbacher Strasse 54, 65187
Wiesbaden (DE). WIRTH, Klaus [DE/DE]; Robert-Schu-
mann-Ring 104, 65830 Krißfel (DE). LICHER, Thomas
[DE/DE]; Am Hübensch 12, 65812 Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009836

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. September 2004 (03.09.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 41 240.9 8. September 2003 (08.09.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

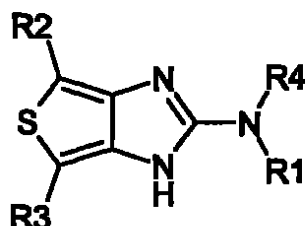
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,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

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LANG, Hans-Jochen
[DE/DE]; Rüdesheimer Strasse 7, 65719 Hofheim (DE).

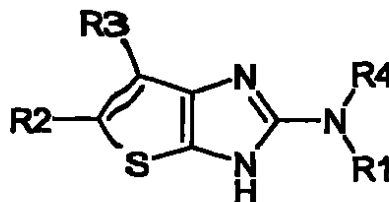
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED THIENOIMIDAZOLES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT
OR DIAGNOSTIC AND MEDICAMENTS COMPRISING THE SAME

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE THIENOIMIDAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWEN-
DUNG ALS MEDIKAMENT ODER DIAGNOSTIKUM SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to substituted thienoimidazoles of formula (I) or (II), where R1 to R4 have the meanings given in the claims. Medicaments comprising compounds of this type are useful for the prevention or treatment of diverse diseases. The compounds find application, amongst other things, for the treatment of breathing disorders and snoring, to improve the breathing process, for treatment of chronic and acute diseases of the kidney and the intestine, diseases caused by ischaemic and/or reperfusion events, proliferative or fibrotic diseases, for the treatment or prophylaxis of diseases of the central nervous system, lipometabolism, diabetes, blood clotting and parasitic attack.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Thienoimidazole der Formel (I) oder (II) worin R1 bis R4 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 der Niere und des Darms, 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 Parasiten.

WO 2005/026173 A1



Veröffentlicht:

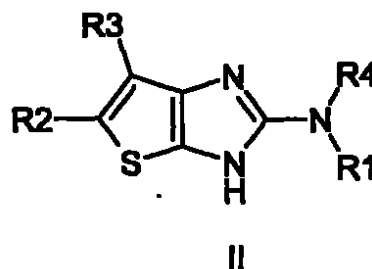
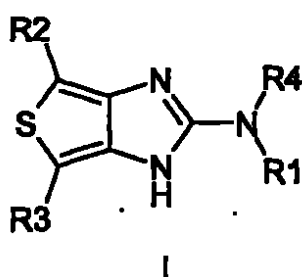
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

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

Die Erfindung betrifft substituierte Thienoimidazole. Medikamente, die Verbindungen
5 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 der Niere und des Darms, durch ischämische und/oder Reperfusionseignisse sowie durch
10 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.

15 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I oder II,



worin bedeuten

20 R1 Phenyl, das in 2- und 6-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,
Chlor, Brom, Iod, Cyano, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy, Nitro
oder -X-R7;

25

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

X CH₂, O, NH oder S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

oder

5 R1 3-Thienyl das in 2- und 4-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,
Chlor, Brom, Iod, CN, NO₂, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy oder
10 -X-R7;

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

X CH₂, O, NH, S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

15 wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

R2 und R3

unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN, OH, -O-
CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃, oder -Y-R8;

R8 Methyl, Trifluormethyl oder CH₂-CF₃;

20 Y CH₂, O, NH oder S(O)_m;

m Null, eins oder zwei,

R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl oder CH₂-CF₃;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,
worin bedeuten

R1 Phenyl, das in 2- und 6-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
30 Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,

Chlor, Brom, Iod, Cyano, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy, Nitro
oder -X-R7;

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

5 X CH₂, O, NH oder S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

oder

10 R1 3-Thienyl das in 2- und 4-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,
Chlor, Brom, Iod, CN, NO₂, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy oder
-X-R7;

15 R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

X CH₂, O, NH, S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

20 R2 und R3

unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN, OH, -O-
CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃, oder -Y-R8;

R8 Methyl, Trifluormethyl oder CH₂-CF₃;

Y CH₂, O, NH oder S(O)_m;

25 m Null, eins oder zwei,

R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl oder CH₂-CF₃;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,

30 worin bedeuten:

R1 Phenyl, das in 2- und 6-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;

R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor,
Chlor, Brom oder Trifluormethyl;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

5 oder

R1 3-Thienyl das in 2- und 4-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor,
Chlor, Brom oder Trifluormethyl;

10 wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

R2, R3 und R4

Wasserstoff;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

15 Eine Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formeln I und II, in denen R5 und R6 unabhängig voneinander durch Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl beschrieben werden, wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen, bevorzugt sind Verbindungen, in denen R5 und R6 unabhängig voneinander durch Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Trifluormethyl
20 beschrieben werden, wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formeln I und II, in denen R5 und R6 beide nicht durch Wasserstoff beschrieben werden.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formeln I und II, in denen R2
25 und R3 unabhängig voneinander durch Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl beschrieben werden, bevorzugt sind Verbindungen, in denen R2 und R3 unabhängig voneinander durch Wasserstoff und Methyl beschrieben werden, ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R2 und R3 beide durch Wasserstoff beschrieben werden.

30 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formeln I und II, in denen R4 durch Wasserstoff, Methyl oder Ethyl beschrieben wird, bevorzugt sind Verbindungen, in denen R4 durch Wasserstoff beschrieben wird.

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe

2-(4-Methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

5 2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-Trifluormethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

2-(2,6-Dimethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

2-(2,6-Difluorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-Chlor-6-methylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

10 2-(2,4-Dichlor-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol

und

2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

15 Besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol

und

20 2-(2,4-Dichlor-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

Enthalten die Verbindungen der Formel I oder II ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die

25 Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische in allen Verhältnissen derselben vorliegen.

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

30

Verbindungen der Formeln I und II können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen insbesondere Salze aller pharmakologisch verträglichen

Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Benzoate, Oxalate, Maleinate und Pamoate, aber auch Trifluoracetate.

5

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkoxyresten, Alkylaminoresten und Alkylsulfonylresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl (= 1-Methylethyl). Bevorzugte Alkylreste sind
10 Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2 oder 3, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl und 2,2,2-Trifluorethyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein.

15 Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein. Cycloalkylreste können auch als Substituenten anderer Reste auftreten, zum Beispiel als Cyclopropylmethyl.

20 Gegenstand der Erfindung ist auch das im folgenden beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln I und/oder II.

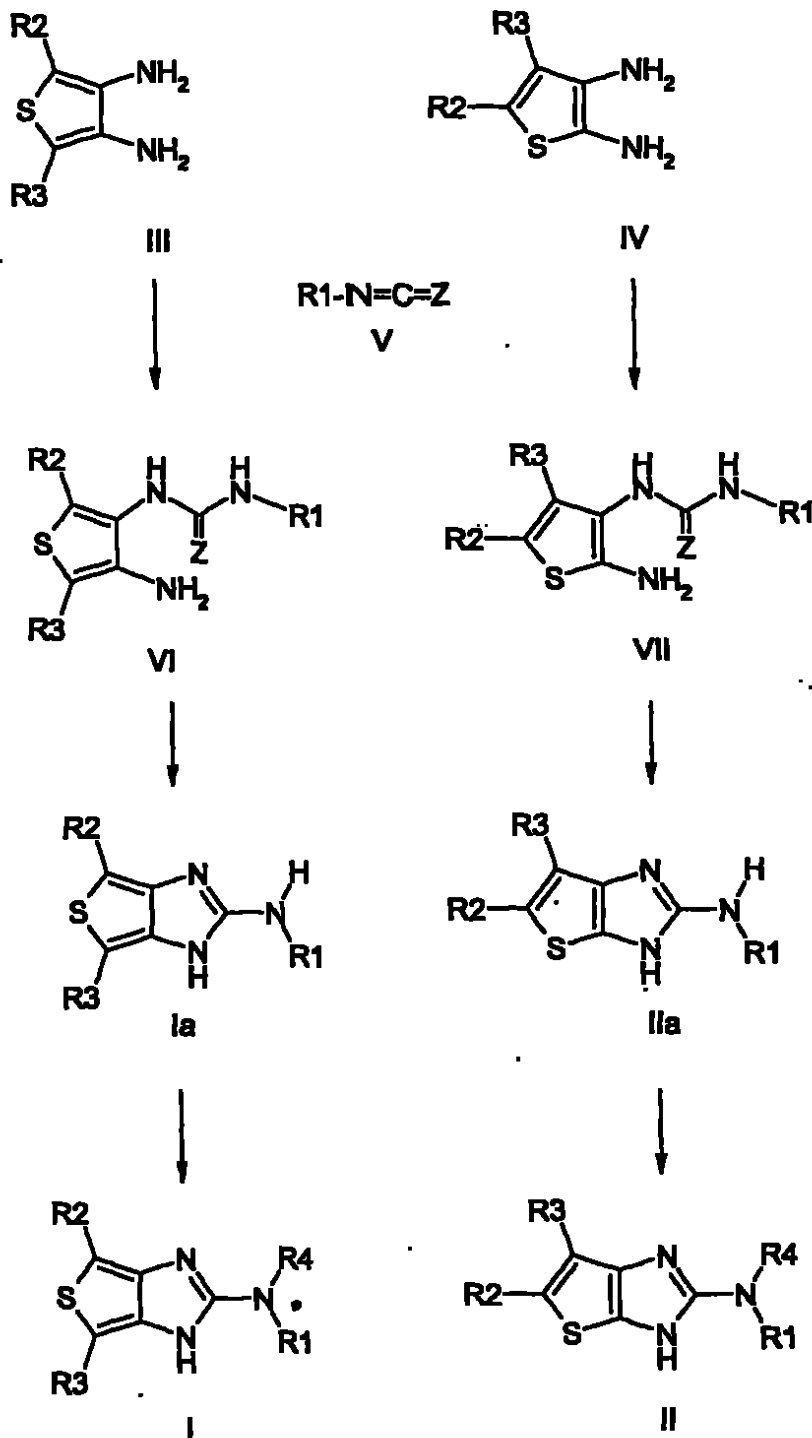
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formeln I oder II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, dadurch
25 gekennzeichnet, dass man

a) ein Diamin der Formeln III oder IV mit einem Cyanat der Formel V zu einem Hamstoff-Derivat der Formel VI oder VII umsetzt

b) das Hamstoff-Derivat der Formel VI oder VII zu einer Verbindung der Formeln Ia oder IIa cyclisiert

30 und

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formeln I oder II, in der R4 verschieden von Wasserstoff ist, eine Verbindung der Formeln Ia oder IIa zu einer Verbindung der Formeln I oder II derivatisiert,



5 worin R1, R2, R3 und R4 die oben angegebene Bedeutung besitzen und wobei Z Sauerstoff oder bevorzugt Schwefel ist.

So lassen sich die durch Formel I oder II beschriebenen Substanzen aus Isothiocyanaten der Formel Va



Va

5 und den entsprechenden Diaminen der Formeln III oder IV herstellen. Zunächst wird hierfür das Diamin der Formel III oder IV in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel einem Ether wie Tetrahydrofuran, mit dem entsprechenden Isothiocyanat der Formel Va umgesetzt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis 100°C, zum Beispiel bei Raumtemperatur, gearbeitet wird. Die Isothiocyanate der Formel Va
10 können, falls nicht käuflich erhältlich, aus den entsprechenden Anilinen durch dem Fachmann bekannte Methoden, z. B. durch Behandeln mit Thiophosgen (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) oder Thiocarbonyldiimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104) hergestellt werden. Das hierbei intermediär gebildete Thiohamstoff-Derivat kann in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel einem Alkohol wie
15 Ethanol, zum Beispiel mittels Methylolid (Synthesis, 1974, 41 - 42) oder Carbodilimid (Synthesis, 1977, 864 - 865) bei Temperaturen von 0°C bis 100°C, zum Beispiel bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels oder bei Raumtemperatur, zur entsprechenden Verbindung der Formel Ia oder IIa cyclisiert werden. Eine weitere Cyclisierungsmethode besteht in der Einwirkung eines Sulfonsäurechlorides, zum
20 Beispiel Toluolsulfonsäurechlorid, auf das gebildete Thiohamstoff-Derivat in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel einem Ether wie Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C, zum Beispiel bei Raumtemperatur, wobei bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel NaOH oder KOH, gearbeitet wird.

25

Neben den oben beschriebenen Isothiocyanaten der Formel Va lassen sich auch die Isocyanate der Formel Vb



Vb

30 mit Diaminen vom Typ der Formel II oder III zu Verbindungen der Formel Ia oder IIa umsetzen. Dabei wird das intermediär gebildete Hamstoffderivat bevorzugt mit

Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Verbindungen der Formel Ia oder IIa cyclisiert.

Die entsprechenden Isocyanate der Formel Vb und die Diamine der Formeln III oder IV sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

Zur optionalen Derivatisierung werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia oder IIa zunächst mit einer anorganischen Base, wie zum Beispiel NaH, oder einer organischen Base bei einer Temperatur zwischen -30°C und 100°C , bevorzugt bei RT, deprotoniert und dann mit einem geeigneten Elektrophil, wie zum Beispiel Halogeniden wie Methyljodid, bei einer Temperatur zwischen -30°C und 100°C , bevorzugt bei RT, zu Derivaten der Formeln I oder II umgesetzt, in denen R4 nicht Wasserstoff ist.

Die Aufarbeitung und gewünschtenfalls die Reinigung der Produkte und/oder Zwischenprodukte erfolgt nach den üblichen Methoden wie Extraktion, Chromatographie oder Kristallisation und den üblichen Trocknungen.

Bei der vorliegenden Erfindung konnte überraschend gezeigt werden, dass die Verbindungen der Formel I und II potente Inhibitoren des Natrium-/ Protonen-Austauschers (NHE), insbesondere des Natrium-/ Protonen-Austauschers vom Subtyp 3 (NHE3), darstellen.

Die bisher bekannten NHE3-Inhibitoren leiten sich beispielsweise von Verbindungen des Acylguanidin-Typs (EP825178), Norbomylamin-Typs (WO0144164), 2-Guanidino-chinazolin-Typs (WO0179186), Benzamidin-Typs (WO0121582, WO0172742) oder Tetrahydroisochinolin-Typ (WO03048129, WO03055880) ab. 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 oder II, sondern über einen indirekten Mechanismus und erreicht so seine maximale Wirkstärke erst nach einer Stunde. Solche mechanistisch andersartig wirkende NHE3-Inhibitoren eignen sich beispielsweise als Kombinationspartner der vorliegenden erfindungsgemäßen Verbindungen.

Das den erfindungsgemäßen Verbindungen entfernt ähnliche Clonidin ist als schwacher NHE-Inhibitor bekannt. Allerdings ist seine Wirkung auf den NHE3 der Ratte mit einer 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, 25536). Es ist daher eher als NHE2-Inhibitor zu bezeichnen. Neben der schwachen NHE-Wirkung besitzt das Clonidin eine hohe Affinität zum adrenergen α_2 -Rezeptor und Imidazolin I1-Rezeptor, wodurch eine starke blutdrucksenkende Wirkung verursacht wird (Emsberger et al Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

10

Dem Clonidin ähnliche Verbindungen mit einem Thiophen- statt dem Phenylring sind aus der DE1941761 bekannt. Die hier beschriebenen Strukturen der Formel I oder II unterscheiden sich von bekannten Verbindungen durch die Annullierung eines Thienos am Imidazoltell der Formel I oder II. Durch diesen Unterschied können die oben beschriebenen Clonidin-artigen, unerwünschten durch α -Adrenoceptorwirkung vermittelten Herz-Kreislauffeffekte 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 zeigen. So besitzt der in der Anmeldung DE1941761 beschriebene Blutdrucksenker Tiamenidin in einem therapeutisch verwertbaren Konzentrationsbereich keine relevanten inhibitorischen Wirkungen auf die untersuchten NHE-Subtypen NHE1, NHE2, NHE3 und NHE5.

25 In der Anmeldung WO03053434 werden NHE3-Inhibitoren vom Imidazolidin-Typ vorgeschlagen, in der Patentanmeldung WO03101984 vom Thiophen-Typ und in der Anmeldung DE10304374 vom Imidazol-Typ. NHE3-Inhibitoren vom Benzimidazol-Typ werden in WO0246169 und DE10304294 beschrieben. Überraschend wurde nun gefunden, dass die hier beschriebenen Verbindungen der Formel I und II ebenfalls 30 potente Inhibitoren des NHE3 darstellen und dabei vorteilhafte pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften besitzen.

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 und II und deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch eine Aktivierung bzw. durch einen aktivierten NHE verursacht werden, sowie von Krankheiten, die sekundär durch die NHE-

10 bedingten Schädigungen verursacht werden.

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
15 der Enzymgruppe der Carboanhydratase, Inhibitoren der Bicarbonationen transportierenden Systeme wie des Natrium-Bicarbonat-Cotransporters (NBC) oder des Natrium abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE), sowie mit NHE-Inhibitoren mit inhibitorischer Wirkung auf andere NHE-Subtypen, als Kombinationspartner infrage kommen, weil durch sie die pharmakologisch relevanten
20 pH-regulierenden Effekte der hier beschriebenen NHE-Inhibitoren verstärkt oder moduliert werden können.

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

Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen der Formel I oder II ist dadurch gekennzeichnet, dass sie zu einer Verbesserung des Atemantriebes führen. Sie können deshalb zur Behandlung von gestörten Atmungszuständen herangezogen
30 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 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
5 dass das Schnarchen unterdrückt wird. Die genannten Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen und zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens.

10 Eine Kombination eines NHE-Inhibitors der Formel I oder II 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
20 proximalen Tubulus unter dem Einfluß von NHE3-Inhibitoren vorübergehend still gelegt und die Zelle kann so eine akute pathogene, ischämische oder toxische Situation überleben. Die Verbindungen eignen sich deshalb beispielsweise als Arzneimittel zur Behandlung ischämischer Noxen, zum Beispiel des akuten Nierenversagens. Weiterhin eignen sich die Verbindungen auch zur Behandlung aller chronischen
25 Nierenerkrankungen und Nephritisformen, die infolge vermehrter Proteinausscheidung zum chronischen Nierenversagen führen. Dementsprechend eignen sich die Verbindungen der Formel I oder II zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung diabetischer Spätschäden, der diabetischen Nephropathie und chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere von allen Nierenentzündungen (Nephritiden), die
30 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
- 10 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.

