



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-51702

54. TÍTULO

Método para producir derivados de
C3-Oxo-2,3-dihidro-1-H-isoindol-1-il)-acetilguonidino

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

(C07C 233/06, C07D 209/46, A61K 31/40
A61K 31/155, A61P 9/00, 9/10

71. SOLICITANTE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74. APODERADO

Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 30 de mayo de 2006

Cesión
F.N. 03-07-2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

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

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: 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: SCHUBERT Gerrit

Dirección: Feldbergstrasse 2ª,

Nacionalidad o Domicilio: 65779 Kelkheim, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/013153

Fecha Noviembre 19 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/054195 A1

Fecha Junio 16 de 2005

⑥ Título (54) METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE (3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)-ACETILGUANIDINA.

A61P9/00, 9/10

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 209/46, C07C 233/06, A61K 31/4035, 31/155

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Diciembre 2 de 2003

(31) Numero de Solicitud

103 56 717.8

⑨ Comprobante de pago No. 06 - 39.988

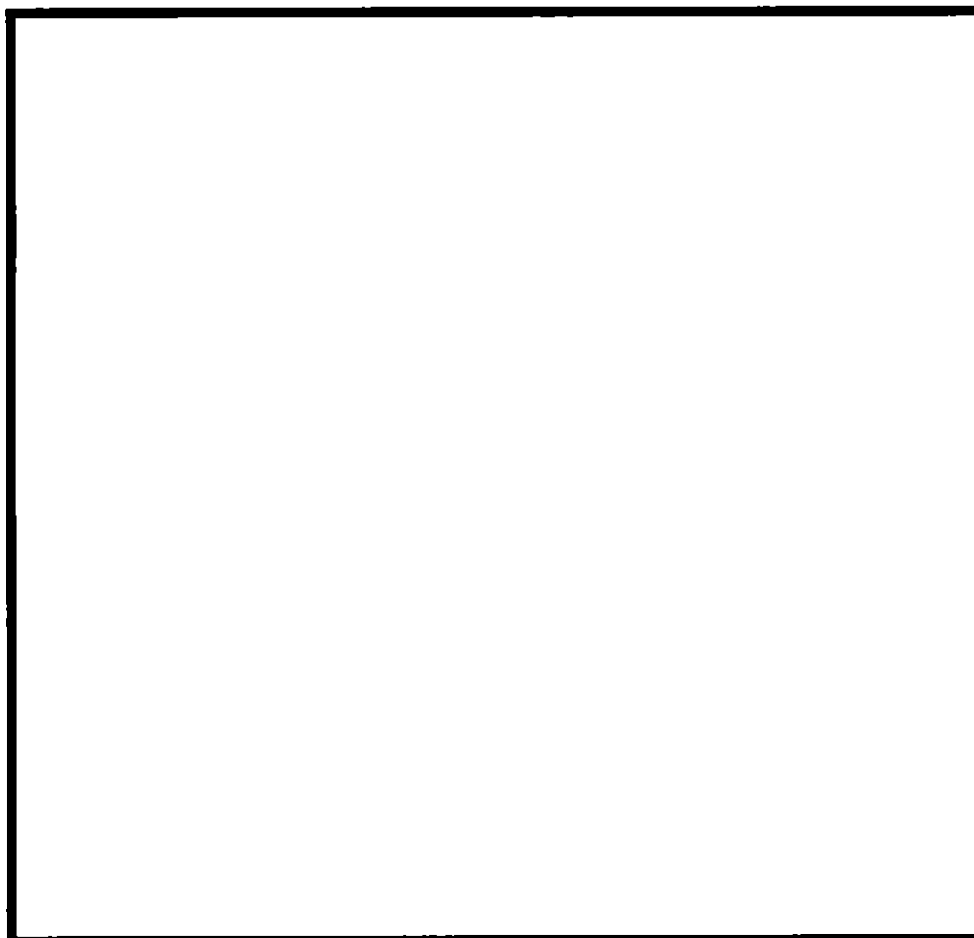
Fecha Mayo 26 de 2006

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 PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 de 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>
RIEKE-ZAPP Joerg	Arndtstrasse 50,	60325 Frankfurt, Alemania
KEIL Johannes	Johannesallee 12,	65929 Frankfurt, Alemania
KLEEMANN Heinz-Werner	Mainstrasse 29,	65474 Bischofsheim, Alemania
HANNA Reda	1043 Treeline Drive,	Allentown, PA 18103 Estados Unidos
HUANG Bao-Guo	10 Shields Lane,	Bridgewater, NJ 08807, Estados Unidos
WU Xiao-Dong	58 Bond St.,	Bridgewater, NJ 08807 Estados Unidos
GOURAUD Yves	87 Avenue des Pevenches,	F-93370 Montfermeil, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formato PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud internacional.