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

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

Dies betrifft auch 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 oder II 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 oder II 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 oder II 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 oder II 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 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 oder II ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

15

Die Verbindungen der Formel I oder II 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 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 Wirkstoffen wie beispielsweise recombinantem oder natürlichen tissue plasminogen activator, Streptokinase, Urokinase, Acetylsalicylsäure, 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 NCBE-Inhibitoren und/oder mit Inhibitoren der Carboanhydratase, wie beispielsweise mit Acetazolamid, ist besonders günstig.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen NHE-Inhibitoren 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 oder II 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 oder II sind 10 deshalb zur Prävention und zur Behandlung der Herzinsuffizienz (congestive heart failure = CHF) wie auch bei der Behandlung und Prävention der Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie geeignet.

NHE-Inhibitoren zeichnen sich weiterhin durch eine Verzögerung oder Verhinderung 15 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 oder II 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, Amloride, Triamteren, Spironolacton oder Epleron, mit Verbindungen der Formel I oder II kombiniert werden. Weiterhin können die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Calcium- 30 Antagonisten, wie Verapamil, Diltiazem, Amlodipin, oder Nifedipin, sowie mit ACE-Hemmern, wie beispielsweise Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Fosinopril oder Captopril verwendet werden. Weitere günstige Kombinationspartner sind auch β -Blocker wie

Metoprolol, Albuterol usw., Antagonisten des Angiotensin-Rezeptors und seiner Rezeptor-Subtypen wie Losartan, Irbesartan, Valsartan, Omapatrilat, Gemopatrilat, Endothelin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, Adenosin-Rezeptoragonisten, Inhibitoren und Aktivator von Kaliumkanälen wie des Glibenclamid, Glimepirid, Diazoxid, Cromokalim, Minoxidil und deren Derivate, Aktivator des mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanals (mitoK(ATP) Kanal), Inhibitoren weiterer Kaliumkanäle, wie des Kv1.5 usw.

Infolge ihrer antiphlogistischen Wirkung können erfindungsgemäße

- 10 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
- 15 Antiinflammatorika verwendet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Sie können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen

20 Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipidämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien, wie sie z.B. beim Diabetes vorkommen. Darüber hinaus führen NHE-Inhibitoren zu einer deutlichen Reduktion der durch Stoffwechselanomalien induzierten Infarkte und insbesondere zu einer signifikanten Verminderung der induzierten Infarktgröße und dessen Schweregrades.

- 25 NHE-Inhibitoren der Formel I oder II 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
- 30 durch erhöhte Cholesterinspiegel ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Krankheiten; die durch endotheliale Dysfunktion ausgelöst werden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und

- Behandlung von atherosklerose-induzierter Hypertonie, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von atherosklerose-induzierter Thrombosen, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter ischämischer
- 5 Schäden und postischämischer Reperfusionsschäden, zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und zur Behandlung kardialer Hypertrophien und Cardiomyopathien und der congestiven Herzinsuffizienz (CHF), zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hypercholesterinämie- und endothelialer Dysfunktion induzierter koronarer Gefäßspasmen und myocardialer
- 10 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 oder II mit einem blutfettspiegelsenkenden Wirkstoff, bevorzugt mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (z.B. Lovastatin oder Pravastatin),
- 15 wobei letzterer eine hypolipidämische Wirkung herbeiführt und dadurch die hypolipidämischen Eigenschaften des NHE-Inhibitors der Formel I oder II steigert, stellt eine günstige Kombination mit verstärkter Wirkung und vermindertem Wirkstoffeinsatz dar.
- 20 So führen NHE-Inhibitoren zu einem wirksamen Schutz gegen Endothelschädigungen unterschiedlicher Genese. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind NHE-Inhibitoren wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, peripherer Gefäßkrankheiten, insbesondere von claudicatio intermittens, der Atherogenese und der Atherosklerose,
- 25 der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.
- Außerdem eignen sich NHE-Inhibitoren zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes (NIDDM), wobei beispielsweise die Insulinresistenz zurückgedrängt wird.
- 30 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 Glyburid, Glimepirid,

Tolbutamid usw., einem Glucosidase Inhibitor, einem PPAR-Agonisten, wie Rosiglitazone, Pioglitazone etc, mit einem Insulinpräparat unterschiedlicher Verabreichungsform, mit einem DB4 Inhibitor, mit einem Insulinsensitizer oder mit Meglitinide zu kombinieren.

5

Neben den akuten antidiabetischen Effekten wirken NHE-Inhibitoren 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 kann dabei eine besondere Bedeutung zukommen.

15

NHE-Inhibitoren zeigen neben den protektiven Effekten gegen akute ischämische Ereignisse und die nachfolgenden ebenso akut belastenden Reperfusionsergebnisse, auch noch direkte therapeutisch verwertbare Wirkungen gegen Erkrankungen und Störungen des gesamten Säugetierorganismus, die mit den Erscheinungen des chronisch ablaufenden Alterungsprozesses zusammenhängen und die auch unabhängig von akuten Mangel durchblutungszuständen sind und auch bei normalen, nicht-ischämischen Bedingungen auftreten können. Bei diesen pathologischen, über die lange Zeit des Alterns ausgelösten altersbedingten Erscheinungen wie Krankheit, Siechtum und Tod, die neuerdings mit NHE-Inhibitoren einer Behandlung zugänglich gemacht werden können, handelt es sich um Erkrankungen und Störungen, die maßgeblich durch altersbedingte Veränderungen von lebensnotwendigen Organen und deren Funktion verursacht werden und im alternden Organismus zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Erkrankungen, die mit einer altersbedingten Funktionsstörung, mit altersbedingten Verschleißerscheinungen von Organen zusammenhängen, sind beispielsweise die 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
- 5 Blockade bzw. Retardierung der altersbedingt fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, die hochsignifikant durch NHE-Inhibitoren aufgehoben werden kann. NHE-Inhibitoren eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der altersbedingt fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, insbesondere von claudicatio intermittens. Außerdem eignen sich NHE-Inhibitoren somit hervorragend zur
- 10 Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz, des congestive heart failure (CHF) sowie zur Behandlung und insbesondere zur Prävention von altersbedingten Formen von Krebs.
- Dabei kommt eine Kombination mit blutdrucksenkenden Medikamenten, wie mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika, Ca^{+2} -Antagonisten etc. oder
- 15 mit stoffwechsellnormalisierenden Medikamenten, wie Cholesterinsenker, in Betracht. Die Verbindungen der Formel I oder II eignen sich somit zur Prävention altersbedingter Gewebsveränderungen und zur Lebensverlängerung unter Erhalt einer hohen Lebensqualität.
- 20 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
- 25 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.
- 30 Weiterhin sind NHE3-Inhibitoren zur Behandlung von durch Bakterien sowie durch Protozoen ausgelösten Erkrankungen (human und veterinär) geeignet. B I 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 Verwendung als Mittel gegen blutsaugende Parasiten in der Human- und Veterinärmedizin bevorzugt.

Beansprucht wird weiterhin ein Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der

10 Formel I und II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen, allein oder in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch
15 verträgliche Salze enthalten, können zum Beispiel oral, parenteral, 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 der Formel I oder II können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur
20 Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin und im Pflanzenschutz. Die Arzneimittel enthalten Wirkstoffe der Formel I und II und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze im allgemeinen in einer Menge von 0.01 mg bis 1 g pro Dosisseinheit.

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

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, 5 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 10 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 15 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.

20 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 oder II 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 25 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 oder II und die 30 Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu

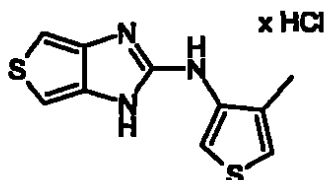
behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I oder II bei 5 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 300 10 mg/kg pro Tag notwendig werden. Die Tagesdosis kann auf eine oder mehrere, zum Beispiel bis zu 4 Einzeldosen verteilt werden.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele:

15 Beispiel 1: 2-(4-Methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid



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

Eine Mischung aus 1,87 g 3,4-Diaminothiophen Dihydrochlorid, 60ml wasserfreiem 20 Tetrahydrofuran (THF) und 2,58g N-Ethyl-N,N-diisopropyl-amin wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 1,5 g 4-Methyl-3-thienylisothiocyanat versetzt. Nach Rührung über ca. 18 Stunden wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Behandeln der vereinigten organischen Phasen mit Aktiv-Kohle trocknete man über 25 Natriumsulfat und destillierte erneut das Lösungsmittel ab. Der N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff wurde als amorpher schaumiger Feststoff erhalten.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 0,15 g N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff in 20 ml Ethylacetat mit einer Chlorwasserstoffgas-gesättigten 30 Etherlösung stark sauer gestellt und der Feststoff abfiltriert.

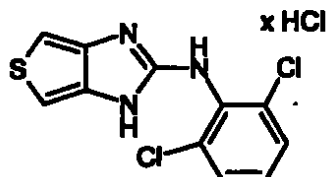
Hygroskopisches Produkt, Zersetzungspunkt ab 110°C.

b) 2-(4-Methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

Zu einer Suspension aus 1,2 g N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff in 40 ml wasserfreiem Ethanol gab man 5,05 g Methyljodid und kochte 5 Stunden unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotavapor versetzte man den Rückstand mit Wasser, stellte mit einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch und extrahierte mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, mit 10 Aktivkohle behandelt und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wurde sodann durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Volumenteilen Dichlormethan und 1 Volumenteil Methanol gereinigt und nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels unter Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Brauner Feststoff, Zersetzungspunkt 105°C.

15

Beispiel 2: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid



a) N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2,6-dichlorphenyl)-thioharnstoff

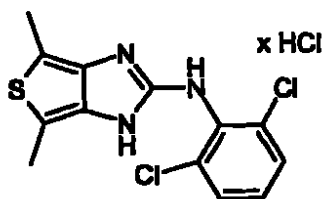
20 Eine Mischung aus 1,87 g 3,4-Diaminothiophen Dihydrochlorid, 60ml wasserfreiem THF und 2,58g N-Ethyl-N,N-diisopropyl-amin wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 2,04 g 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat versetzt. Nach Erwärmen für 10 Minuten auf 40°C rührte man ca. 18 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert das Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und extrahierte 25 mehrfach mit Ethylacetat. Nach dem Behandeln der vereinigten organischen Phasen mit Aktiv-Kohle trocknete man über Natriumsulfat und destilliert erneut das Lösungsmittel ab. Man erhielt einen kristallinen Feststoff, den man nach Verreiben mit wenig Ethylacetat abfiltrierte. Schmp. 165°C.

30 b) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

Zu einer Suspension aus 0,951g N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff in 40ml wasserfreiem Ethanol gab man 2,5 g Methyljodid und kochte 6 Stunden am Rückflußkühler. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotavapor versetzte man den Rückstand mit Wasser, stellte mit einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch und extrahierte mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wurde sodann durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Volumenteilen Dichlormethan und 1 Volumenteil Methanol gereinigt.

10 Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man ein braunes ölig-amorphes Produkt. Man löste in wenig Ethylacetat, stellte mit einer Chlorwasserstoffgas-gesättigten Etherlösung stark sauer, und kochte nach Zugabe von wenig Aceton bis zur vollständigen Kristallisation. Schmp. > 300°C.

15 Beispiel 3: 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,6-dimethyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid



a) N-(3-Amino-2,5-dimethyl-4-thienyl)-N'-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff

20 Eine Mischung aus 0,5 g 3,4-Diamino-2,5-dimethylthiophen Dihydrochlorid, 30ml wasserfreiem THF und 0,49 g Triethylamin wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 0,569 g 2,6-Dichlorphenylisothiocyanat versetzt. Nach Erwärmen für 30 Minuten auf 40°C rührte man ca. 18 Stunden bei Raumtemperatur, destillierte das Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und filtrierte

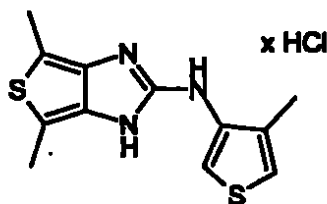
25 den Niederschlag ab, den man durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch, bestehend aus gleichen Volumenteilen Toluol und Ethylacetat, reinigte. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man ein schaumig amorphes Produkt vom Schmp. 143 – 148°C, das sich nach Schmelzen erneut verfestigte mit einem neuen Schmp. >300°C.

b) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4,6-dimethyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

Zu einer Lösung aus 0,27 g N-(3-Amino-2,5-dimethyl-4-thienyl)-N'-(2,6-dichlorphenyl)-thiohamstoff in 30ml wasserfreiem Ethanol gab man 0,664 g Methyljodid und kochte 5 ca 10 Stunden unter Rückflußbedingungen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotavapor versetzte man den Rückstand mit Wasser und extrahierte mehrmals mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wurde sodann durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 20 10 Volumenteilen Ethylacetat, 10 Volumenteilen n-Heptan, 3 Volumenteilen Eisessig gereinigt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels löste man in wenig Ethylacetat, stellte mit einer Chlorwasserstoffgas-gesättigten Diethylether-Lösung stark sauer, und brachte den amorphen Niederschlag durch Erwärmen zur vollständigen Kristallisation. Schmp. 270 - 273°C.

15

Beispiel 4: 2-(4-Methyl-3-thienylamino)-4,6-dimethyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid



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

Eine Mischung aus 1 g 3,4-Diamino-2,5-dimethylthiophen Dihydrochlorid, 60ml wasserfreiem THF und 1,05 g Triethylamin wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit 0,902 g 4-Methylthiophen-3-isothiocyanat versetzt. Nach Erwärmen für 15 Minuten auf 35 - 40°C rührte man ca. 18 Stunden destillierte das 25 Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und extrahierte mehrfach mit Ethylacetat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der vereinigten organischen Phasen reinigte man den Rückstand durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch aus gleichen Teilen Toluol und Ethylacetat. Nach

Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man ein teilweise kristallisierendes Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

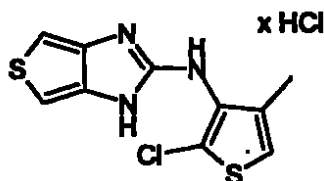
b) 2-(4-Methyl-3-thienylamino)-4,6-dimethyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

5 Zu einer Suspension aus 0,34 g N-(3-Amino-2,5-dimethyl-4-thienyl)-N'-(4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff in 40 ml wasserfreiem Ethanol gab man 0,97 g Methyljodid und kochte 6 Stunden unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotavapor versetzte man den Rückstand mit Wasser, stellte mit einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch und extrahierte mehrmals mit
10 Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wurde sodann durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch, bestehend aus 20 Volumenteilen Ethylacetat und 10
Volumenteilen n-Heptan und 3 Volumenteilen Eisessig, gereinigt. Nach Abdestillieren
15 des Lösungsmittels erhielt man durch Verreiben unter Diisopropylether ein braunes kristallines Produkt. Schmp. 159 – 164 °C.

Man löste in wenig Ethylacetat, stellte mit einer Chlorwasserstoffgas-gesättigten Diethylether-Lösung stark sauer, und erwärmte zur Ausfällung des bräunlich gefärbten, kristallinen Endproduktes. Schmp. 230 - 232 °C.

20

Beispiel 5: 2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid



a) 4-Methyl-3-trifluoroacetylaminothiophen

25 Zu einer Suspension von 300mg 3-Amino-4-methylthiophen in 20ml wasserfreiem THF gab man 609 mg (= 0,83ml) Triethylamin, und nach 10 Minuten Rühren 464 mg (= 0,307ml) Trifluoressigsäureanhydrid. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion rührte man weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur und ließ über Nacht stehen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels löste man den öligen Rückstand in Ethylacetat,
30 wusch die organische Phase einmal mit Wasser und einmal mit verdünnter Salzsäure

und nochmals mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab.

Das als dunkles ölig-amorphes Produkt erhaltene 4-Methyl-3-trifluoracetylaminothiophen wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe 5 verwendet.

b) 2-Chlor-4-methyl-3-trifluoracetylaminothiophen

Zu einer Mischung aus 5g 4-Methyl-3-trifluoracetylaminothiophen in 70 ml Eisessig tropfte eine Lösung aus 3,2g N-Chlorsuccinimid in 50 ml Eisessig, rührte sodann 30
10 Minuten bei Raumtemperatur und eine weitere Stunde bei 50 °C. Man destillierte das Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und stellte mit 2N NaOH auf pH10. Man extrahierte mit Ethylacetat, wusch die organische Phase mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man ein dunkel gefärbtes öliges Produkt, das an Kieselgel mit einem Elutionsgemisch aus
15 10 Volumenteilen Toluol und 2 Volumenteilen n-Heptan chromatografisch gereinigt wurde. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man das Produkt als hellgelb gefärbtes Öl.

c) 3-Amino-2-chlor-4-methylthiophen Hydrochlorid

20 400 mg 2-Chlor-4-methyl-3-trifluoracetylaminothiophen wurden mit 1,5 ml Hydrazinhydrat versetzt und sodann eine Stunde bei 50°C gerührt. Man versetzte mit Wasser, extrahierte die Lösung mit Ethylacetat und wusch die organische Phase einmal mit verdünnter Essigsäure und ein weiteres mal mit Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat stellte man mit Chlorwasserstoff-
25 gesättigtem Diethylether stark sauer, und destillierte unter vermindertem Druck am Rotavapor das Lösungsmittel ab. Nach weitgehendem Abdestillieren versetzte man erneut mit Ethylacetat und destillierte erneut das Lösungsmittel ab, wobei es zur Abscheidung braun gefärbter Kristalle kam. Man filtrierte den Feststoff rasch ab und überführte zur Trocknung über Diphosphorpentoxid in einen Exsiccator.
30 Braun gefärbter, kristalliner, hygroskopischer Feststoff. Sublimationspunkt: 120°C

d) (2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)-isothiocyanat

Zu einem Gemisch, dargestellt aus einer Lösung von 0,57g Natriumhydrogencarbonat in 6 ml Wasser, 20 ml Methylenchlorid und 0,34g Thiophosgen, tropfte man innerhalb von 15 Minuten eine Mischung hergestellt aus 0,5 g 3-Amino-2-chlor-4-methylthiophen Hydrochlorid, 8 ml Methylenchlorid und 0,2 ml Wasser. Man rührte 30 Minuten bei 5 Raumtemperatur, trennte sodann die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase nochmals mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden ein weiteres mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das so als dunkles Öl erhaltene Isothiocyanat wurde wegen seiner Empfindlichkeit ohne weitere Reinigung für die weiteren Reaktionen 10 verwendet.

e) N-(4-Amino-3-thienyl)-N'-(2-chlor-4-methyl-3-thienyl)-thioharnstoff

Zu einer Lösung aus 0,51g N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in 30ml wasserfreiem THF gab man 0,55 g 3,4-Diaminothiophen Dihydrobromid, rührte ca 5 Minuten bei 15 Raumtemperatur und versetzte die Lösung sodann mit einer Mischung aus 0,4 g (2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)-isothiocyanat in 5 ml THF. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur und 10 Minuten bei 40°C gerührt. Nach dem Stehenlassen über Nacht destillierte man das Lösungsmittel ab, behandelte den Rückstand mit Wasser und extrahierte mit Ethylacetat. Man filtrierte vom unlöslichen 20 Anteil ab, wusch die organische Phase mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels reinigte man durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einer Mischung von 1 Volumenteil Toluol und 1 Volumenteil Ethylacetat und erhielt nach Abdestillieren des Lösungsmittels den N-(4-Amino-3-thienyl)-N'-(2-chlor-4-methylthienyl)-thioharnstoff als kristallinen Feststoff. Schmp.: 132 25 – 135 °C.

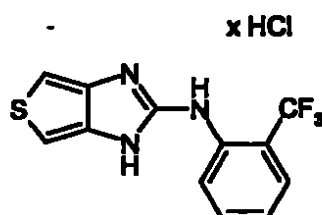
f) 2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

Zu einer Mischung, dargestellt aus einer Lösung von 157 mg N-(4-Amino-3-thienyl)-N'-(2-chlor-4-methylthienyl)-thioharnstoff in 15 ml THF und einer Lösung aus 51,08 mg 30 NaOH in 2ml Wasser, tropfte man eine Lösung aus 108,4 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 ml wasserfreiem THF. Die erhaltene dunkle Lösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und der

Rückstand mit Wasser versetzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat wusch man die organische Phase mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels reinigte man durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch von 20 Volumenteilen Ethylacetat, 10 Volumenteilen n-5 Heptan, 3 Volumenteilen Essig als Elutionsmittel, das sodann unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Man erhielt ein viskoses amorphes Produkt, das in Ethylacetat gelöst und mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Diethylether stark sauer gestellt wurde. Das sich abscheidende amorphe salzsaure Salz wurde durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Schmp.: > 300°C.

10

Beispiel 6: 2-(2 -Trifluormethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid



15 a) N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2-trifluormethylphenyl)thiohamstoff

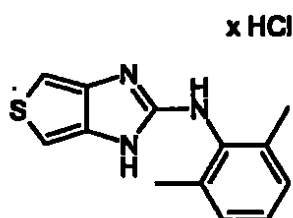
Zu einer Mischung aus 0,74g N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in 40ml wasserfreiem THF gab man 0,8g 3,4-Diaminothiophen Dihydrobromid, ließ 10 Minuten bei Raumtemperatur rühren, und versetzte sodann mit 0,58g 2-Trifluormethylphenylisothiocyanat. Man ließ 3 Stunden bei Raumtemperatur, weitere 10 Minuten bei 40°C 20 rühren und über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Essigester extrahiert und vom unlöslichen Anteil abfiltriert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 1 25 Volumenanteil Toluol und 1 Volumenanteil Essigester gereinigt.

Kristalliner Feststoff vom Schmp. 122 – 128°C

b) 2-(2 -Trifluormethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

Zu einer Mischung, dargestellt aus einer Lösung von 250 mg N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2-trifluormethylphenyl)thiohamstoff in 15ml THF und einer Lösung aus 77,8 mg NaOH in 3 ml Wasser, tropfte man eine Lösung von 165,3 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 ml THF. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch von 20 Volumenteilen Ethylacetat, 10 Volumenteilen n-Heptan, 3 Volumenteilen Eisessig gereinigt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels der mit LC-MS-Technik identifizierten Fraktion löste man den Rückstand in wenig Ethylacetat, stellte mit einer Lösung aus Chlorwasserstoffgas in Diethylether stark sauer und filtrierte die Kristalle nach dem Stehenlassen über Nacht ab. Kristalliner Feststoff, Schmp 194 – 196 °C.

15 Beispiel 7: 2-(2,6 -Dimethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

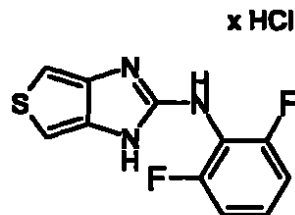


a) N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2,6-dimethylphenyl)thiohamstoff

20 erhielt man analog der in Beispiel 6 a) angegebenen Vorschrift durch Reaktion einer Mischung, dargestellt aus 0,74g N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in 40ml THF, 0,8 g 3,4-Diaminothiophen Dihydrobromid und 0,47g 2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanat. Kristalliner Feststoff. Schmp. 188 – 191°C.

25 b) 2-(2,6 -Dimethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

erhielt man analog der in Beispiel 6b angegebenen Vorschrift aus 380mg N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2,6-dimethylphenyl)thiohamstoff, 135,4 mg NaOH und 287,3 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid. Kristalline Substanz. Schmp. >310°C.

Beispiel 8: 2-(2,6 -Difluorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid**5 a) N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2,6-difluorophenyl)thiohamstoff**

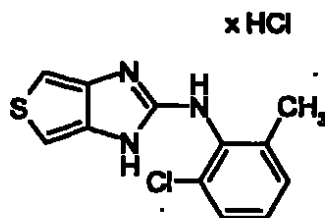
erhielt man analog der in Beispiel 6 a) angegebenen Vorschrift durch Reaktion einer Mischung, dargestellt aus 0,74 g (= 1,01ml) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in 40ml THF, 0,8 g 3,4-Diaminothiophen Dihydrobromid und 0,496 g 2,6-Dimethylphenyl-Isothiocyant.

10 Kristalliner Feststoff. Schmp. 135 – 140°C.

b) 2-(2,6 -Difluorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

erhielt man analog der in Beispiel 6b angegebenen Vorschrift aus 335 mg N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2,6-dimethylphenyl)thiohamstoff, 81,36 mg NaOH und 172,7 mg p-

15 Toluolsulfonsäurechlorid. Kristalline Substanz. Schmp. 296°C.

Beispiel 9: 2-(2-Chlor-6-methylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

20

a) N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2-chlor-6-methylphenyl)thiohamstoff

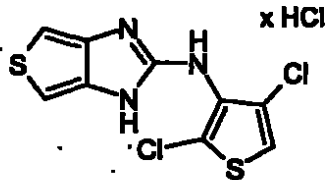
erhielt man analog der in Beispiel 6 a) angegebenen Vorschrift durch Reaktion einer Mischung, dargestellt aus 0,74 g (= 1,01ml) N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in 40ml THF, 0,8 g 3,4-Diaminothiophen Dihydrobromid und 0,473 g 2-Chlor-6-methylphenyl-

25 Isothiocyant.

Kristalliner Feststoff. Schmp. 168 - 170°C.

b) 2-(2-Chlor-6-methylphenyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

erhielt man analog der in Beispiel 6b angegebenen Vorschrift aus 170 mg N-(3-Amino-4-thienyl)-N'-(2-chlor-6-methylphenyl)thiohamstoff, 56,4 mg NaOH und 119,7 mg p-5 Toluolsulfonsäurechlorid. Kristalline Substanz. Schmp. >310°C.

Beispiel 10: 2-(2,4-Dichlor-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid**10 a) 3-Acetylaminothiophen-2-carbonsäuremethylester**

erhielt man durch Umsetzung von 471g 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester mit 226,64 ml Acetanhydrid in 500ml Toluol. Farbloses kristallines Produkt. Schmp. 94 – 95°C.

15 b) 3-Acetylmino-4,5-dichlorthiophen-2-carbonsäuremethylester

erhielt man durch Reaktion von 19,9 g 3-Acetylaminothiophen-2-carbonsäuremethylester in 100ml Chloroform mit 17,9 ml Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2) in 120ml Chloroform durch Rühren 2 Stunden bei 40°C und anschließendem 15 Minuten Kochen unter Rückflußbedingungen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels

20 kristallisierte man in Ethylacetat. Kristalliner Feststoff. Schmp. 136 – 138 °C.

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

erhielt man durch katalytische Hydrierung einer Mischung aus 25 g 3-Acetylmino-4,5-dichlorthiophen-2-carbonsäuremethylester in 300ml Methanol, 9,5 g Triethylamin und 25 mit 10g Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur und 760 mm Hg-Säule (Normaldruck-Bedingungen). Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff filtrierte man vom Katalysator ab, destillierte das Lösungsmittel am Rotavapor ab und brachte das Produkt unter Wasser zur Kristallisation. Farblose kristalline Substanz. Schmp. 143-147°C.

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

erhielt man durch Röhren einer Lösung von 7g 3-Acetylamino-4-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester in einer Mischung aus 50 ml Methanol und 50ml konzentrierter Salzsäure 4 Stunden bei 60°C und 2 Tage bei Raumtemperatur. Man
5 filtrierte, destillierte das Lösungsmittel auf etwa 1/3 des Ausgangsvolumens ab, fügte ca 100ml Wasser zu und filtrierte die Kristalle nach dem Röhren bei Raumtemperatur ab. Kristallines Produkt. Schmp. 62 – 64 °C.

e) 3-Amino-4-chlorthiophen

10 erhielt man durch Erhitzen von 19,9 g 3-Amino-4-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester in einer Lösung aus 16,4g Kaliumhydroxid in 150ml Wasser unter Rückflußbedingungen 90 Minuten. Man kühlte auf 60°C ab und tropfte vorsichtig unter Röhren und unter Beibehaltung der Temperatur ca 170ml wässrige 2N HCl zu dem Reaktionsgemisch, wobei infolge Decarboxylierung starkes Schäumen stattfand.
15 Man rührte weitere 30 Minuten, kühlte ab, filtrierte den braunen Niederschlag ab, stellte das Filtrat mit NaOH auf pH 11-12 und extrahierte 3-4 mal mit Methylenchlorid. Man wusch die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und erhielt nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein braunes Öl, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde und unter Argon als Schutzgas aufbewahrt
20 wurde.

f) 4-Chlor-3-trifluoracetylaminothiophen

erhielt man durch Zugabe von 2,29g Trifluoracetanhydrid zu einer Lösung aus 2 g 3-Amino-4-chlorthiophen und 4,54 g Triethylamin in 40ml wasserfreiem THF. Exotherme
25 Reaktion. Man rührte sodann 3 Stunden bei Raumtemperatur, destillierte das Lösungsmittel ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und extrahierte mit Essigester. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser und anschließendem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhielt das gewünschte Produkt als öliges Material, das ohne weitere Reinigung weiter verarbeitet
30 wurde.

g) 2,4-Dichlor-3-trifluoracetylaminothiophen

Zu einer Lösung aus 2,3 g 4-Chlor-3-trifluoracetylaminothiophen in 60ml Eisessig tropfte man unter Rührung eine Lösung aus 1,4g N-Chlorsuccinimid in 25 ml Eisessig, rührte weitere 35 Minuten bei 40-45°C und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch aus 10 Volumenteilen Toluol und 2 Volumenteilen n-Heptan gereinigt und von der noch unumgesetzten Monochlor-Verbindung abgetrennt. Kristalline Verbindung. Schmp. 56 – 58°C.

10

h) 3-Amino-2,4-dichlorthiophen

Eine Mischung aus 0,26 g 2,4-Dichlor-3-trifluoracetylaminothiophen und 2,0 ml 80%ige Hydrazinhydrat-Lösung wurde 1 Stunde bei 50°C gerührt und nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur mit Wasser versetzt. Man extrahierte mit Ethylacetat, wusch mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Kristalliner Feststoff. Schmp.: 50 – 52°C.

i) 2,4-Dichlor-3-thienyl-isothiocyanat

Zu einer Mischung aus 8 ml Methylenchlorid, 0,825g Natriumhydrogencarbonat gelöst in 6 ml Wasser und 0,496 g Thiophosgen tropfte man im Verlauf von 15 Minuten eine Lösung aus 0,66 g 3-Amino-2,4-dichlorthiophen in 15 ml Methylenchlorid. Nach dem Rühren über 2-3 Stunden bei Raumtemperatur trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase weitere zweimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhielt das Isothiocyanat als dunkel gefärbtes Produkt, das man infolge seiner Empfindlichkeit ohne Reinigungsoperationen weiter umsetzte.

j) N-(4-Amino-3-thienyl)-N'-(2,4-dichlor-3-thienyl)thioharnstoff

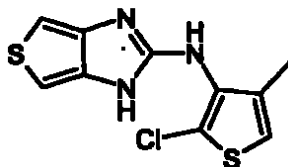
erhielt man analog der in Beispiel 5e beschriebenen Vorschrift durch Umsetzung von 0,84g 3,4-Diaminothiophen Dihydrobromid mit 0,8 g 2,4-Dichlor-3-thienyl-isothiocyanat

und 0,49g N-Ethyl-N,N-diisopropylamin in THF. Kristallines Produkt. Schmp. 110 – 115°C.

k) 2-(2,4-Dichlor-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid

- 5 Zu einer Mischung, dargestellt aus einer Lösung von 157 mg N-(4-Amino-3-thienyl)-N'-(2,4-dichlorthienyl)thiohamstoff in 15 ml THF und einer Lösung aus 51,08 mg NaOH in 2ml Wasser, tropfte man eine Lösung aus 108,4 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 ml wasserfreiem THF. Die erhaltene dunkle Lösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Nach
- 10 Extraktion mit Ethylacetat wusch man die organische Phase mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels reinigte man durch Säulenchromatografie an Kieselgel mit einem Gemisch von 20 Volumenteilen Ethylacetat, 10 Volumenteilen n-Heptan, 3 Volumenteilen Eisessig als Elutionsmittel, das sodann unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Man erhielt ein viskoses
- 15 amorphes Produkt, das in Ethylacetat gelöst und mit Chlorwasserstoffgas-gesättigtem Diethylether stark sauer gestellt wurde. Das sich abscheidende amorphe salzsaure Salz wurde durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Schmp.: > 300°C.

Beispiel 11: 2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol



- 20 erhält man durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu einer Suspension von 306 mg 2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol Hydrochlorid (Beispiel 5) in 40 ml Wasser, wobei ein pH von etwa 10 eingestellt wird. Nach dem Rühren der Suspension über 1 Stunde bei Raumtemperatur filtriert man den
- 25 Feststoff ab, wäscht ihn mehrfach mit Wasser und trocknet das Produkt im Luftstrom. Farbloses kristallines Produkt, Zersetzungspunkt ab 180°C.

Pharmakologische Daten:

Bestimmung der NHE-Hemmung

5 Testbeschreibung:

In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven

Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM)

10 bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH_4Cl -
15 Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH_4Cl -Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgSO_4 , 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 μl eines NH_4Cl -freien Puffers (s. u.) zu 25 μl Aliquots der in NH_4Cl -
20 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
25 CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-
Wertes wurden die Zellen in einem Na^+ -freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M KOH wird ein pH von 7,0
30 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na^+ -haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration

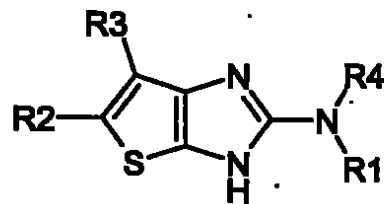
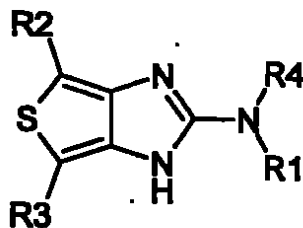
einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC₅₀-Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

5 Ergebnisse:

Beispiel	IC ₅₀ (NHE3)
Beispiel 2	0,22 µM
Beispiel 5	0,15 µM
Beispiel 6	6,51 µM
Beispiel 9	1,43 µM
Beispiel 10	0,32 µM

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formeln I oder II,



5

worin bedeuten

R1 Phenyl, das in 2- und 6-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

10

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,
Chlor, Brom, Iod, Cyano, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy, Nitro
oder -X-R7;

15

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

X CH₂, O, NH oder S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

oder

20 R1 3-Thienyl das in 2- und 4-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,
Chlor, Brom, Iod, CN, NO₂, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy oder
-X-R7;

25

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

X CH₂, O, NH, S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

R2 und R3

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃, oder -Y-R8;

R8 Methyl, Trifluormethyl oder CH₂-CF₃;

Y CH₂, O, NH oder S(O)_m;

m Null, eins oder zwei,

10 R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl oder CH₂-CF₃;
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

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

15 R1 Phenyl, das in 2- und 6-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,
Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,
Chlor, Brom, Iod, Cyano, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy, Nitro
20 oder -X-R7;

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

X CH₂, O, NH oder S(O)_n;

n Null, eins oder zwei;

25 wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;
oder

R1 3-Thienyl das in 2- und 4-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;
R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl,

30 Cycloalkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen, Vinyl, Ethinyl, Fluor,

41

Chlor, Brom, Iod, CN, NO₂, Trifluormethyl, SF₅, Methoxy oder
-X-R7;

R7 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Trifluormethyl
oder CH₂-CF₃;

5 X CH₂, O, NH, S(O)_n;
n Null, eins oder zwei;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

R2 und R3

unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, CN, OH,
10 -O-CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃, oder -Y-R8;

R8 Methyl, Trifluormethyl oder CH₂-CF₃;

Y CH₂, O, NH oder S(O)_m;

m Null, eins oder zwei,

R4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl oder CH₂-CF₃;

15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

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

R1 Phenyl, das in 2- und 6-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;

20 R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor,
Chlor, Brom oder Trifluormethyl;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

oder

25 R1 3-Thienyl das in 2- und 4-Stellung mit den Resten R5 und R6 substituiert ist;

R5 und R6

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Fluor,
Chlor, Brom oder Trifluormethyl;

wobei R5 und R6 nicht beide gleichzeitig Wasserstoff entsprechen;

30

R2, R3 und R4 Wasserstoff

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

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

- 5 2-(4-Methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-(2-Trifluormethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-(2,6-Dimethylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

- 10 2-(2,6-Difluorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-(2-Chlor-6-methylphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,
2-(2,4-Dichlor-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol
und

2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

- 15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

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

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

- 20 2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol
und

2-(2,4-Dichlor-3-thienylamino)-1H-thieno[3,4-d]imidazol,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und deren Trifluoressigsäuresalze.