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051702- -00000-0000
Fec: 2006-06-30 17:29:06 Dep. 3080 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENII
Ere: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 39,988
FECHA : MAYO 26 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16767937	26/05/2006	463,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Raf. 58135

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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:

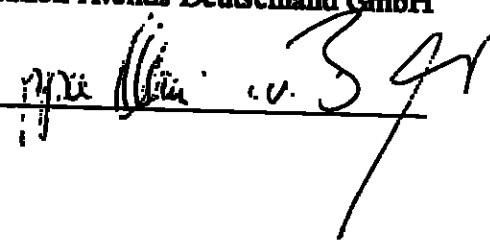
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute 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: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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 de de



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

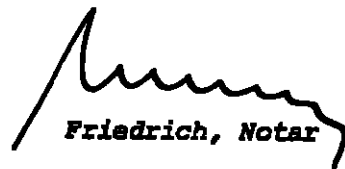
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

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

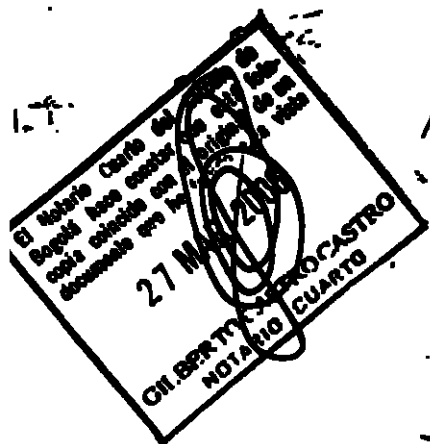


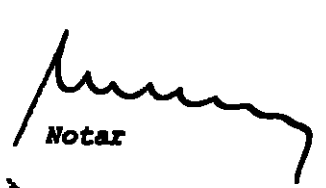

Friedrich, Notar

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

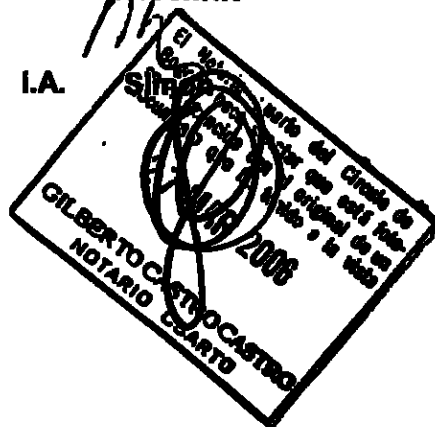
APOSTILLE

(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



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)

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

- Confirmado**

- EL TRIBUNAL REGIONAL
- 27 MAR 1966
- CILBERTO CASTRO
NOTARIO

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2438 Minjusticia

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2005 DEC 27 P 12:03

**JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.**

**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

400145
Adolf Wutzke

**CUA FIRMAR PARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS**

RELAT
AC
CIVIL
NOUE
LAST

El Señor Carlos del Campo de
Bogotá nos envió por correo
electrónico un documento de 10
páginas.

27 MAR 2006

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

(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
16. Juni 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/054195 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/46,
C07C 233/66

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013153

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. November 2004 (19.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 56 717.8 2. Dezember 2003 (02.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 95929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Gerrit
[DE/DE]; Feldbergstrasse 2a, 65779 Kelkheim (DE).
RIEKE-ZAPP, Joerg [DE/DE]; Arndtstrasse 50, 60325
Frankfurt (DE). KEIL, Johannes [DE/DE]; Johannesallee
12, 65929 Frankfurt (DE). KLEEMANN, Heinz-Werner
[DE/DE]; Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim (DE).
HANNA, Reda [US/US]; 1043 Treeline Drive, Allentown,
PA 18103 (US). HUANG, Bao-Guo [CN/US]; 10 Shields
Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US). WU, Xiao-Dong
[US/US]; 58 Bond St., Bridgewater, NJ 08807 (US).

GOURAUD, Yves [FR/FR]; 87 Avenue des Pervenches,
F-93370 Montfermeil (FR).

(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.

(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, IS, 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).

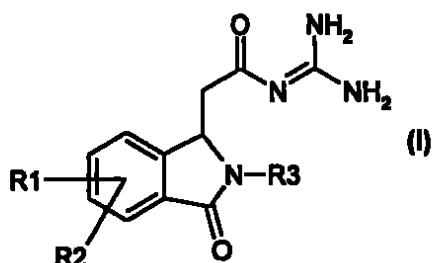
Veröffentlicht:

— 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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (3-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-YL) ACETYLGUANTIDINE DERIVA-
TIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (3-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-YL)-ACETYL-GUA-
NIDIN-DERIVATEN



(57) Abstract: The invention relates to methods for producing (3-oxo-2,3-dihy-
dro-1H-indol-1-yl) acetylguanidine derivatives of formula (I) using 3-hydroxy-
2,3-dihydro-1 H-indol-1-one derivatives or 3-(2-carbamoyl-phenyl) acrylic acid
ester derivatives as intermediate stages, to a method for the resolution of racemates
and to intermediate products of the inventive method.