- 25 6. Verbindungen der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Medikament.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
30 eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, von schlafbedingten Atemstörungen, Schlafapnoen, oder des Schnarchens, zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen

- Nierenerkrankungen, des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens, oder von Störungen der Darmfunktion, zur Behandlung oder Prophylaxe des Bluthochdrucks, der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit
- 5 resultieren, Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, und von Erkrankungen des Zentralnervensystems, 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
- 10 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
- 15 Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, von Protozoen-Erkrankungen, 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
- 20 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 Herstellung eines Medikaments zur Verminderung cytotoxischer Effekte oder zur Verwendung als Diagnostika.
- 25
8. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, von
- 30 schlafbedingten Atemstörungen, Schlafapnoen, oder des Schnarchens, zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens, oder von

Störungen der Darmfunktion, zur Behandlung oder Prophylaxe des Bluthochdrucks, der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, und von Erkrankungen des Zentralnervensystems, von

5 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

10 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, der Malaria, zur Behandlung von

15 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

20 altersbedingter Gewebsveränderung, zur Gesunderhaltung und Lebensverlängerung oder zur Herstellung eines Medikaments zur Verminderung cytotoxischer Effekte.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 allein oder in

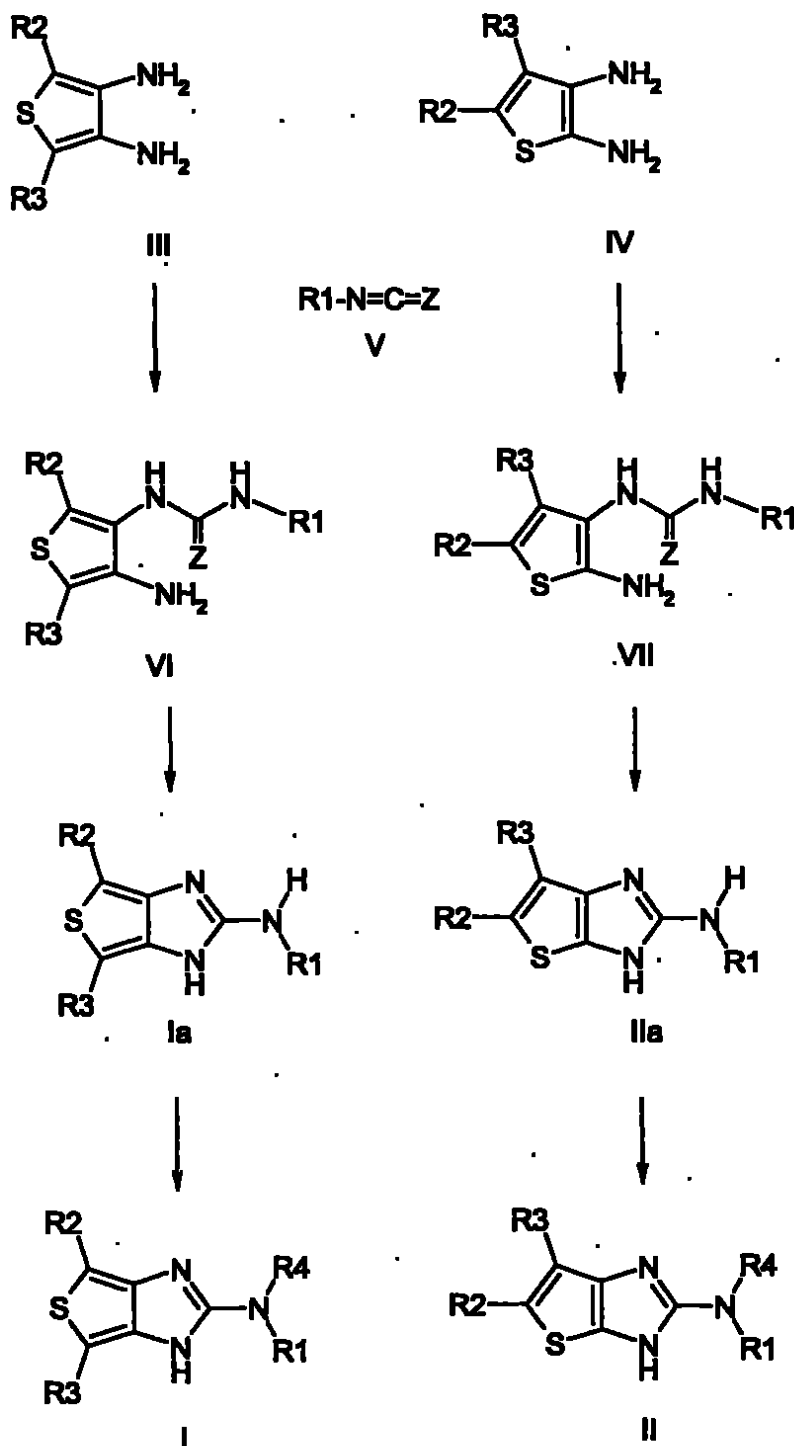
25 Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, von Schlaf-bedingten Atemstörungen oder Schlafapnoen.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch

30 verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Schnarchens.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder zur Prophylaxe von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, des akuten Nierenversagens oder des chronischen Nierenversagens.
12. Verwendung einer Verbindung der Formel I oder II oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen der Darmfunktion.
13. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I oder II und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.
14. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I oder II und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen, in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formeln I oder II und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) ein Diamin der Formeln III oder IV mit einem Cyanat der Formel V zu einem Harnstoff-Derivat der Formel VI oder VII umsetzt
 - b) das Harnstoff-Derivat der Formel VI oder VII zu einer Verbindung der Formeln Ia oder IIa cyclisiert
- und

c) zur Herstellung einer Verbindung der Formeln I oder II, in der R4 verschieden von Wasserstoff ist, eine Verbindung der Formeln Ia oder IIa zu einer Verbindung der Formeln I oder II derivatisiert,



5 worin R1, R2, R3 und R4 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung besitzen und wobei Z Sauerstoff oder bevorzugt Schwefel ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/009836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/04 A61K31/4188 A61P1/00 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 bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 June 2002 (2002-06-13) cited in the application the whole document	1-15
A	JEN T ET AL: "AMIDINES AND RELATED COMPOUNDS. 6 STUDIES ON STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ANTIHYPERTENSIVE AND ANTISECRETORY AGENTS RELATED TO CLONIDINE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 18, no. 1, 1975, pages 90-99, XP000567062 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-15

☐ 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 claim 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

14 January 2005

Date of mailing of the international search report

24/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stroeter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0246169	A	13-06-2002	DE 10060292 A1 20-06-2002
			AU 1913502 A 18-06-2002
			BR 0115936 A 28-10-2003
			CA 2430412 A1 13-06-2002
			CN 1478081 T 25-02-2004
			CZ 20031538 A3 17-09-2003
			EE 200300193 A 15-08-2003
			WO 0246169 A1 13-06-2002
			EP 1341770 A1 10-09-2003
			HU 0400967 A2 30-08-2004
			JP 2004517086 T 10-06-2004
			MX PA03004932 A 10-09-2003
			NO 20032490 A 22-07-2003
			NZ 526250 A 26-11-2004
			SK 6822003 A3 04-11-2003
			US 2002132842 A1 19-09-2002
			US 2003191170 A1 09-10-2003
			ZA 200303932 A 15-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP2004/009836

24
33

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSBEGRIFFSTANDS

IPK 7 C07D495/04 A61K31/4188 A61P1/00 A61P11/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Konstellationssystem und Konstellationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	WO 02/46169 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Juni 2002 (2002-06-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
A	JEN T ET AL: "AMIDINES AND RELATED COMPOUNDS. 6 STUDIES ON STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ANTIHYPERTENSIVE AND ANTISECRETORY AGENTS RELATED TO CLONIDINE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 18, Nr. 1, 1975, Seiten 90-99, XP000567062 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Stile Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

"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 erfindungsbasierender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsbasierender 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

14. Januar 2005

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

24/01/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Stroeter, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2004/009836

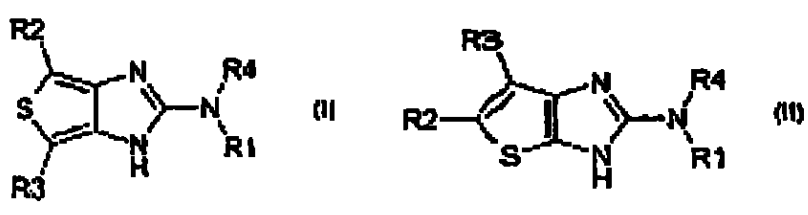
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0246169 A	13-06-2002	DE 1 0060292 A1	20-06-2002
		AU 1913502 A	18-06-2002
		BR 0115936 A	28-10-2003
		CA 2430412 A1	13-06-2002
		CN 1478081 T	25-02-2004
		CZ 20031538 A3	17-09-2003
		EE 200300193 A	15-08-2003
		WO 0246169 A1	13-06-2002
		EP 1341770 A1	10-09-2003
		HU 0400967 A2	30-08-2004
		JP 2004517086 T	10-06-2004
		MX PA03004932 A	10-09-2003
		NO 20032490 A	22-07-2003
		NZ 526250 A	26-11-2004
		SK 6822003 A3	04-11-2003
		US 2002132842 A1	19-09-2002
		US 2003191170 A1	09-10-2003
		ZA 200303932 A	15-04-2004

25
34

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

- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
24 de marzo de 2005 (24.03.2005)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/026173 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 495/04
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/009836
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 3 Septiembre 2004 (3.09.2004)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
103 41 240.9 8 Septiembre 2003 (08.09.2003)DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: AVENTIS
PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 65929
Frankfurt (Alemania).
- (72) Inventores: y
- (75) Inventores/Solicitantes (sólo US): LANG Hans-Jochen (DE/DE); Rüdeshheimer
Strasse 7, 65719 Hofheim(Alemania), HEINELT Uwe (DE/DE); Mosbacher
Strasse 54, 65187 Wiesbaden (Alemania), WIRTH Klaus (DE/DE); Robert-
Schumann-Ring 104, 65830 Kriftel (DE), LICHER Thomas (DE/DE); Am
Hübenbusch 12, 65812 Bad Soden (Alemania).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SY TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54)Título: TIENOIMIDAZOLES SUSTITUIDOS, METODO PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DEL MISMO COMO UN MEDICAMENTO O ADYUVANTE DE DIAGNÓSTICO Y MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE

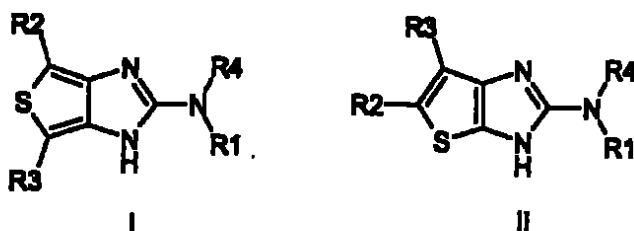


La invención se refiere a tienoimidazoles sustituidos de fórmula (I) o (II) en la que R1 a R4 tienen los significados dados en las reivindicaciones. Medicamentos que comprenden compuestos de este tipo son útiles para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades. Los compuestos encuentran aplicación, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades respiratorias y de ronquidos, para mejorar el proceso respiratorio, para tratar enfermedades agudas y crónicas de los riñones y los intestinos, enfermedades provocadas por acontecimientos isquémicos y/o de reperfusión, enfermedades proliferadoras o fibróticas, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central, del metabolismo de lípidos y de la diabetes, de la coagulación sanguínea y de infestación por parásitos

Tienoimidazoles sustituidos, método para su producción y uso del mismo como un medicamento o adyuvante de diagnóstico y medicamento que los comprende

La invención se refiere a imidazoles sustituidos. Los medicamentos que comprenden compuestos de este tipo son útiles en la prevención o tratamiento de diversos trastornos. Por ejemplo, algunos usos de los compuestos incluyen el tratamiento de trastornos respiratorios de ronquidos y mejoran también el conducto respiratorio, para tratar trastornos agudos y crónicos de los riñones y los intestinos, trastornos que resultan de acontecimientos isquémicos y/o de reperfusión y que resultan de acontecimientos proliferadores o fibróticos, el tratamiento o profilaxis de trastornos del sistema nervioso central, de metabolismo de lípidos y de diabetes, de la coagulación sanguínea y de infestación por parásitos.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I o II



en la cual

R1 es fenilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 6;

R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etinilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, trifluorometilo, SF₆, metoxi, nitro o -X-R7;

R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH₂-CF₃;

X es CH₂, O, NH o S(O)_n;

n es cero, uno o dos;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

o

R1 es 3-tienilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 4;

R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etinilo, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO₂, trifluorometilo, SF₆, metoxi o -X-R7;

R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH₂-CF₃;

X es CH₂, O, NH o S(O)_n;

n es cero, uno o dos;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;
R2 y R3 son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃ o -Y-R8;
R8 es metilo, trifluorometilo o -CH₂-CF₃;
5 Y es CH₂, O, NH o S(O)_m;
m es cero, uno o dos,
R4 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o CH₂-CF₃;
y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus sales de ácido trifluoroacético.
Se le da preferencia a los compuestos de fórmula I, en la cual
10 R1 es fenilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 6;
R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etinilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, trifluorometilo, SF₆, metoxi, nitro o -X-R7;
15 R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH₂-CF₃;
X es CH₂, O, NH o S(O)_n;
n es cero, uno o dos;
en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno; o
R1 es 3-tienilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2
20 y 4;
R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etinilo, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO₂, trifluorometilo, SF₆, metoxi o -X-R7;
R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH₂-CF₃;
25 X es CH₂, O, NH o S(O)_n;
n es cero, uno o dos;
en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;
R2 y R3 son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃ o -Y-R8;
30 R8 es metilo, trifluorometilo o CH₂-CF₃;
Y es CH₂, O, NH o S(O)_m;
m es cero, uno o dos,
R4 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o CH₂-CF₃;
y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus sales de ácido trifluoroacético.
35 Se hace referencia particular a los compuestos de fórmula I, en la cual
R1 es fenilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 6;

R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno; o

5 R1 es 3-tienilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 4;

R5 y R6 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

10 R2, R3 y R4 son cada uno hidrógeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus sales de ácido trifluoroacético.

Una realización se refiere a compuestos de fórmulas I y II, en las que R5 y R6 son descritos cada uno independientemente por hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo, pero R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno; se le proporciona preferencia a los compuestos en los que R5 y R6 son cada uno independientemente descritos por hidrógeno, metilo, flúor, cloro o trifluorometilo, pero R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno.

Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmulas I y II, en las que R5 y R6 no son los dos descritos por hidrógeno.

20 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmulas I y II, en las que R2 y R3 son cada uno independientemente descritos por hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo; se le proporciona preferencia a los compuestos en los que R2 y R3 son cada uno independientemente descritos por hidrógeno y metilo; se le proporciona una preferencia muy particular a los compuestos en los que R2 y R3 son los dos descritos por hidrógeno.

25 Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmulas I y II, en las que R4 es descrito por hidrógeno, metilo o etilo; se le proporciona preferencia a los compuestos en los que R4 es descrito por hidrógeno.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula I seleccionados entre el grupo de

- 30 2-(4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol,
2-(2-trifluorometilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol,
2-(2,6-dimetilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
35 2-(2,6-difluorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
2-(2,4-dicloro-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol, y

2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imi-dazol,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus sales de ácido trifluoroacético.

Son preferidos de forma particularmente especial los compuestos de fórmula I seleccionados entre el grupo de

5 2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol, y

2-(2,4-dicloro-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus sales de ácido trifluoroacético.

10 Cuando los compuestos de fórmula I o II contienen uno o más centros de asimetría, éstos pueden tener cada uno independientemente la configuración S o R. Los compuestos pueden estar presentes como isómeros ópticos, como diastereómeros, como racematos o como mezclas en cualquier relación de los mismos.

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

15 Los compuestos de fórmulas I y II se pueden unir a ácidos para formar sales. Las sales por adición de ácidos útiles son, en particular, sales de todos los ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo haluros, en particular hidroccloruros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerol-fosfatos, benzoatos, oxalatos, 20 maleatos y pamoatos, pero también trifluoroacetatos.

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto es válido también cuando portan sustituyentes o se producen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales alcoxi, radicales alquilamino y radicales alquilsulfonilo. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo o isopropilo (=1-metiletilo). Los 25 radicales alquilo preferidos son metilo o etilo, más preferentemente metilo. En los radicales alquilo, uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Ejemplos de estos radicales fluoroetilo son trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquiera de las posiciones.

30 Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Los radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquiera de las posiciones.

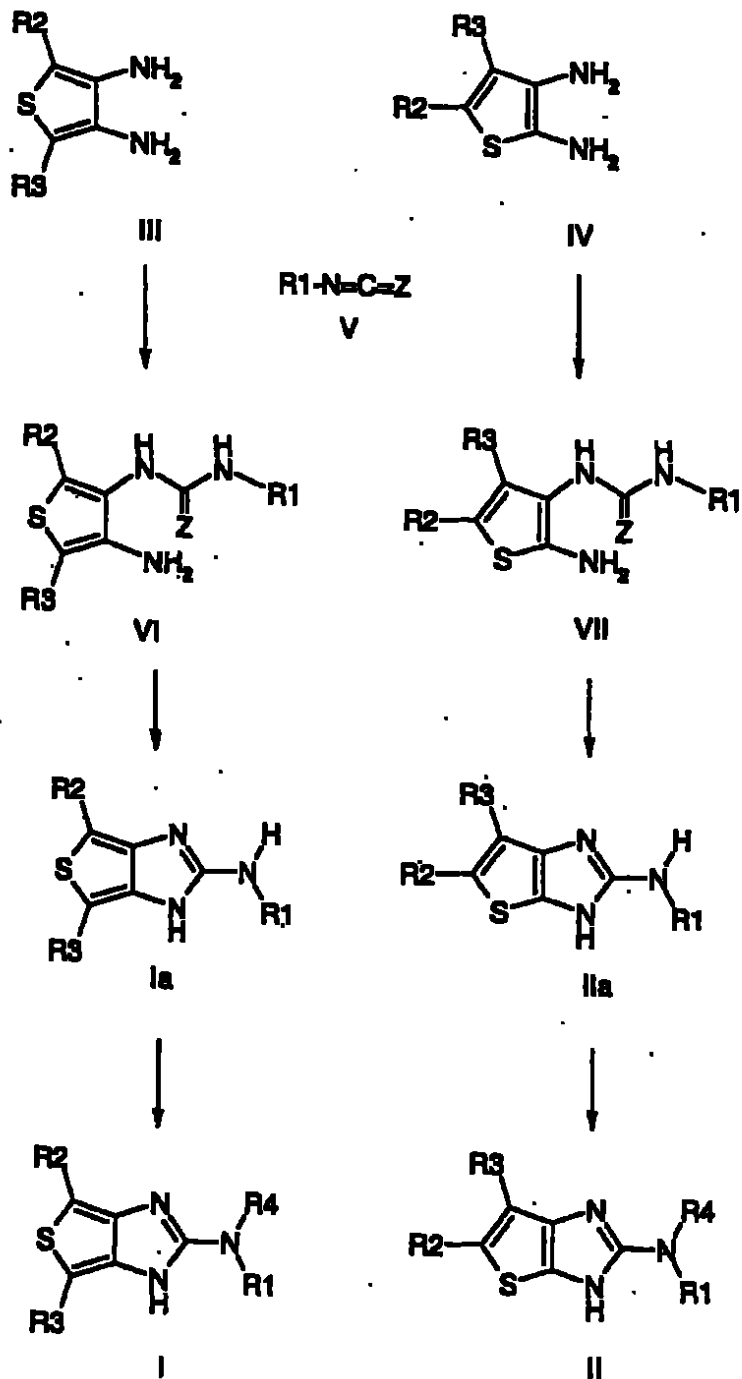
Los radicales cicloalquilo se pueden producir como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo como ciclopropilmetilo.

35 La presente invención proporciona también el procedimiento, descrito con posterioridad, para preparar los compuestos de fórmulas I y/o II.

44
40

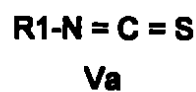
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmulas I o II y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

- a) hacer reaccionar una diamina de fórmulas III o IV con un cianato de fórmula V para proporcionar un derivado de urea de fórmula VI o VII,
- b) ciclar el derivado de urea de fórmula VI o VII para proporcionar un compuesto de fórmulas Ia o IIa, y
- c) preparar un compuesto de fórmulas I o II, en el que R4 es distinto de hidrógeno, hacer derivar un compuesto de fórmulas Ia o IIa para proporcionar un compuesto de fórmulas I o II



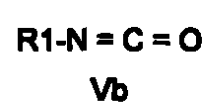
en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno como se definieron anteriormente, y en donde Z es oxígeno o preferentemente azufre.

Por ejemplo, las sustancias descritas por la fórmula I o II pueden ser preparadas a partir de isotiocianatos de fórmula Va



y las diaminas apropiadas de fórmula III o IV. Para esta finalidad, la diamina de fórmula III o IV se hace reaccionar inicialmente en un disolvente inerte, por ejemplo, un éter como tetrahidrofurano, con el isotiocianato apropiado de fórmula Va, y la operación se efectúa generalmente a temperaturas de 0°C a 100°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Los isotiocianatos de fórmula Va, si no están disponibles en el comercio, pueden ser preparados a partir de las anilinas apropiadas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tratando con tiofosgeno (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) o tiocarbonildiimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104). El derivado de tiourea formado como un intermedio puede ser ciclado en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol como etanol, por ejemplo, por medio de yoduro de metilo (Synthesis, 1974, 41-42) o carbodiimida (Synthesis, 1977, 864-865) a temperaturas de 0°C a 100°C, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del disolvente o a temperatura ambiente, hasta el correspondiente compuesto de fórmula Ia o IIa. Un método de ciclación adicional consiste en la acción de un cloruro de sulfonilo, por ejemplo cloruro de toluenosulfonilo, sobre el derivado de tiourea formado en un disolvente inerte, por ejemplo un éter como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0°C y 100°C, por ejemplo a temperatura ambiente, y se proporciona preferencia a un tratamiento en presencia de una base, por ejemplo NaOH o KOH.

Además de los isotiocianatos anteriormente descritos de fórmula Va, los isocianatos de fórmula Vb



se pueden hacer reaccionar también con diaminas del tipo de la fórmula II o III para proporcionar compuestos de fórmula Ia o IIa. En este caso, el derivado de urea formado como un intermedio es ciclado a los correspondientes compuestos de fórmula Ia o IIa, preferentemente con oxicloruro de fósforo.

Los isocianatos apropiados de Fórmula Vb y las diaminas de fórmula III o IV están disponibles en el comercio o pueden ser preparados según procedimientos o por analogía a los mismos que son descritos en la bibliografía y son conocidos por los expertos en la técnica.

Para una derivación opcional, los compuestos de fórmulas generales Ia o IIa son inicialmente desprotonados con una base inorgánica, por ejemplo NaH, o una base orgánica, a una temperatura entre -30°C y 100°C, preferentemente a TA (temperatura ambiente) y seguidamente se hacen reaccionar con un electrófilo adecuado, por ejemplo haluros como yoduro de metilo, a una temperatura entre -30°C y 100°C, prefe-

rentemente a TA, para proporcionar derivados de fórmulas I o II, en las que R4 no es hidrógeno.

El tratamiento y adicionalmente la purificación de los productos y/o intermedios se efectúan mediante los métodos habituales como extracción cromatografía o cristalización y los secados habituales.

En la presente invención, ha sido posible sorprendentemente mostrar que los compuestos de fórmulas I y II constituyen potentes inhibidores de intercambio de sodio/protones (NHE), especialmente del intercambiador de sodio/protones de tipo 3 (NHE3).

Los inhibidores de NHE3 conocidos hasta ahora son derivados, por ejemplo, de compuestos del tipo acilguanidina (documento EP 825.178), tipos de norbornilamina (documento WO 01144164), tipo 2-guanidinoquinazolina (documento WO 0179186) tipo benzamidina (documentos WO 0121582, WO 0172742) o tipo tetrahidroisoquinolina (documentos WO 03048129, WO 03055880). La escualamina que ha sido análogamente descrita como un inhibidor de NHE3 (M. Donowitz et al. Am. J. Physik, 276 (Cell Physiol. 45): C136-C144), según el actual estado de conocimientos, no actúa directamente como los compuestos de fórmula I o II, sino que en lugar de ello lo hace a través de un mecanismo indirecto y, por tanto, no consigue su resistencia máxima de acción hasta después de una hora. Estos inhibidores de NHE3 que tienen diferentes tipos de acción mecánica son adecuados, por ejemplo, como asociaciones de combinación de los compuestos de la presente invención.

La clonidina, que está lejanamente relacionada con los compuestos de la invención, se conoce que es un inhibidor de NHE débil. Sin embargo, su acción sobre el NHE3 de la rata es extremadamente moderado a la mitad de la concentración inhibidora máxima (IC₅₀) de 620 µM. En lugar de ello, tiene cierta selectividad por el NHE2 (J. Orłowski et al. J. Biol. Chem. 268, 25536). Por lo tanto, debe ser citada más bien como un inhibidor de NHE2. Además de la débil acción de NHE, la clonidina tiene una elevada afinidad respecto al receptor alfa 2 adrenérgico y el receptor I1 de imidazolina que provoca una fuerte acción de disminución del azúcar en sangre (Ernsberger et al. Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987).

Se describen compuestos que son similares a la clonidina pero que tienen un tiofeno en lugar del anillo de fenilo en el documento DE 1941761. Las estructuras de la fórmula I o II descritas en la presente memoria descriptiva difieren de los compuestos existentes por la condensación de un radical de tieno al resto de imidazol de la fórmula I o II. Esta distinción permite que sean eliminados los efectos cardiovasculares indeseados del tipo de la clonidina anteriormente descritos mediados por la acción de un alfa-adreno-receptor. Al mismo tiempo, como consecuencia de las diferencias de susti-

45
44

tución, las propiedades inhibitoras de NHE de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son aumentada hasta un intervalo micromolar y submicromolar, mientras que los compuestos descritos en el documento DE 1941761 exhiben solamente efectos inhibitoras de NHE muy débilmente pronunciados, si se producen. Por ejemplo, el hipotensor descrito en la solicitud DE1941761, tiamenidina, en un intervalo de concentración terapéuticamente utilizable, no tiene acciones inhibitoras relevantes sobre los subtipos de NHE investigados, NHE1, NHE2, NHE3 y NHE5.

La solicitud WO 03053434 propone inhibidores de NHE3 del tipo de imidazolina, la solicitud de patente WO 03101984 del tipo de tiofeno y la solicitud DE 10304374 del tipo de imidazol. Los inhibidores de NHE3 del tipo bencimidazol son descritos en los documentos WO 0246169 y DE 10304294. Se ha encontrado, sorprendentemente, que los compuestos de fórmulas I y II descritos en la presente memoria descriptiva constituyen análogamente potentes inhibidores de NHE3 y tienen también propiedades ventajosas farmacológicas y farmacocinéticas.

El NHE3 se encuentra en el cuerpo de diversas especies, preferentemente en la vesícula biliar, los intestinos y los riñones (Larry Fliegel et al., Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1998), pero pudo ser detectado también en el cerebro (E. Ma et al., Neuroscience 79: 591-603).

Como consecuencia de las propiedades inhibitoras de NHE, los compuestos de fórmulas I y II y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para prevenir y tratar trastornos que son provocados por la activación o por un NHE activado, y también trastornos para los que el deterioro relacionado con NHE es una causa secundaria.

Como los inhibidores de NHE actúan predominantemente a través de la influencia sobre la regulación del pH celular, estos pueden ser combinados favorablemente con otros compuestos que regulen análogamente el pH intercelular, en cuyo caso los componentes de la combinación son inhibidores del grupo de enzimas de anhidrasas carbónicas, inhibidores de sistemas de transporte de iones de bicarbonato como el cotransportador de bicarbonato de sodio (NBC) o el intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE) y también con inhibidores de NHE que tengan una acción inhibitora distinta de los subtipos de NHE, ya que pueden amplificar o modular los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores de NHE descritos en la presente memoria descriptiva.

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

Una propiedad característica de la acción farmacológica de los compuestos de fórmula I o II es que conducen a una mejora en el conducto respiratorio. Por lo tanto,

pueden ser aplicados al tratamiento de estados respiratorios interrumpidos como puede ocurrir, por ejemplo, en los siguientes estados clínicos y enfermedades: conducto respiratorio central interrumpido (por ejemplo, apneas del sueño centrales, muerte infantil súbita, hipoxia postoperatoria), trastornos respiratorios relacionados con los músculos, trastornos respiratorios después de una ventilación a largo plazo, trastornos respiratorios en el transcurso de la adaptación a la altitud, el tipo obstructivo y mixto de apneas del sueño, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia.

Además, los compuestos aumentan el tono muscular de las vías respiratorias superiores, por lo que se suprimen los ronquidos. Por lo tanto, los compuestos especificados encuentran ventajosamente un uso para preparar un medicamento para prevenir y tratar apneas del sueño y trastornos respiratorios relacionados con los músculos y para preparar un medicamento para prevenir y tratar los ronquidos.

Una combinación de un inhibidor de NHE de fórmula I o II con un inhibidor de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida) se puede encontrar que es ventajosa, y esta última induce una acidosis metabólica y, por tanto, aumenta por sí misma la actividad respiratoria, con lo que se puede conseguir una acción aumentada y un uso reducido del ingrediente activo.

Como una consecuencia de su acción inhibidora de NHE3, los compuestos de la invención protegen las reservas de energía celular que son rápidamente agotadas en el transcurso de acontecimientos tóxicos y patógenos y, por tanto, conducen al deterioro celular o la muerte celular. La absorción de sodio de energía intensiva y consumo de ATP en el túbulo próximo es temporalmente cortada bajo la influencia de los inhibidores de NHE3 y, por tanto, la célula puede sobrevivir una situación patógena, isquémica o tóxica aguda. Por lo tanto, los compuestos son adecuados, por ejemplo, como un medicamento para tratar acontecimientos isquémicos, por ejemplo, de fallo renal agudo. Además, los compuestos son adecuados también para tratar todos los trastornos renales crónicos y formas de nefritis que conducen a un fallo renal crónico como consecuencia de una excreción de proteínas aumentada. Consecuentemente, los compuestos de fórmula I o II son adecuados para preparar un medicamento para tratar un deterioro diabético tardío, nefropatía diabética y trastornos renales crónicos, especialmente de todas las inflamaciones renales (nefritidas) que están asociadas con una excreción aumentada de proteínas/albumina.

Se ha encontrado que los compuestos usados de acuerdo con la invención tienen una acción laxante suave y, consecuentemente, pueden ser usados también ventajosamente como laxantes en el acontecimiento de estreñimiento tenaz.

Además, los compuestos de la invención pueden ser usados también ventajosamente para la prevención y terapia de trastornos agudos y crónicos del tracto intestinal que están provocados, por ejemplo, por estados isquémicos en la zona intestinal y/o por la reperfusión posterior o por estados y acontecimientos inflamatorios. Estas complicaciones pueden ser observadas, por ejemplo, como consecuencia de peristalsis intestinal inadecuada como se puede observar frecuentemente, por ejemplo, después de intervenciones quirúrgicas, en el acontecimiento de estreñimiento tenaz o actividad intestinal grandemente reducida.

Los compuestos de la invención proporcionan la posibilidad de prevenir la formación de piedras vesiculares.

Los inhibidores de NHE de la invención son generalmente adecuados para tratar enfermedades que están inducidas por isquemia y reperfusión.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención son adecuados como medicamentos antiarrítmicos.

Sus componentes cardioprotectores hace que los inhibidores de NHE sean extraordinariamente adecuados para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto, y también para tratar angina pectoris, en cuyo caso también inhiben de forma preventiva o reducen grandemente los procedimientos patofisiológicos en los que surge un deterioro isquémicamente inducido, especialmente en la provocación de arritmias cardíacas isquémicamente inducidas. Debido a las acciones protectoras contra situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de fórmula I ó II usados de acuerdo con la invención, consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio de Na^+/H^+ celular, pueden ser usados como un medicamento para tratar cualquier enfermedad inducida por isquemia aguda o crónica o enfermedades inducidas principal o secundariamente por la misma.

Se refiere también a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser usados en trasplantes de órganos, en cuyo caso los compuestos pueden ser usados para la preparación de los órganos en el donante antes y durante la extirpación, y de los órganos extirpados, por ejemplo, en el transcurso del tratamiento o su almacenamiento en líquidos de baños fisiológicos, y en el transcurso de la transferencia al organismo del receptor previamente tratado con compuestos de fórmula I o II.

Los compuestos son análogamente medicamentos útiles que tienen una acción protectora en la realización de intervenciones quirúrgicas angioplásticas, por ejemplo, en el corazón o cualquiera otro de los órganos y vasos periféricos.

Como los inhibidores de NHE protegen el tejido y los órganos humanos eficazmente no solamente contra el deterioro que es provocado por isquemia y reperfusión,

sino también contra la acción citotóxica de medicamentos, como se usa especialmente en la terapia del cáncer y la terapia de trastornos autoinmunes, la administración combinada con compuestos de fórmula I o II es adecuada para reducir o suprimir los efectos citotóxicos de una terapia. La reducción de los efectos citotóxicos, especialmente en una cardiotoxicidad, como consecuencia de la medicación conjunta con inhibidores de NHE, permite también que la dosis de productos terapéuticos citotóxicos sea aumentada y/o se prolongue la medicación con estos medicamentos. La ventaja terapéutica de esta terapia citotóxica puede ser considerablemente aumentada mediante la combinación con inhibidores de NHE.

10 Los compuestos de fórmula I o II son especialmente adecuados para una terapia con medicamentos que tienen un componente cardiotóxico indeseado.

De acuerdo con su acción protectora contra un deterioro isquémicamente inducido, los compuestos de la invención son también adecuados como medicamentos para tratar isquemias del sistema nervioso, especialmente del sistema nervioso central y son adecuados, por ejemplo, para tratar la apoplejía o edema cerebral.

15 Los compuestos de fórmula I o II son adecuados también para la terapia y profilaxis de trastornos y alteraciones que están inducidos por una hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, especialmente para tratar trastornos epilépticos, espasmos clónicos y tónicos centralmente inducidos, estados de depresión psicológica, estados de ansiedad y psicosis. En estos casos, es posible emplear los inhibidores de NHE de la invención solos o en combinación con otras sustancias antiepilépticas o ingredientes activos antipsicóticos, o inhibidores de anhidrasa carbónica, por ejemplo con acetazolamida y también con inhibidores adicionales de NHE o del intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE).

25 Además, los compuestos de la invención de fórmula I o II son análogamente adecuados para tratar tipos de choque, por ejemplo choque alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Los compuestos de fórmula I o II pueden ser usados análogamente para prevenir o para tratar trastornos trombóticos ya que, como inhibidores de NHE, pueden inhibir también su agregación plaquetaria. Además, pueden inhibir o prevenir la liberación excesiva que tiene lugar después de la isquemia y reperfusión de mediadores de inflamación y coagulación, especialmente de factor de von Willebrand y de proteínas de selectina trombogénica. Esto permite que la acción patógena de factores relevantes trombogénicos y de inflamación sea reducida y eliminada. Por lo tanto, los inhibidores de NHE de la presente invención pueden ser combinados con ingredientes activos adicionales anticoagulantes y/o trombolíticos, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejidos recombinante o natural, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico,

antagonistas de trombina, antagonistas de factor Xa, medicamentos que tienen actividad fibrinolítica, antagonistas de receptores de tromboxano, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. El uso combinado de los presentes inhibidores de NHE con inhibidores de NCBE y/o con inhibidores de anhidrasa carbónica, por ejemplo con acetazolamida, es particularmente favorable.

Además, los inhibidores de NHE de la invención presentan una fuerte acción inhibidora sobre la proliferación de células, por ejemplo sobre la proliferación de células de fibroblastos y sobre la proliferación de células de músculos vasculares lisos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I o II son útiles como agentes terapéuticos valiosos para enfermedades en las que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, y por lo tanto pueden ser usados como agentes antiateroscleróticos, contra el fallo renal crónico y contra cánceres. Por lo tanto, pueden ser usados también para tratar hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo del corazón y la próstata. Los compuestos de fórmula I o II por lo tanto son adecuados para prevenir y tratar el fallo cardíaco (fallo cardíaco congestivo = CHF) y también en el tratamiento y la prevención de la hiperplasia de próstata o hipertrofia de próstata.

Una característica adicional de los inhibidores de NHE es un retraso o prevención de los trastornos fibróticos. Por tanto, son adecuados como un agente excelente para tratar fibrosis del corazón y también fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otros trastornos fibróticos.

Como el NHE es significativamente aumentado en hipertensiones esenciales, los compuestos de fórmula I o II son adecuados para prevenir y para tratar la presión sanguínea elevada y trastornos cardiovasculares. En estos casos, pueden ser usados solos o con una combinación adecuada y un componente de la formulación para el tratamiento de la presión sanguínea elevada y de trastornos cardiovasculares. Por ejemplo, uno o más diuréticos que tengan una acción de tipo tiazida, diuréticos con acción sobre el asa de Henle, antagonistas de aldosterona y pseudoaldosterona como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamteren, espironolactona o eplerona, pueden ser combinados con compuestos de fórmula I o II. Además, los inhibidores de NHE de la presente invención pueden ser usados en combinación con antagonistas de calcio como verapamilo, diltiazem, amlodipina o nifedipina y también con inhibidores de ACE, por ejemplo, ramiprilo, enalaprilo, lisinoprilo, fosinoprilo o captoprilo. Otros componentes favorables de combinación son bloqueadores β como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de angiotensina y sus subtipos receptores como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, antagonistas de receptores de adenosina, inhibidores y activadores de canales de potasio

como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromocalim, micoxidilo y sus derivados, activadores de los canales de potasio sensibles a ATP mitocondial (canal mito K(ATP)), inhibidores de canales de potasio adicionales como Kv1.5, etc.