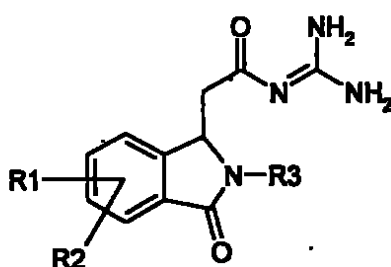
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur
Herstellung von (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-acetylguanidin-Derivaten
der Formel (I) über 3-Hydroxy-2,3-dihydro-1 H-indol-1-on-Derivate oder
3-(2-Carbamoyl-phenyl)-acrylsäureester-Derivate als Zwischenstufen, ein
Verfahren zur Racematspaltung, sowie Zwischenprodukte der erfindungsgemässen Verfahren.

WO 2005/054195 A1

Verfahren zur Herstellung von (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivaten über 3-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on-Derivate oder 3-(2-Carbamoyl-phenyl)-acrylsäureester-Derivate als Zwischenstufen, ein Verfahren zur Racematspaltung, sowie Zwischenprodukte der erfindungsgemäßen Verfahren.

10 (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivate der Formel I



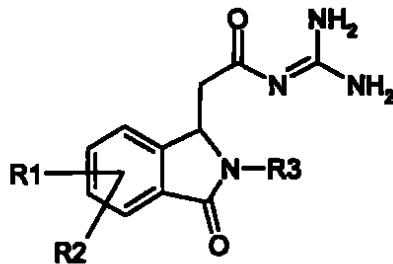
sind NHE1-Inhibitoren und sind in PCT/EP03/05279 beschrieben. Die dort beschriebenen Synthesen führen jedoch zu racemischen Regioisomerengemischen, was aufwendige Trennverfahren erfordert und die Ausbeute an der gewünschten Verbindung vermindert. Bisher war der Zugang zu den Enantiomeren nur durch eine aufwendige chromatographische Trennung an chiralen Trägern möglich. Der Substanzdurchsatz bei chromatographischen Trennungen ist jedoch beschränkt.

Es bestand daher ein großes Interesse, regioselektive Herstellungsverfahren für (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivate sowie Verfahren zur Gewinnung der Enantiomeren zu finden. Die verbesserte, regioselektive Herstellung der racemischen (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivate gelang auf zwei unabhängigen Wegen, die in Schema 1 und Schema 3 dargestellt sind. Die Spaltung der Racemate gelang durch Kristallisation als Salze von 2,3-O-acylierten D- oder L-Weinsäuren, wie in Schema 5 dargestellt. Durch schonende basenkatalysierte Racemisierung des jeweils unerwünschten Enantiomeren ist dabei eine weitgehende Umwandlung des Racemats in das gewünschte Enantiomer möglich. Die genannten

Verfahren ermöglichen die einfache Herstellung von enantiomer angereicherten oder enantiomerenreinen (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivaten. Durch die neuen Verfahren ist nun die einfache Herstellung großer Substanzmengen der Verbindungen der Formel I im industriellen Maßstab möglich.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



wobei bedeuten

10 R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

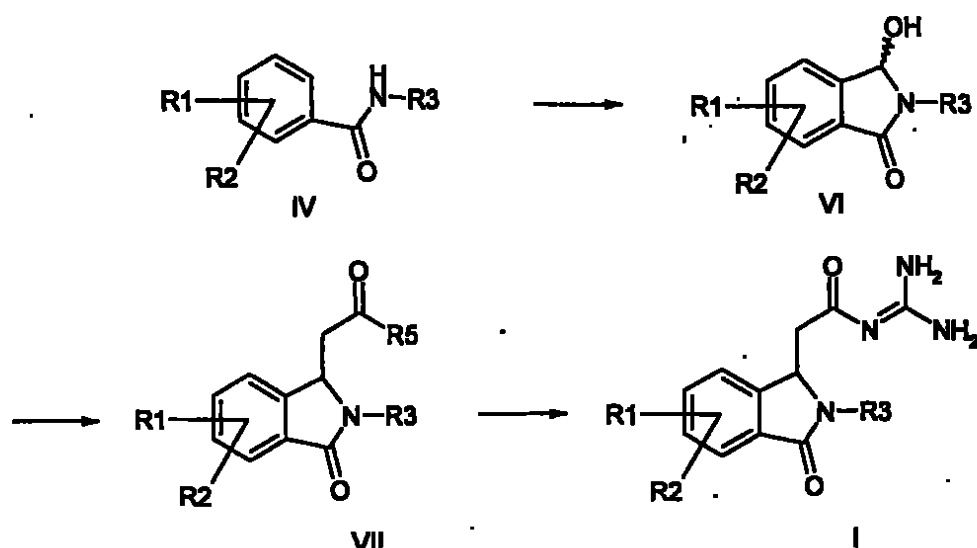
R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

15 Alk Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

sowie deren Salzen;

dadurch gekennzeichnet, dass wie in Schema 1 dargestellt



Schema 1

a) das Amid der Formel IV formyliert und dann zur Verbindung der Formel VI cyclisiert
5 wird,

b) die Verbindung der Formel VI mit einem Alkoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran, mit einem 1-Alkoxy-1-trimethylsiloxyethylen oder mit einem
Trialkylphosphonoacetat zur Verbindung der Formel VII umgesetzt wird, und

c) die Verbindung der Formel VII mit Guanidin zur Verbindung der Formel I umgesetzt
10 wird,

wobei in den Verbindungen der Formeln IV, VI und VII

R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I und

R5 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist;

sowie deren Salze.