5 Como una consecuencia de su acción antiflogística, los inhibidores de NHE de la invención pueden ser usados como fármacos antiinflamatorios. Mecanísticamente, es la inhibición de la liberación de mediadores de inflamación lo que es apreciable. Por tanto, los compuestos pueden ser usados solos o en combinación con un agente anti-
flogístico en la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y agu-
dos. Los componentes de la combinación usados son ventajosamente fármacos antiin-
10 flamatorios esteroidales y no esteroidales.

Se ha encontrado también que los inhibidores de NHE exhiben una influencia ventajosa sobre las lipoproteínas del suero. Por lo tanto, pueden ser empleados para la profilaxis y para la regresión de lesiones ateroscleróticas ya que eliminan un factor de riesgo causal. Estos incluyen no solamente las hiperlipidemias primarias, sino tam-
15 blén ciertas hiperlipidemias secundarias que se producen, por ejemplo, en la diabetes. Además, los inhibidores de NHE conducen a una reducción distintiva de infartos inducidos por anomalidades metabólicas y especialmente a una reducción significativa del tamaño del infarto inducido y su gravedad.

Los inhibidores de NHE de fórmula I o II, por lo tanto, pueden ser usados venta-
20 josamente para la preparación de un medicamento para tratar la hipercolesterolemia; para la preparación de un medicamento para prevenir la aterogénesis; para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar la aterosclerosis, para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar enfermedades que están inducidas por nive-
les aumentados de colesterol, para la preparación de un medicamento para prevenir y
25 tratar enfermedades que están inducidas por una disfunción endotelial, para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar la hipertensión inducida por aterosclerosis, para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar la trombosis inducida por aterosclerosis, para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar el deterioro isquémico inducido por disfunción de hipercolesterolemia y endotelial y el
30 deterioro de reperfusión post-isquémico, para la preparación de un medicamento para prevenir y para tratar hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías y fallo cardíaco congestivo (CHF), para la preparación de un medicamento para prevenir y tratar vasoespasmos coronarios inducidos por hipercolesterolemia y disfunción endotelial e infartos de miocardio, para la preparación de un medicamento para tratar los estados menciona-
35 dos en combinación con sustancias que rebajan el azúcar en sangre, preferentemente con inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (ACE) y antagonistas de receptores de angiotensina. Una combinación de un inhibidor de NHE de fórmula I ó II

con un ingrediente activo que rebaja el nivel de lípidos en sangre, preferentemente con un inhibidor de reductasa HMG-CoA (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), en cuyo caso este último induce una acción hipolipidémica y, por tanto, aumenta las propiedades hipolipidémicas del inhibidor de NHE de fórmula I o II, constituye una combinación favorable que tiene una acción mejorada y un uso reducido de ingrediente activo.

Por ejemplo, los inhibidores de NHE conducen a una protección eficaz contra el deterioro endotelial de orígenes variables. Esta protección de los vasos contra el síndrome de disfunción endotelial hace que los inhibidores de NHE sean medicamentos útiles para prevenir y para tratar vasoespasmos coronarios, enfermedades de los vasos periféricos, especialmente claudicación intermitente, aterogénesis y aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía dilatada y trastornos trombóticos.

Los inhibidores de NHE son adecuados también para tratar diabetes no dependiente de insulina (NIDDM) en la que, por ejemplo, la resistencia a la insulina es suprimida. Para aumentar la actividad antidiabética y la calidad de la acción de los compuestos de la invención, puede ser favorable en este caso combinarlos con una biguanida como metformina, con una sulfonilurea antidiabética como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un inhibidor de glucosidasa, con un agonista de PPAR como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto de insulina de diferente forma de administración, con un inhibidor de DB4, con un sensibilizador de insulina o con meglitinida.

Además de los efectos antidiabéticos agudos, los inhibidores de NHE contrastan el desarrollo de las complicaciones tardías diabéticas y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos para prevenir y tratar complicaciones tardías diabéticas como nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y otros trastornos que se producen como consecuencia de la diabetes. En este caso, pueden ser ventajosamente combinados con los medicamentos antidiabéticos anteriormente descritos bajo un tratamiento con NIDDM. La combinación con una forma de administración favorable de insulina puede ser particularmente significativa en este contexto.

Además de los efectos protectores contra acontecimientos isquémicos agudos y los posteriores acontecimientos de reperfusión de tensión igualmente aguda, los inhibidores de NHE exhiben también acciones directas terapéuticamente utilizables contra enfermedades y trastornos del organismo completo del mamífero que están conectados con las manifestaciones del procedimiento de envejecimiento crónicamente progresivo y que se pueden producir también independientemente de los estados de hipoperfusión aguda y también bajo condiciones no isquémicas normales. Estas manifestaciones patológicas relacionadas con la edad, inducidas sobre el largo período de

5 envejecimiento, como enfermedad, invalidez y muerte, que recientemente han sido hechas susceptibles a un tratamiento con inhibidores de NHE son enfermedades y trastornos cuya causa esencial está constituida por los cambios relacionados con la edad en los órganos vitales y su función y que se hacen crecientemente significativos en el organismo en envejecimiento.

10 Los trastornos que están conectados con un impedimento funcional, con manifestaciones relacionadas con la edad de desgaste de los órganos son, por ejemplo, respuesta inadecuada y reactividad de los vasos sanguíneos a reacciones de contracción y relajación. Esta disminución relacionada con la edad en la vaso-reactividad a estímulos constrictores y relajantes, que son un procedimiento esencial del sistema cardiovascular y, por tanto, de la vida y la salud, pueden ser significativamente eliminados o reducidos mediante inhibidores de NHE. Una función importante y una medida del mantenimiento de la reactividad de los vasos es el bloqueo o retraso de la disfunción endotelial progresiva relacionada con la edad que puede ser eliminada de forma
15 altamente significativa por los inhibidores de NHE. Por tanto, los inhibidores de NHE son extraordinariamente adecuados para tratar y prevenir la disfunción endotelial progresiva relacionada con la edad, especialmente la claudicación intermitente. Los inhibidores de NHE son también extraordinariamente adecuados para tratar y prevenir el fallo cardíaco, fallo cardíaco congestivo (CHF) y también para tratar y especialmente
20 para prevenir las formas relacionadas con la edad del cáncer. En este caso, una combinación útil es con medicamentos hipotensores, como inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina, diuréticos, antagonistas de Ca^{+2} , etc., o con medicamentos normalizadores del metabolismo como agentes hipocolesterolémicos. Los compuestos de fórmula I o II son adecuados por tanto para prevenir cambios de tejidos
25 relacionados con la edad y para prolongar la vida al mismo tiempo que mantienen una calidad de vida elevada.

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces del antiportador de sodio-protones celular (intercambiador de Na/H) que es elevado en numerosos trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.) también en las células que
30 son fácilmente susceptibles de mediciones, por ejemplo en eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Los compuestos usados de acuerdo con la invención, por lo tanto, son adecuados como herramientas científicas extraordinarias y sencillas, por ejemplo, para su uso como agentes de diagnóstico para determinar y diferenciar diferentes tipos de hipertensión, pero también de aterosclerosis, de diabetes y de complicaciones tardías diabéticas, trastornos proliferadores, etc.
35

Además, los inhibidores de NHE3 son adecuados para tratar (en el ser humano y en veterinaria) trastornos inducidos por bacterias y por protozoos. Las enfermedades

inducidas por protozoos son en particular enfermedades de malaria en seres humanos y coccidiosis en aves de corral.

Los compuestos son adecuados también como un medio para reprimir los parásitos chupadores en medicina humana y veterinaria y también en la protección de cultivos. Se le proporciona preferencia en este contexto al uso como un agente contra parásitos sorbedores de sangre en medicina humana y veterinaria.

También se reivindica una composición curativa para un uso humano, veterinario y fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y II y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con otros ingredientes o medicamentos farmacológicamente activos.

Los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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, y la administración preferida depende de las características particulares del trastorno. Los compuestos de fórmula I ó II pueden ser usados solos o conjuntamente con excipientes farmacéuticos, en medicina tanto veterinaria como humana, y en la protección de cultivos. Los medicamentos comprenden ingredientes activos de fórmulas I y II y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, generalmente en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

Los excipientes que sean adecuados para la formulación del medicamento deseado son familiares para un experto en la técnica basándose en su conocimiento especializado. Además de los disolventes, formadores de geles, bases para supositorios, excipientes para comprimidos y otros vehículos de los ingredientes activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, sabores, conservantes, solubilizantes y colorantes.

Para una forma de administración oral, los compuestos activos son mezclados con los aditivos adecuados para esta finalidad, como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y son convertidos en las formas de administración adecuadas mediante los métodos habituales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura, soluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Los vehículos inertes útiles incluye, por ejemplo, goma arábiga, magnesita, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. La formulación puede ser efectuada también en forma de gránulos secos o como gránulos húmedos. Los vehículos o disolventes aceitosos útiles son, por ejemplo, aceites vegetales o animales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.

Para una administración subcutánea, percutánea o intravenosa, los compuestos activos usados, si se desea con las sustancias habituales para estos fines, como solubilizantes, emulsionantes o excipientes adicionales, son convertidos en una solución, suspensión o emulsión. Los disolventes útiles son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol y adicionalmente también soluciones de azúcares como soluciones de glucosa o manitol, o cualquier otra mezcla de los diferentes disolventes mencionados.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración en la forma de aerosoles son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de fórmula I o II en un disolvente farmacéuticamente aceptable, en particular etanol o agua, o en una mezcla de estos disolventes.

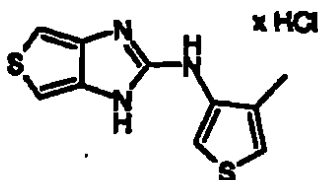
La formulación puede comprender también, si es necesario, otros excipientes farmacéuticos como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, y también un gas propelente. Esta formulación contiene normalmente el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10% en peso, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

La dosificación del ingrediente activo de fórmula I o II que va a ser administrada y la frecuencia de administración depende de la potencia y la duración de la acción de los compuestos usados; adicionalmente también de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que va a ser tratada, y también del género, edad, peso y respuesta individual del mamífero que va a ser tratado.

Como media, la dosis diaria de un compuesto de fórmula I o II en el caso de un paciente que pese aproximadamente 75 kg es al menos 0,001 mg/kg, preferentemente de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 30 mg/kg, preferentemente 1 mg/kg de peso corporal. En situaciones agudas, por ejemplo directamente después de sufrir estados apnéuticos en la altitud, pueden ser también necesarias dosis incluso superiores. Especialmente en el caso de una administración i.v. por ejemplo en el caso de un paciente de infarto en una unidad de cuidados intensivos, pueden ser requeridos hasta 300 mg/kg por día. La dosis diaria puede ser dividida en una o más, por ejemplo hasta 4 dosis individuales.

Descripciones experimentales y ejemplos:

Ejemplo 1: hidrocloreto de 2-(4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol



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

Una mezcla de 1,87 g de dihidrocloruro de 3,4-diaminotiofeno, 60 ml de tetrahi-
drofurano (THF) anhidro y 2,58 g de N-etil-N,N-diisopropilamina se agitó a temperatura
5 ambiente durante 30 minutos y seguidamente se mezcló con 1,5 g de isotiocianato de
4-metil-3-tienilo. Después de agitar durante aproximadamente 18 horas, el disolvente
se separó por destilación, el residuo se mezcló con agua y se extrajo repetidamente
con acetato de etilo. Después de que las fases orgánicas se hubieran tratado con car-
bono activado, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó una vez
10 más por destilación. La N-(3-amino-4-tienil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea se obtuvo en
forma de un sólido espumoso amorfo.

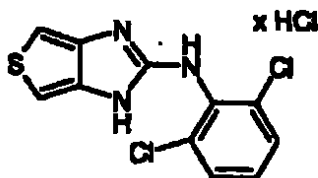
Para una caracterización adicional, 0,15 g de N-(3-amino-4-tienil)-N'-(4-metil-3-
tienil)tiourea en 20 ml de acetato de etilo se hicieron fuertemente ácidos usando una
solución en éter saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso y el sólido se separó por
15 filtración.

Producto higroscópico, punto de descomposición desde 110°C.

b) Hidrocloruro de 2-(4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

Se añadieron 5,05 g de yoduro de metilo a una suspensión de 1,2 g de N-(3-
amino-4-tienil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea en 40 ml de etanol anhidro y la mezcla se
20 llevó a ebullición bajo reflujo durante 5 horas. Después de que el disolvente se hubo
separado por destilación en un evaporador rotatorio, el residuo se mezcló con agua, se
hizo alcalino usando una solución de hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y
se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se se-
25 caron sobre sulfato de sodio y se trataron con carbono activado, y el disolvente se se-
paró por destilación en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó seguidamente
por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 10 partes en
volumen de diclorometano y una parte en volumen de metanol y, después de haber
separado nuevamente el disolvente por destilación, se cristalizó bajo diisopropil-éter.
30 Sólido marrón, punto de descomposición 105°C.

Ejemplo 2: hidrocloruro de 2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol



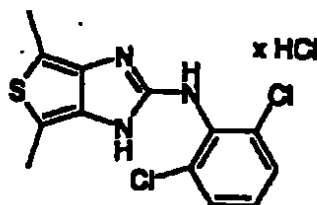
a) N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2,6-diclorofenil)tiourea

Una mezcla de 1,87 g de dihidrocloruro de 3,4-diaminotiofeno, 80 ml de THF anhidro y 2,58 g de N-etil-N,N-diisopropilamina se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y seguidamente se mezcló con 2,04 g de isotiocianato de 2,6-diclorofenilo. Después de que la mezcla se hubo tratado a 40°C durante 10 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas y el disolvente se separó por destilación, y el residuo se mezcló con agua y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Después de que las fases orgánicas se hubieron tratado con carbono activado, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó nuevamente por destilación. Se obtuvo un sólido cristalino y, después de agitar con un poco de acetato de etilo, se separó por filtración. P.f. 185°C.

b) Hidrocloruro de 2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

Se añadieron 2,5 g de yoduro de metilo a una suspensión de 0,951 g de N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2,6-diclorofenil)tiourea en 40 ml de etanol anhidro y la mezcla se llevó a ebullición en un condensador a reflujo durante 6 horas. Después de que el disolvente se hubo destilado en un evaporador rotatorio, el residuo se mezcló con agua, se hizo alcalino usando una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se trataron con carbono activado, y el disolvente se destiló en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó seguidamente por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 10 partes en volumen de diclorometano y 1 parte en volumen de metanol. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, se obtuvo un producto amorfo aceitoso marrón. Se disolvió en un poco de acetato de etilo, se hizo fuertemente ácido usando una solución en éter saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso y, después de añadir un poco de acetona, se llevó a ebullición hasta una cristalización completa. P.f. >300°C.

Ejemplo 3: hidrocloruro de 2-(2,6-diclorofenilamino)-4,6-dimetil-1H-tieno[3,4-d]imidazol



a) N-(3-amino-2,5-dimetil-4-tienil)-N'-(2,6-diclorofenil)tiourea

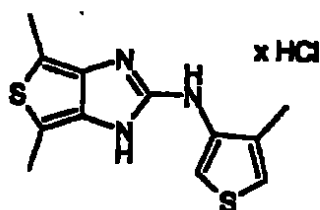
Una mezcla de 0,5 g de hidrocloreuro de 3,4-diamino-2,5-dimetiltiofeno, 30 ml de THF anhidro y 0,49 g de trietilamina se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y seguidamente se mezcló con 0,569 g de isotiocianato de 2,6-diclorofenilo. Después de que la mezcla se hubo calentado a 40°C durante 30 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, el disolvente se separó por destilación, el residuo se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla que consistía en partes iguales en volumen de tolueno y acetato de etilo. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, se obtuvo un producto amorfo espumoso con un p.f. de 143-148°C que, después de fundir, solidificó nuevamente con un nuevo p.f. de >300°C.

b) Hidrocloreuro de 2-(2,6-diclorofenilamino)-4,6-dimetil-1H-tieno[3,4-d]imidazol

Se añadieron 0,684 g de yoduro de metilo a una solución de 0,27 g de N-(3-amino-2,5-dimetil-4-tienil)-N'-(2,6-diclorofenil)tiourea en 30 ml de etanol anhidro y la mezcla se llevó a ebullición bajo condiciones de reflujo durante aproximadamente 10 horas. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación en un evaporador rotatorio, el residuo se mezcló con agua y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó seguidamente por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 20 partes en volumen de acetato de etilo, 10 partes en volumen de n-heptano y 3 partes en volumen de ácido acético glacial. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, el residuo se disolvió en un poco de acetato de etilo, se hizo fuertemente ácido usando una solución en dietil-éter saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso y el precipitado amorfo se cristalizó completamente por calentamiento. P.f. 270-273°C.

30

Ejemplo 4: hidrocloreuro de 2-(4-metil-3-tienilamino)-4,6-dimetil-1H-tieno[3,4-d]imidazol



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

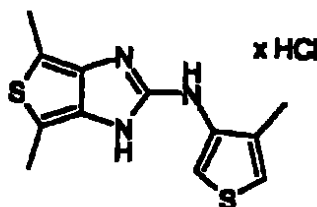
Una mezcla de 1 g de dihidrocloruro de 3,4-diamino-2,5-dimetiltiofeno, 60 ml de THF anhidro y 1,05 g de trietilamina se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y seguidamente se mezcló con 0,902 g de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo. Después de que la mezcla se hubo calentado a 35-40°C durante 15 minutos, se agitó durante aproximadamente 18 horas, el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con agua y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Después de que el disolvente de las fases orgánicas combinadas se hubo separado por destilación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla disolvente de partes iguales de tolueno y acetato de etilo. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación bajo presión reducida, se obtuvo un aceite semicristalino y se usó sin purificación adicional.

b) Hidrocloruro de 2-(4-metil-3-tienilamino)-4,6-dimetil-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

Se añadieron 0,97 g de yoduro de metilo a una suspensión de 0,34 g de N-(3-amino-2,5-dimetil-4-tienil)-N'-(4-metil-3-tienil)-tiourea en 40 ml de etanol anhidro, y la mezcla se llevó a ebullición bajo reflujo durante 6 horas. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación en un evaporador rotatorio, el residuo se mezcló con agua, se hizo alcalino usando una solución acuosa saturada con hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se trataron con carbono activado, y el disolvente se separó por destilación en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó seguidamente por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 20 partes en volumen de acetato de etilo y 10 partes en volumen de n-heptano y 3 partes en volumen de ácido acético glacial. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, una trituración bajo diisopropil-éter proporcionó un producto cristalino marrón. P.f. 159-164°C.