15

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen
der Formel I,

wobei bedeuten

R1 und R2

20

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-

Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen;

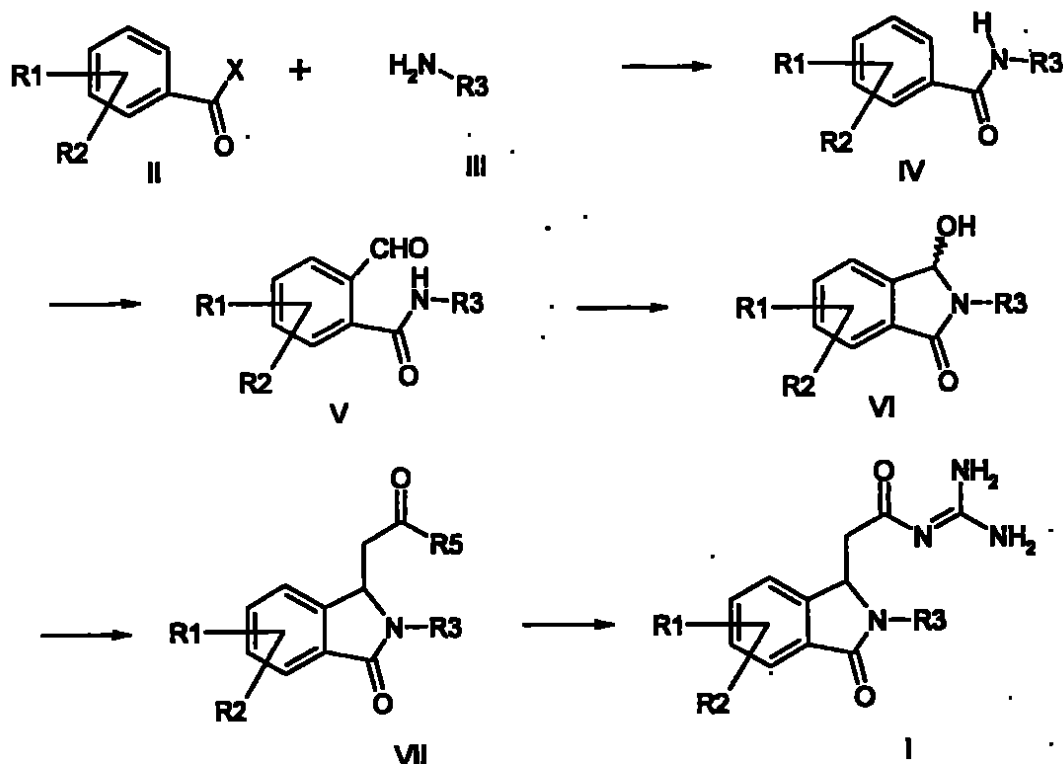
R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluomethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

sowie deren Salzen;

5 dadurch gekennzeichnet, dass wie in Schema 2 dargestellt



Schema 2

- a) die Verbindung der Formel II mit dem Amin der Formel III zum Amid der Formel IV umgesetzt wird,
- 10 b) das Amid der Formel IV an ortho-Position zur Amidfunktion zu dem Formyl-amid der Formel V formyliert wird,
- c) das Formyl-amid der Formel V zur Verbindung der Formel VI cyclisiert wird,
- d) die Verbindung der Formel VI mit einem Alkoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran, mit einem 1-Alkoxy-1-trimethylsiloxyethylen oder mit einem
- 15 Trialkylphosphonoacetat zur Verbindung der Formel VII umgesetzt wird und
- e) die Verbindung der Formel VII mit Guanidin zur Verbindung der Formel I umgesetzt wird,
- wobei in den Verbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI und VII

R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I,
R5 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist und
X Cl, Br, OH oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist;
sowie deren Salze.

5

Die Verbindung der Formel II wird üblicherweise in einem inerten Lösungsmittel wie einem Ether, Kohlenwasserstoff oder halogeniertem Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen -30°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei RT, mit einem Amin der Formel III, gegebenenfalls in
10 Gegenwart eines Aktivierungsmittels, zum Amid der Formel IV umgesetzt.

Die ortho-Formylierung kann zum Beispiel durchgeführt werden, indem eine Alkylmetall-Verbindung, zum Beispiel eine Alkylolithium-Verbindung, bevorzugt t-BuLi, mit einem Komplexliganden, bevorzugt TMEDA, in einem inerten Lösungsmittel wie
15 einem Ether oder Kohlenwasserstoff, zum Beispiel THF, bei einer Temperatur zwischen -100°C und 0°C , bevorzugt zwischen -80°C und -50°C , vorgelegt wird. Dann wird das Amid der Formel IV zugegeben und über einen Zeitraum zwischen 10 Minuten und 10 Stunden, bevorzugt zwischen 10 Minuten und 60 Minuten, bei einer Temperatur zwischen -100°C und 0°C , bevorzugt zwischen -80°C und -50°C ,
20 deprotoniert. Anschließend wird ein Formylierungs-Mittel, bevorzugt DMF, zugegeben und bei einer Temperatur zwischen -100°C und 40°C , bevorzugt zwischen -80°C und Raumtemperatur, mit dem Anion zur Reaktion gebracht. Bevorzugt läßt man die Lösung nach Zugabe des DMF während eines Zeitraumes von 10 Minuten bis 3 Stunden, zum Beispiel innerhalb 30 Minuten, auf RT kommen. Intermediär
25 entstandenes Amid der Formel V cyclisiert dabei im allgemeinen direkt zum Isoindolon der Formel VI.

Das Isoindolon der Formel VI wird mit einem $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran in einem inerten Lösungsmittel wie einem Ether,
30 Kohlenwasserstoff oder halogeniertem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, oder mit einem Tri- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -

alkylphosphonacetat in Gegenwart einer Base, beispielsweise Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel wie einem Ether, Kohlenwasserstoff oder halogeniertem Kohlenwasserstoff, beispielsweise 1,2-Dimethoxyethan, bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 20 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, umgesetzt. Alternativ wird das Isoindolon der Formel VI mit einem 1-(C₁-C₄)-Alkyloxy-1-trimethylsiloxyethylen in Gegenwart einer Lewis-Säure, beispielsweise Titan(IV)chlorid oder Trimethylsilyltriflat, in einem inerten Lösungsmittel wie einem Ether, Kohlenwasserstoff oder halogeniertem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen -80°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei einer Temperatur zwischen -80 °C und 20 °C, umgesetzt (Synth. Commun. 1987, 17, 1).

Der Ester der Formel VII kann nach allgemein bekannten Verfahren mit Guanidin zum Acylguanidin der Formel I umgesetzt werden. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in dem Fachmann bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen, polaren, aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich beispielsweise bei der Umsetzung des Methylesters (Formel VII; R₅ = OCH₃) mit Guanidin Lösungsmittel wie Methanol, Isopropanol oder THF bei Temperaturen von 20°C bis zur Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen der Formel VII mit salzfreiem Guanidin wird beispielsweise in aprotischen inerten Lösungsmitteln, zum Beispiel Ethern wie THF, Dimethoxyethan oder Dioxan, gearbeitet. Aber auch Wasser kann unter Gebrauch einer Base wie beispielsweise NaOH als Lösungsmittel bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel VII mit Guanidin verwendet werden. Bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel VII mit Salzen des Guanidins, wie zum Beispiel Guanidin-Hydrochlorid, erfolgt die Umsetzung üblicherweise in Gegenwart einer Base, zum Beispiel Kalium-tert-butoxid, Natriummethylat oder Natriumethylat in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, NMP, 2-Propanol bei einer Temperatur zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels.

Neben den Carbonsäureestern der Formel VII lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate bei der Umsetzung mit Guanidin einsetzen, beispielsweise

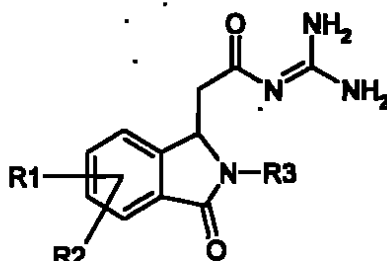
Carbonsäurechloride, -thioester oder -anhydride. Es kann auch eine Aktivierung der Carbonsäure mit zum Beispiel DCC erfolgen. Die aktivierten Säurederivate lassen sich in dem Fachmann bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Carbonsäureestern der Formel VII oder aus den entsprechenden Carbonsäuren

- 5 herstellen, die aus den Estern durch übliche Hydrolysemethoden erhalten werden können. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985, S. 350) angegeben.
- 10 Die in Schema 1 und 2 beschriebenen Verfahrensschritte können unabhängig voneinander kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Eine Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach jedem der Verfahrensschritte erfolgen. Die Aufarbeitung und gewünschtenfalls die Reinigung der Produkte erfolgt nach den üblichen Methoden wie Extraktion, pH-Trennung, Chromatographie oder Kristallisation
- 15 und den üblichen Trocknungen.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind käuflich erhältlich oder können nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