El producto se disolvió en un poco de acetato de etilo, se hizo fuertemente ácido con una solución en dietil-éter saturada con cloruro de hidrógeno gaseoso y se calentó para precipitar el producto final cristalino de color marronáceo. P.f. 230-232°C.

Ejemplo 5: hidrocloreto de 2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol



a) 4-metil-3-trifluoroacetilaminotiofeno

5 Se añadieron 609 mg (=0,83 ml) de trietilamina y, después de agitar durante 10 minutos, 464 mg (=0,307 ml) de anhídrido trifluoroacético a una suspensión de 300 mg de 3-amino-4-metiltiofeno en 20 ml de THF anhidro. Una vez que la reacción exotérmica se extinguió, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales y se dejó en reposo durante una noche. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, el residuo aceitoso se disolvió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con ácido clorhídrico diluido y una vez más con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación.

15 El 4-metil-3-trifluoroacetilaminotiofeno que se obtuvo en forma de un producto amorfo aceitoso oscuro se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) 2-cloro-4-metil-3-trifluoroacetilaminotiofeno

Una solución de 3,2 g de N-clorosuccinimida en 50 ml de ácido acético glacial se añadió gota a gota a una mezcla de 5 g de 4-metil-3-trifluoroacetilaminotiofeno en 20 70 ml de ácido acético glacial, y la mezcla se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50°C durante una hora adicional. El disolvente se separó por destilación, y el residuo se mezcló con agua y se ajustó a pH 10 usando NaOH 2 N. La mezcla se extrajo usando acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, se obtuvo un producto aceitoso de color oscuro y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de elución de 10 partes en volumen de tolueno y 2 partes en volumen de n-heptano. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, se obtuvo el producto en forma de un aceite color amarillo claro.

30

c) Hidrocloreto de 3-amino-2-cloro-4-metiltiofeno

Se mezclaron 400 mg de 2-cloro-4-metil-3-trifluoroacetilaminotiofeno con 1,5 ml de hidrato de hidrazina y seguidamente se agitó a 50°C durante una hora. La mezcla

se mezcló con agua, la solución se extrajo usando acetato de etilo y la fase orgánica se lavó una vez con ácido acético diluido y una vez más con agua. Después de que la fase orgánica se hubo secado sobre sulfato de sodio, se hizo fuertemente ácido usando dietil-éter saturado con cloruro de hidrógeno, y el disolvente se separó por destilación en un evaporador rotatorio bajo presión reducida. Después de separar por destilación hasta un alcance sustancial, la mezcla se mezcló nuevamente con acetato de etilo y el disolvente se volvió a separar por destilación, en el transcurso de lo cual se separaron cristales de color marrón. El sólido se separó por filtración rápidamente y se transfirió a un desecador para secar sobre pentóxido de difósforo.

10 Sólido higroscópico, cristalino, de color marrón. Punto de sublimación: 120°C.

d) Isotiocianato de (2-cloro-4-metil-3-tienilo)

Una mezcla preparada a partir de 0,5 g de hidrocioruro de 3-amino-2-cloro-4-metiltiofeno, 8 ml de cloruro de metileno y 0,2 ml de agua se añadió gota a gota en 15 minutos a una mezcla preparada a partir de una solución de 0,57 g de hidrógeno-carbonato de sodio en 6 ml de agua, 20 ml de cloruro de metileno y 0,34 g de tiosfeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la fase orgánica se separó seguidamente y la fase acuosa se extrajo una vez más con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez más con agua y se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación. Debido a su sensibilidad, el isotiocianato obtenido de esta forma como un aceite oscuro se usó para las otras reacciones sin purificación adicional.

e) N-(4-amino-3-tienil)-N'-(2-cloro-4-metil-3-tienil)-tiourea

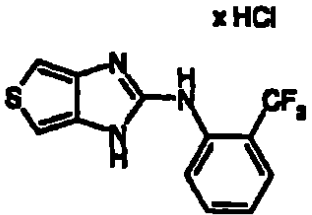
25 Se añadieron 0,55 g de dihidrobromuro de 3,4-diaminotiofeno a una solución de 0,51 g de N-etil-N,N-diisopropilamina en 30 ml de THF anhidro, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos y la solución se mezcló seguidamente con una mezcla de 0,4 g de isotiocianato de 2-cloro-4-metil-3-tienilo en 5 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40°C durante 10 minutos. Después de que se hubo dejado en reposo durante una noche, el disolvente se separó por destilación y el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fracción insoluble se separó por filtración y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 1 parte en volumen de tolueno y 1 parte en volumen de acetato de etilo y, después de que el disolvente se hubo separado por destilación,

la N-(4-amino-3-tienil)-N'-(2-cloro-4-metiltienil)tiourea se obtuvo en forma de un sólido cristalino. P.f. 132-135°C.

f) Hidrocloruro de 2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

Una solución de 108,4 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo en 5 ml de THF anhidro se añadió gota a gota a una mezcla preparada a partir de una solución de 157 mg de N-(4-amino-3-tienil)-N'-(2-cloro-4-metiltienil)-tiourea en 15 ml de THF y una solución de 51,08 mg de NaOH en 2 ml de agua. La solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con agua. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 20 partes en volumen de acetato de etilo, 10 partes en volumen de n-heptano, 3 partes en volumen de ácido acético glacial como eluyente, que se separó seguidamente por destilación bajo presión reducida. Se obtuvo un producto amorfo viscoso y se disolvió en acetato de etilo y se hizo fuertemente ácido usando dietil-éter saturado con cloruro de hidrógeno. La cristalización de la sal de ácido clorhídrico amorfa que se separó se obtuvo raspando. P.f.: >300°C.

Ejemplo 6: hidrocloruro de 2-(2-trifluorometil-fenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol



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

Se añadieron 0,8 g de dihidrobromuro de 3,4-diaminotiofeno a una mezcla de 0,74 g de N-etil-N,N-diisopropilamina en 40 ml de THF anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y seguidamente se mezcló con 0,58 g de isotiocianato de 2-trifluorometilfenilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a 40°C durante 10 minutos adicionales y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo, y la fracción insoluble se separó por filtración. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó

por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 1 parte en volumen de tolueno y 1 parte en volumen de acetato de etilo.

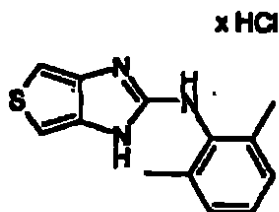
Sólido cristalino de p.f. 122-128°C.

5 b) Hidrocloruro de 2-(2-trifluorometilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol

Una solución de 185,3 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo en 5 ml de THF se añadió gota a gota a una mezcla preparada a partir de una solución de 250 mg de N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2-trifluorometilfenil)tiourea en 15 ml de THF y una solución de 77,8 mg de NaOH en 3 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después del lavado, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 20 partes en volumen de acetato de etilo, 10 partes en volumen de n-heptano y 3 partes en volumen de ácido acético glacial. Después de que el disolvente de la fracción que había sido identificada por la técnica de LC-MS se hubo separado por destilación, el residuo se disolvió en un poco de acetato de etilo, se hizo fuertemente ácido usando una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso en dietil-éter y los cristales se separaron por filtración después de haber sido dejados en reposo durante una noche. Sólido cristalino, p.f. 194-196°C.

20

Ejemplo 7: hidrocloruro de 2-(2,6-dimetilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol



a) N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2,6-dimetilfenil)tiourea

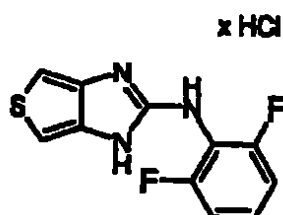
se obtuvo de una manera similar al método especificado en el Ejemplo 6a) haciendo reaccionar una mezcla preparada a partir de 0,74 g de N-etil-N,N-diisopropilamina en 40 ml de THF, 0,8 g de dihidrobromuro de 3,4-diaminotiofeno y 0,47 g de isotiocianato de 2,6-dimetilfenilo. Sólido cristalino. P.f. 188-191°C.

25

b) Hidrocloruro de 2-(2,6-dimetilfenilamino)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

se obtuvo de una manera similar al método especificado en el Ejemplo 6b a partir de 380 mg de N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2,6-dimetilfenil)tiourea, 135,4 mg de NaOH y 287,3 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo. Sustancia cristalina. P.f. > 310°C.

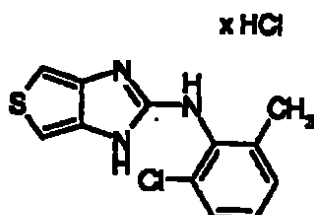
30

Ejemplo 8: hidrocloreto de 2-(2,6-difluorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol**a) N-(3-amino-4-tienil-N'-(2,6-difluorofenil)tiourea**

se obtuvo de una manera similar al método especificado en el Ejemplo 6a)
 5 haciendo reaccionar una mezcla preparada a partir de 0,74 g (= 1,01 ml) de N-etil-N,N-diisopropilamina en 40 ml de THF, 0,8 g de dihidrobromuro de 3,4-diaminotiofeno y 0,496 g de isotiocianato de 2,6-dimetilfenilo. Sólido cristalino. P.f. 135-140°C.

b) Hidrocloreto de 2-(2,6-difluorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol

10 se obtuvo de una manera similar al método especificado en el Ejemplo 6b) a partir de 335 mg de N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2,6-dimetilfenil)tiourea, 81,36 mg de NaOH y 172,7 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo. Sustancia cristalina. P.f. 296°C.

Ejemplo 9: hidrocloreto de 2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol**a) N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2-cloro-6-metilfenil)-tiourea**

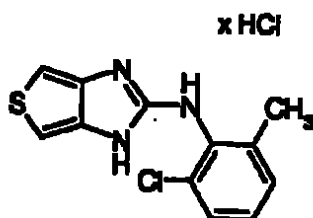
se obtuvo de una manera similar al método especificado en el Ejemplo 6a)
 haciendo reaccionar una mezcla preparada a partir de 0,74 g (= 1,01 ml) de N-etil-N,N-diisopropilamina en 40 ml de THF, 0,8 g de dihidrobromuro de 3,4-diaminotiofeno y
 20 0,473 g de isotiocianato de 2-cloro-6-metilfenilo. Sólido cristalino. P.f. 168-170°C.

b) Hidrocloreto de 2-(2-cloro-6-metilfenil)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

se obtuvo de una manera similar al método especificado en el Ejemplo 6b) a
 partir de 170 mg de N-(3-amino-4-tienil)-N'-(2-cloro-6-metilfenil)tiourea, 56,4 mg de
 25 NaOH y 119,7 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo. Sustancia cristalina. P.f. >310°C.

Ejemplo 10: hidrocloreto de 2-(2,4-dicloro-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol

-28-



a) 3-acetilaminotiofeno-2-carboxilato de metilo

se obtuvo haciendo reaccionar 471 g de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo con 226,64 ml de anhídrido acético en 500 ml de tolueno. Producto cristalino incoloro. P.f. 94-95°C.

b) 3-acetilamino-4,5-diclorotiofeno-2-carboxilato de metilo

se obtuvo haciendo reaccionar 19,9 g de 3-acetilaminotiofeno-2-carboxilato de metilo en 100 ml de cloroformo con 17,9 ml de cloruro de sulfonilo (SO_2Cl_2) en 120 ml de cloroformo agitando a 40°C durante 2 horas y llevando posteriormente a ebullición bajo condiciones de reflujo durante 15 minutos. Después de que el disolvente hubo sido separado por destilación. El residuo se cristalizó en acetato de etilo. Sólido cristalino. P.f. 136-138°C.

c) 3-acetilamino-4-clorotiofeno-2-carboxilato de metilo

se obtuvo hidrogenando catalíticamente una mezcla de 25 g de 3-acetilamino-4,5-diclorotiofeno-2-carboxilato de metilo en 300 ml de metanol, 9,5 g de trietilamina y con 10 g de paladio sobre carbono y a temperatura ambiente y una columna a 760 mm de Hg (condiciones estándar de presión). Después de que se hubo absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separó por filtración, el disolvente se separó por destilación en un evaporador rotatorio y el producto se cristalizó bajo agua. Sustancia incolora. P.f. 143-147°C.

d) 3-amino-4-clorotiofeno-2-carboxilato de metilo

se obtuvo agitando una solución de 7 g de 3-acetilamino-4-clorotiofeno-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 y a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtró, el disolvente se destiló hasta aproximadamente 1/3 del volumen de partida, se añadieron aproximadamente 100 ml de agua y los cristales se separaron por filtración después de agitar a temperatura ambiente. Producto cristalino. P.f. 62-64°C.

e) 3-amino-4-clorotiofeno

se obtuvo calentando 19,9 g de 3-amino-4-clorotiofeno-2-carboxilato de metilo en una solución de 16,4 g de hidróxido de potasio en 150 ml de agua bajo condiciones de reflujo durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a 60°C y se añadieron cuidadosamente gota a gota aproximadamente 170 ml de HCl 2 N con agitación y mientras se mantenía la temperatura, en el transcurso de lo cual tuvo lugar una formación vigorosa de espuma como consecuencia de la descarboxilación. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y se enfrió, el precipitado marrón se separó por filtración y el filtrado se ajustó a pH 11-12 usando NaOH y se extrajo 3-4 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio y, después de que el disolvente se hubo separado por destilación, se obtuvo un aceite marrón y se usó sin purificación adicional y se almacenó bajo argón como gas protector.

f) 4-cloro-3-trifluoroacetilaminotiofeno

se obtuvo añadiendo 2,29 g de anhídrido trifluoroacético a una solución de 2 g de 3-amino-4-clorotiofeno y 4,54 g de trietilamina en 40 ml de THF anhidro.

Reacción exotérmica. La mezcla se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se hubo lavado con agua y se secara posteriormente sobre sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación. El producto deseado se obtuvo en forma de un material aceitoso y se trató adicionalmente sin purificación adicional.

g) 2,4-dicloro-3-trifluoroacetilaminotiofeno

Una solución de 1,4 g de N-clorosuccinimida en 25 ml de ácido acético glacial se añadió gota a gota con agitación a una solución de 2,3 g de 4-cloro-3-trifluoroacetilaminotiofeno en 60 ml de ácido acético glacial, la mezcla se agitó a 40-45°C durante 35 minutos adicionales y el disolvente se separó por destilación. El residuo se mezcló con agua 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 separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 10 partes en volumen de tolueno y 2 partes en volumen de n-heptano, y se separó del compuesto de monocloro todavía sin convertir. Compuesto cristalino. P.f. 56-58°C.

35

h) 3-amino-2,4-diclorotiofeno

Una mezcla de 0,26 g de 2,4-dicloro-3-trifluoroacetilaminotiofeno y 20 ml de solución al 80% de hidrato de hidrazina se agitó a 50°C durante 1 hora y, después de haber sido dejada en reposo durante una noche a temperatura ambiente, se mezcló con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación. Sólido cristalino. P.f.: 50-52°C.

i) Isotiocianato de 2,4-dicloro-3-tienilo

Una solución de 0,86 g de 3-amino-2,4-diclorotiofeno en 15 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota en el transcurso de 15 minutos a una mezcla de 8 ml de cloruro de metileno, 0,825 g de hidrógeno-carbonato de sodio disuelto en 6 ml de agua y 0,496 g de tiofosgeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2-3 horas, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó por destilación. El isotiocianato se obtuvo en forma de un producto color oscuro y, debido a su sensibilidad, se hizo reaccionar adicionalmente sin operaciones de purificación.

j) N-(4-amino-3-tienil)-N'-(2,4-dicloro-3-tienil)-tiourea

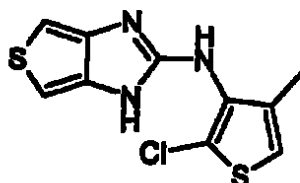
se obtuvo de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 5e) haciendo reaccionar 0,84 g de dihidrobromuro de 3,4-diaminotiofeno con 0,8 g de isotiocianato de 2,4-dicloro-3-tienilo y 0,49 g de N-etil-N,N-diisopropilamina en THF. Producto cristalino. P.f. 110-115°C.

k) Hidrocloruro de 2-(2,4-dicloro-3-tienilamino)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol

Una solución de 108,4 mg de cloruro de p-toluenosulfonilo en 5 ml de THF anhidro se añadió gota a gota a una mezcla preparada a partir de una solución de 157 mg de N-(4-amino-3-tienil)-N'-(2,4-diclorotienil)tiourea en 15 ml de THF y una solución de 51,08 mg de NaOH en 2 ml de agua. La solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con agua. Después de una extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de que el disolvente se hubo separado por destilación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de 20 partes en volumen de acetato de etilo, 10 partes en volumen de n-heptano, 3 partes en volumen de ácido acético glacial como eluyente, que se separó seguidamente por destilación bajo presión reducida. Se obtuvo un producto amorfo viscoso que se disolvió en acetato de etilo y se hizo fuertemen-

te ácido usando dietil-éter saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La cristalización de la sal de ácido clorhídrico amorfa se llevó a cabo por raspadura. P.f.: > 300°C.

Ejemplo 11: 2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol



5

Se obtiene añadiendo una solución de hidrógeno-carbonato de sodio estándar a una suspensión de 306 mg de hidrocloreuro de 2-(2-cloro-4-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol (Ejemplo 5) en 40 ml de agua, en el transcurso de lo cual se establece un pH de 10. Después de que la solución se hubo agitado a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se lavó repetidamente con agua, y el producto se secó en una corriente de aire. Producto cristalino incoloro, punto de descomposición a partir de 180°C.