20

Beansprucht wird auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



wobei bedeuten

R1 und R2

- 25 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

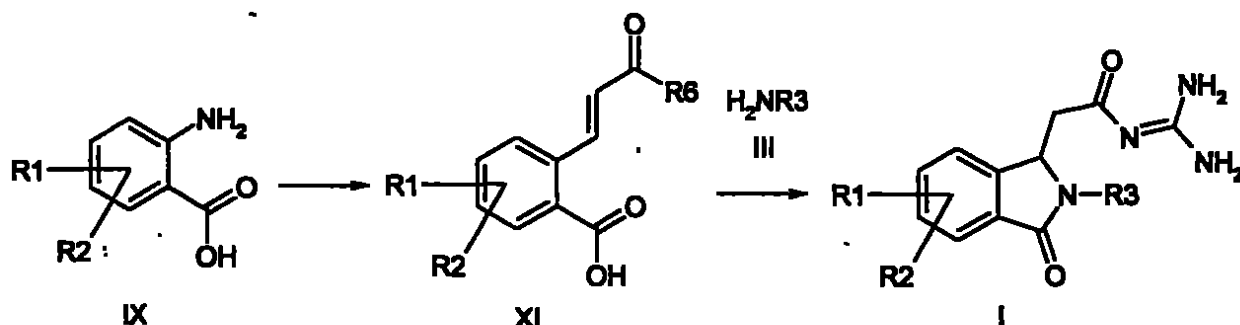
R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

5 sowie deren Salzen;

dadurch gekennzeichnet, dass wie in Schema 3 dargestellt



Schema 3

10

a) das Amin der Formel IX über ein Diazoniumsalz mit einem Acrylsäure-Alkylester zum Zimtsäurederivat der Formel XI umgesetzt wird,

b) die Verbindung der Formel XI mit dem Amin der Formel III und mit Guanidin zum Acylguanidin der Formel I umgesetzt wird,

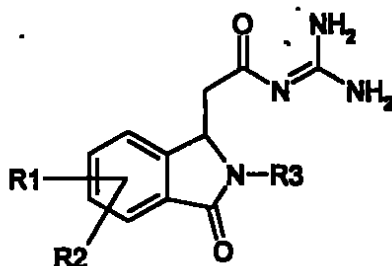
15 wobei in den Verbindungen der Formeln III, IX und XI

R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I und

R6 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist;

sowie deren Salze.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



wobei bedeuten

R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluomethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

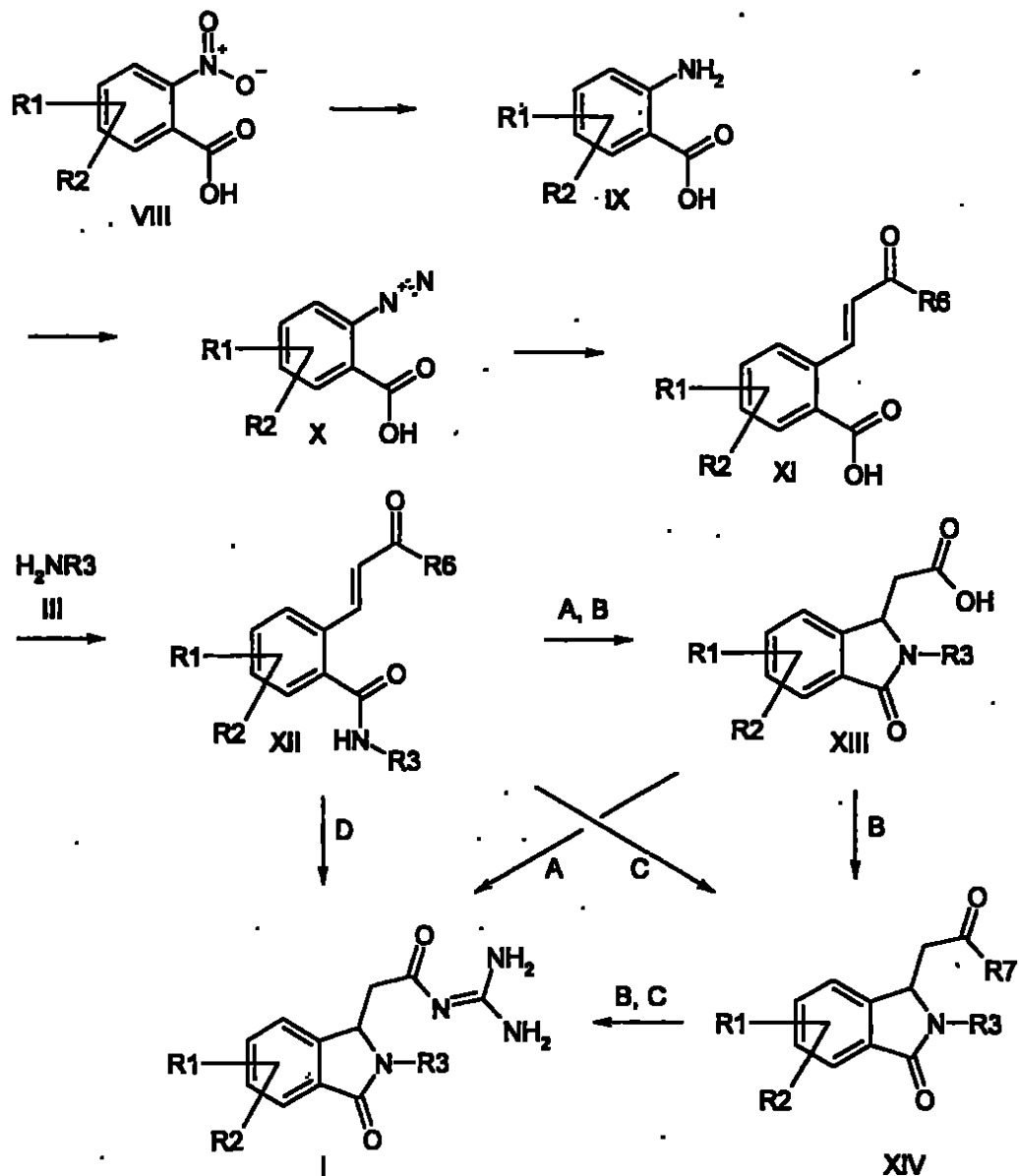
R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

10 sowie deren Salze;

dadurch gekennzeichnet, dass wie in Schema 4 dargestellt



Schema 4

- a) die Nitroverbindung der Formel VIII zum Amin der Formel IX umgesetzt wird,
b) das Amin der Formel IX zum Diazoniumsalz der Formel X umgesetzt wird,
5 c) das Diazoniumsalz der Formel X mit einem Acrylsäure-Alkylester zum
Zimtsäurederivat der Formel XI umgesetzt wird,
d) die Verbindung der Formel XI zum Amid der Formel XII umgesetzt wird und
e) die Verbindung der Formel XII zum Acylguanidin der Formel I umgesetzt wird,
entweder durch Umsetzung der Verbindung der Formel XII in Gegenwart einer Base
10 zum Isoindolon-Derivat der Formel XIII und anschließend durch Umsetzung mit
Guanidin unter Aktivierung zum Acylguanidin der Formel I (Alternative A), oder
nach Bildung des Isoindolon-Derivats der Formel XIII in Gegenwart einer Base aus der
Verbindung der Formel XII durch Umwandlung der Verbindung der Formel XIII in den
Ester der Formel XIV und anschließend durch Umsetzung mit Guanidin zum
15 Acylguanidin der Formel I (Alternative B), oder
durch Umsetzung der Verbindung der Formel XII in Gegenwart einer starken Base
zum Ester der Formel XIV und anschließend durch Umsetzung mit Guanidin zum
Acylguanidin der Formel I (Alternative C), oder
durch direkte Umsetzung der Verbindung der Formel XII mit Guanidin in Gegenwart
20 einer Base unter gleichzeitig erfolgender Guanylierung und Cyclisierung zum
Isoindolon der Formel I (Alternative D),
wobei in den Verbindungen der Formeln VIII, IX, X, XI, XII, XIII und XIV
R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I und
R6 und R7 unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen sind;
25 sowie deren Salze.

Die Nitroverbindung der Formel VIII kann nach bekannten Methoden (wie zum Beispiel
beschrieben in „Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie“, Band XI/1,
Stickstoffverbindungen II, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, S. 360ff) zum Anilin
30 der Formel IX reduziert werden. Bevorzugt ist die katalytische Hydrierung, zum
Beispiel mit Pd/C, beispielsweise mit 5% Pd/C oder 10% Pd/C, in einem Lösungsmittel

wie zum Beispiel einem Alkohol, bevorzugt Ethanol, unter einer Wasserstoff-Atmosphäre von 1 bar bis 200 bar Druck, bevorzugt 1 bar bis 10 bar Druck.

Die anschließende Diazotierung des Anilins der Formel IX erfolgt in einem inerten
5 Lösungsmittel, bevorzugt Ethanol, in Gegenwart einer Säure, deren Anion nicht selbst das Diazoniumion substituiert, wie zum Beispiel HBF_4 oder HPF_6 , bevorzugt HBF_4 , oder zu Beispiel H_2SO_4 und in Gegenwart eines Nitrits, bevorzugt NaNO_2 , bei einer Temperatur zwischen -30°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 0°C bis 30°C .

10

Das Diazoniumsalz der Formel X wird bevorzugt direkt umgesetzt mit einem Acrylsäure-(C_1 - C_4)-Alkylester, bevorzugt Acrylsäure-ethylester, in Gegenwart eines Palladium-Katalysators, bevorzugt $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 45°C bis 55°C , zum
15 Zimtsäurederivat der Formel XI.