10

Datos farmacológicos:

15

Determinación de la inhibición de NHE

Descripción del ensayo:

Este ensayo determinó la recuperación del pH intracelular (pH_i) después de la acidificación, y esta recuperación se produce en el caso de NHE funcional incluso bajo condiciones exentas de bicarbonato. Con esta finalidad, se determinó el pH_i usando el colorante fluorescente sensible al pH BCECF (Calbiochem, se usa el precursor BCECF-AM). En las células se introdujo inicialmente BCECF. La fluorescencia de BCECF se determinó en un espectrómetro de radio-fluorescencia (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., EE.UU.) a longitudes de onda de excitación de 505 y 440 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm y se convirtió en el pH_i por medio de curvas de calibración. Las células ya habían sido incubadas en tampón de NH₄Cl (pH 0,4) en el transcurso de la introducción de BCECF (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 establece un pH de 7,4 usando NaOH 1 M). La acidificación intracelular es inducida añadiendo 975 µl de un tampón exento de NH₄Cl (véase más adelante) a partes alícuotas de 25 µl de las células incubadas en tampón de NH₄Cl. La velocidad posterior de recuperación del pH se registró en dos minutos para

20

25

30

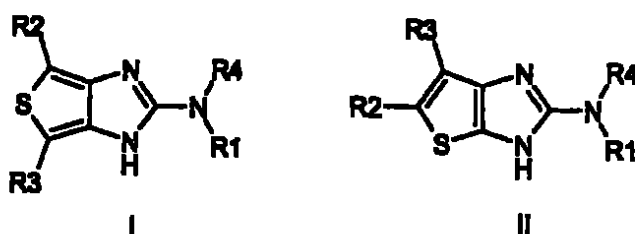
NHE1, en cinco minutos para NHE2 y en tres minutos para NHE3. Para el cálculo de la potencia inhibidora de las sustancias ensayadas, las células fueron inicialmente investigadas en tampones en los que no tuvo lugar de forma completa o absoluta una recuperación del pH. Para completar la recuperación del pH (100%), las células fueron incubadas en 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 establece un pH de 7,0 usando NaOH 1 M). Para la determinación del valor de 0%, las células fueron incubadas en un tampón exento de Na⁺ (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, se establece un pH de 7,0 usando KOH 1 M). Las sustancias que iban a ser ensayadas se prepararon en el tampón que contenía Na⁺. La recuperación del pH intracelular a cada concentración ensayada de un sustrato se expresó en tanto por ciento de la recuperación máxima. Los porcentajes de la recuperación del pH se usaron para calcular el valor de IC₅₀ de la sustancia particular para los subtipos de NHE individuales por medio del programa Sigma-Plot.

Resultados:

Ejemplo	IC ₅₀ (NHE3)
Ejemplo 2	0,22 µM
Ejemplo 5	0,15 µM
Ejemplo 6	6,51 µM
Ejemplo 9	1,43 µM
Ejemplo 10	0,32 µM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o II



5

en la cual

R1 es fenilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 6;

R5 y R6

10

son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etinilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, trifluorometilo, SF₅, metoxi o -X-R7;

15

R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH₂-CF₃;

X es CH₂, O, NH ó S(O)_n;

n es cero, uno o dos;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

o

20

R1 es 3-tienilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 4;

R5 y R6

25

son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etinilo, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO₂, trifluorometilo, SF₅, metoxi o -X-R7;

R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH₂-CF₃;

X es CH₂, O, NH o S(O)_n;

n es cero, uno o dos;

30

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

R2 y R3

son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂, -CF₃ o -Y-R8;

R8 es metilo, trifluorometilo o $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

Y es CH_2 , O, NH o $\text{S}(\text{O})_m$;

m es cero, uno o dos,

R4 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o CH_2CF_3 ;

5 y una sal farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido trifluoroacético del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el cual

10 R1 es fenilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 6;

R5 y R6

15 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etnilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, trifluorometilo, SF_6 , metoxi, nitro o $-\text{X}-\text{R}_7$;

R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH_2CF_3 ;

X es CH_2 , O, NH o $\text{S}(\text{O})_n$;

n es cero, uno o dos;

20 en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

o

R1 es 3-tienilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 4;

R5 y R6

25 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, cicloalquilo que tiene 3, 4 ó 5 átomos de carbono, vinilo, etnilo, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO_2 , trifluorometilo, SF_6 , metoxi o $-\text{X}-\text{R}_7$;

30 R7 es alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, trifluorometilo o CH_2CF_3 ;

X es CH_2 , O, NH o $\text{S}(\text{O})_n$;

n es cero, uno o dos;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

R2 y R3

35 son cada uno independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, $-\text{O}-\text{CH}_3$, NO_2 , NH_2 , $-\text{CF}_3$ o $-\text{Y}-\text{R}_8$;

R8 es metilo, trifluorometilo o CH_2CF_3 ;

Y es CH₂, O, NH o S(O)_m;

m es cero, uno o dos,

R4 es hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o CH₂-CF₃;

5 y una sal farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido trifluoroacético del mismo.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en el cual

R1 es fenilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 6;

10 R5 y R6

son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno; o

15 R1 es 3-tienilo que está sustituido con los radicales R5 y R6 en las posiciones 2 y 4;

R5 y R6

son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro, bromo o trifluorometilo;

en donde R5 y R6 no son los dos al mismo tiempo hidrógeno;

20 R2, R3 y R4 son cada uno hidrógeno,

y una sal farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido trifluoroacético del mismo.

4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 3, seleccionado entre el grupo de:

25 2-(4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-trifluorometilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

2-(2,6-dimetilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

30 2-(2,6-difluorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol, y

2-(2,4-dicloro-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol, y

2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,

y una sal farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido trifluoroacético del mismo.

35

5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, seleccionado entre el grupo de:

2-(2,6-diclorofenilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
2-(2-cloro-4-metil-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol, y
2-(2,4-dicloro-3-tienilamino)-1H-tieno[3,4-d]imidazol,
y una sal farmacéuticamente aceptable y una sal de ácido trifluoroacético del mismo.

5

6. Un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado como un medicamento.

10

7. El uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos del conducto respiratorio, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño o de ronquidos, para el tratamiento o para la profilaxis de trastornos renales agudos y crónicos, de fallo renal agudo o de fallo renal crónico, o de disfunción Intestinal, o para el tratamiento o profilaxis de la presión sanguínea elevada, de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos que resultan de una hiperexcitabilidad del SNC, hiperepilepsia o convulsiones centralmente inducidas y de trastornos del sistema nervioso central, de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, para el tratamiento o profilaxis del deterioro agudo y crónico, trastornos y secuelas indirectas de órganos o tejidos que están provocados por acontecimientos isquémicos o de reperfusión, de arritmias, de aterosclerosis, de hipercolesterolemia, de enfermedades para las que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, del cáncer, de hipertrofia de próstata e hiperplasia de próstata, de trastornos fibróticos de órganos internos, del fallo cardíaco o fallo cardíaco congestivo, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos que resultan de una disfunción endotelial, de la claudicación intermitente, de trastornos de protozoos, de malaria, para el tratamiento del choque, de diabetes y de un deterioro tardío por diabetes, trastornos inflamatorios agudos o crónicos, o para la preparación de un medicamento para conservar y almacenar trasplantes para medidas quirúrgicas, para la preparación de un medicamento para ser usado en operaciones quirúrgicas y de trasplantes de órganos, para la preparación de un medicamento para prevenir el cambio de tejidos relacionado con la edad, para conservar la salud y prolongar la vida y para la preparación de un medicamento para reducir los efectos citotóxicos o para ser usado como un adyuvante de diagnóstico.

35

8. El uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con uno o más de otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos del conducto respiratorio, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apneas del sueño o de ronquidos, para el tratamiento o para la profilaxis de trastornos renales agudos y crónicos, de fallo renal agudo o de fallo renal crónico, o de disfunción intestinal, o para el tratamiento o profilaxis de la presión sanguínea elevada, de hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos que resultan de una hiperexcitabilidad del SNC, epilepsia o convulsiones centralmente inducidas y de trastornos del sistema nervioso central, de estados de ansiedad, depresiones y psicosis, para el tratamiento o profilaxis del deterioro agudo y crónico, trastornos y secuelas indirectas de órganos o tejidos que están provocados por acontecimientos isquémicos o de reperfusión, de arritmias, de aterosclerosis, de hipercolesterolemia, de enfermedades para las que la proliferación celular constituye una causa primaria o secundaria, del cáncer, de hipertrofia de próstata e hiperplasia de próstata, de trastornos fibróticos de órganos internos, del fallo cardíaco o fallo cardíaco congestivo, de trombosis, de trastornos de la función biliar, de infestación por ectoparásitos, de trastornos que resultan de una disfunción endotelial, de la claudicación intermitente, de trastornos de protozoos, de malaria, para el tratamiento del choque, de diabetes y de un deterioro tardío por diabetes, trastornos inflamatorios agudos y crónicos o para la preparación de un medicamento para conservar y almacenar trasplantes para medidas quirúrgicas, para la preparación de un medicamento para ser usado en operaciones quirúrgicas y de trasplantes de órganos, para la preparación de un medicamento para prevenir el cambio de tejidos relacionado con la edad, para conservar la salud y prolongar la vida y para la preparación de un medicamento para reducir los efectos citotóxicos.

9. El uso de un compuesto de fórmula I o II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un impedimento del conducto respiratorio o perturbaciones respiratorias relacionadas con el sueño o apneas del sueño.

10. El uso de un compuesto de fórmula I o II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de los ronquidos.

11. El uso de un compuesto de fórmula I o II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o para la profilaxis de trastornos renales agudos y crónicos, fallo renal agudo o fallo renal crónico.

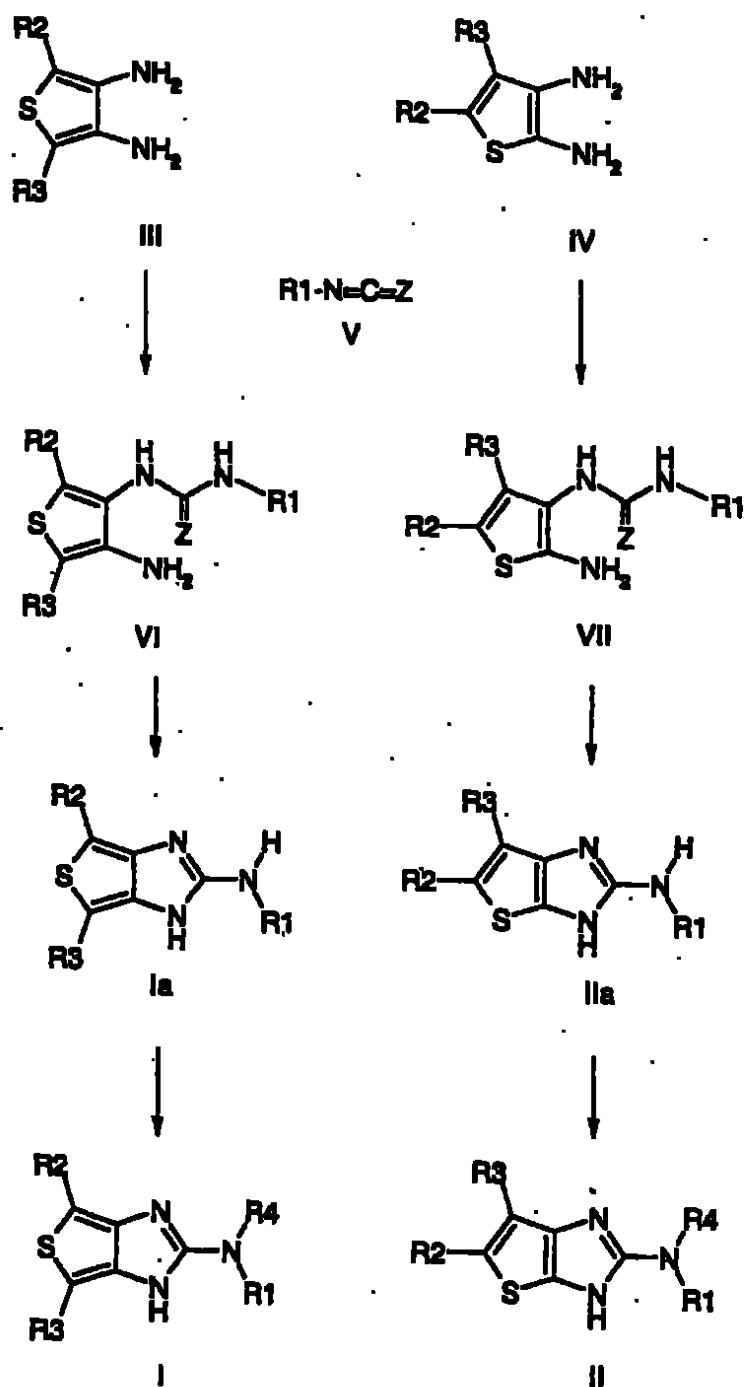
12. El uso de un compuesto de fórmula I o II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para preparar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la disfunción intestinal.

13. Una composición curativa para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición curativa para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o II y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros ingredientes activos farmacológicos o medicamentos.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de las fórmulas I o II y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

- a) hacer reaccionar una diamina de fórmulas III o IV con un cianato de fórmula V para proporcionar un derivado de urea de fórmula VI o VII,
- b) ciclar el derivado de urea de fórmula VI o VII para proporcionar un compuesto de fórmulas Ia ó IIa, y
- c) preparar un compuesto de fórmulas I o II, en las que R4 es distinto de hidrógeno, derivatizar un compuesto de las fórmulas Ia o IIa para proporcionar un compuesto de fórmulas I o II



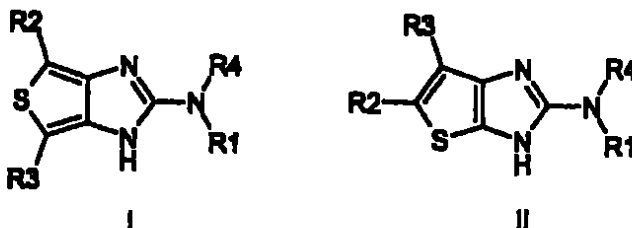
en las que R1, R2, R3 y R4 son cada uno como se definieron en las reivindicaciones 1 a 5, y en las que Z es oxígeno o preferentemente azufre.

Resumen

TIENOIMIDAZOLES SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DEL MISMO COMO UN MEDICAMENTO O ADYUVANTE DE DIAGNÓSTICO Y MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE

5

La invención se refiere a tienoimidazoles sustituidos de fórmula (I) o (II)



en la que R1 a R4 tienen los significados dados en las reivindicaciones. Medicamentos
que comprenden compuestos de este tipo son útiles para la prevención o tratamiento
de diversas enfermedades. Los compuestos encuentran aplicación, entre otras cosas,
para el tratamiento de enfermedades respiratorias y de ronquidos, para mejorar el pro-
ceso respiratorio, para tratar enfermedades agudas y crónicas de los riñones y los in-
testinos, enfermedades provocadas por acontecimientos isquémicos y/o de reperfu-
sión, enfermedades proliferadoras o fibróticas, para el tratamiento o profilaxis de en-
fermedades del sistema nervioso central, del metabolismo de lípidos y de la diabetes,
de la coagulación sanguínea y de infestación por parásitos.

10

15

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Industriepark Höchst
Geb. K801
65926 Frankfurt
GermanyDate of mailing (day/month/year)
12 December 2005 (12.12.2005)Applicant's or agent's file reference
2003/0063International application No.
PCT/EP2004/009836Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K801
Vorg.

Eng.: 21. Dez. 2005

☐ W.V.
☐ ablegen
☐ Vert. wie Vorg. / abgelegtInternational filing date (day/month/year)
03 September 2004 (03.09.2004)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DETelephone No.
069 / 305-13891Facsimile No.
069 / 35-7175

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DETelephone No.
069 / 305-13891Facsimile No.
069 / 35-7175

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the address for correspondence, as indicated in the addressee box at the top of this form

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer

V. BLANC

Telephone No. (41-22) 338 8888

PATENT COOPERATION TREATY

SVJ

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Industriepark Höchst
Geb. K801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2004 (25.10.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2003/0063	
International application No. PCT/EP2004/009836	International filing date (day/month/year) 03 September 2004 (03.09.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 08 September 2003 (08.09.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, 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.
- (If applicable) 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) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(a) 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
08 Sept 2003 (08.09.2003)	103 41 240.9	DE	01 Octo 2004 (01.10.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Isabella BULOZ (Fax 338-87.20) Telephone No. (41-22) 338 8478
--	--

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 2004 / 009838
Internationales Aktenzeichen

03 SEP 2004 03.02.04
Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldesamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 2003/0063

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

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

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber..:

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

LANG, Hans-Jochen
Rüdesholmer 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.)

Registrierungsr. 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

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:

(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber..:

Registrierungsr. 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: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) HEINELT, Uwe Mosbacher Straße 54 65187 Wiesbaden Deutschland		Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) WIRTH, Klaus Robert-Schumann-Ring 104 65830 Kriftel Deutschland		Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten 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.) LICHER, Thomas Am Hübenbusch 12 65812 Bad Soden Deutschland		Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) 		Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): 		Sitz oder Wohnsitz (Staat): 	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten 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

BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐

DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐

KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐

RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI

PRIORITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 8. September 2003 (08.09.2003)	10341240.9	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

☐ sämtliche Zeilen

☐ Zeile (1)

☐ Zeile (2)

☐ Zeile (3)

☐ 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 Eigentumsoder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII

ERKLÄRUNGEN

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

☐	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 Neuheitschuldlichkeit	:

Anzahl der Erklärungen

Form PCT/RO/101 (Blatt 2) (Januar 2004)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

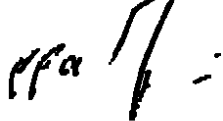
Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

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:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 4	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 38	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche: : 8	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung: : 1	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen: :	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Tellanzahl: : 61	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
Sequenzprotokoll :	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
Diesbezügliche Tabellen :	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierter Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
Gesamtanzahl: : 81	(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	:
(b) ☐ ausschließlich in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	10. ☐ Tabellen in computerisierter Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(c) ☐ auch in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(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)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	11. ☐ Sonstige (einseln auflisten):	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
☐ Sequenzprotokolle:		
☐ diesbezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch	

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH




Dr. Jacobi

Dr. Kujath

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	09 SEP 2004 (03.09.04)
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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiracion : 06020032 00000000 Folios: 42
Fecha (AMB): 2006-03-07 17:17:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 18,639
FECHA : MARZO 7 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48485285	07/03/2006	926,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	()

Firma Responsable:

Fecha:

84.
89

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

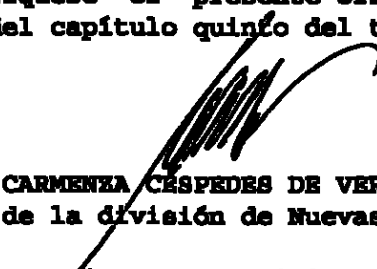
REFERENCIA	Radicación No.	06 22832
	Solicitud internacional	EP2004/009836
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6539

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 JUN: 2006
jramos