Die Benzoessäurefunktion der Verbindung der Formel XI kann nach dem Fachmann bekannten Methoden in das Amid der Formel XII überführt werden, bevorzugt über das Säurechlorid oder mit Hilfe von DCC. Diese Reaktion kann auch so geführt werden,
20 dass das Amid der Formel XII im Reaktionsgemisch direkt zum Ester der Formel XIV cyclisiert wird, also die Reaktion von der Verbindung der Formel XI zum Ester der Formel XIV in einem Schritt durchgeführt wird. Dies kann entweder schon unter den basischen Reaktionsbedingungen der Amidbildung geschehen, oder die Cyclisierung kann durch den Zusatz einer Base wie beispielsweise Triethylamin, Hünig-Base oder
25 Kalium-tertiärbutylat bewirkt werden. Eine weitere Alternative besteht darin, die Verbindung der Formel XI direkt in die Verbindung der Formel I umzusetzen, indem nacheinander Amidbildung, Cyclisierung und Guanidierung im selben Reaktionsgefäß durchgeführt werden, wobei die Reaktion ohne Isolierung von Zwischenstufen erfolgen kann.

30

Für die weitere Umsetzung der Verbindung der Formel XII zum Acylguanidin der Formel I ergeben sich 4 Alternativen:

- Alternative A: Die Umsetzung des Amids der Formel XII erfolgt vorzugsweise mit wässriger Alkalilösung, bevorzugt wässriger NaOH-Lösung, in einem Lösungsmittel wie einem Alkohol, bevorzugt Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur zwischen -30°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei RT. Es findet sowohl die
- 5 Verseifung der Esterfunktion als auch die Cyclisierung zum Isoindolon-Derivat der Formel XIII statt. Die Verbindung der Formel XIII wird nach allgemein bekannten Verfahren (und wie zu Schema 1 beschrieben) zur Acylierung aktiviert, zum Beispiel über das Säurechlorid oder mit DCC, und man erhält das Acylguanidin der Formel I.
- 10 Alternative B: Wie bei Alternative A erfolgt die Synthese der Carbonsäure der Formel XIII. Anschließend wird mit Standard-Verfahren zur Esterherstellung, bevorzugt mit SOCl_2 in einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol, beispielsweise der Methyl- oder der Ethylester der Formel XIV hergestellt. Die anschließende Umsetzung des Esters der Formel XIV erfolgt wie zu Schema 1 beschrieben zum Acylguanidin der Formel I.
- 15 Alternative C: Die Umsetzung des Amids der Formel XII erfolgt in einer Lösung einer starken Base, bevorzugt Methylat oder t-Butylat in einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol, und man erhält den Methyl- oder den Ethylester der Formel XIV. Die Umsetzung des Esters der Formel XIV zum Acylguanidin der Formel I erfolgt wie zu
- 20 Schema 1 beschrieben.
- Alternative D: Das Amid der Formel XII wird unter üblichen Bedingungen zur Acylierung von Guanidin umgesetzt. Als Lösungsmittel wird ein inertes Lösungsmittel wie ein Ether, Kohlenwasserstoff oder halogener Kohlenwasserstoff, bevorzugt
- 25 DMF, eingesetzt. Üblicherweise wird zunächst ein Guanidiniumsalz mit einer starken Base, bevorzugt K⁺tBu⁻, umgesetzt, wobei das freie Guanidin freigesetzt wird. Das Gemisch wird zur Lösung der Verbindung der Formel XII in einem Lösungsmittel wie einem Alkohol, Ether, Kohlenwasserstoff oder halogeniertem Kohlenwasserstoff, beispielsweise DMF, NMP oder 2-Propanol, gegeben. Dabei treten gleichzeitig die
- 30 Guanylierung und die Cyclisierung zum Isoindolon der Formel I ein. Eine Variante besteht darin, zeitlich aufeinanderfolgend mit einer katalytischen Menge einer starken Base, beispielsweise Kalium-tertiärbutylat oder Natriummethylat oder Natriumethylat in

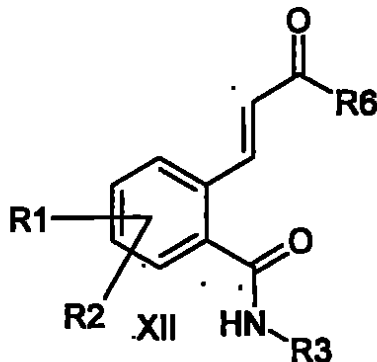
einem Lösungsmittel, beispielsweise DMF, NMP oder 2-Propanol, die Verbindung der Formel XI zur Verbindung der Formel XIV zu cyclisieren und dann in situ zur Verbindung der Formel I umzusetzen.

- 5 Bevorzugt ist die Alternative D, bei der man die Umsetzung vom Benzoesäurederivat der Formel XI im Eintopfverfahren bis zum Acylguanidin der Formel I durchführt.

- Die in Schema 2 beschriebenen Verfahrensschritte können kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Eine Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach
 10 jedem der Verfahrensschritte erfolgen. Die Aufarbeitung und gewünschtenfalls die Reinigung der Produkte erfolgt nach den üblichen Methoden wie Extraktion, pH-Trennung, Chromatographie oder Kristallisation und den üblichen Trocknungen.

- Die Ausgangsverbindungen der Formeln III und VIII sind käuflich erhältlich oder
 15 können nach oder analog zu in der Literatur beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen der Formel XII



- 20 wobei bedeuten

R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

- 25 R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

R6 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
sowie deren Salze.

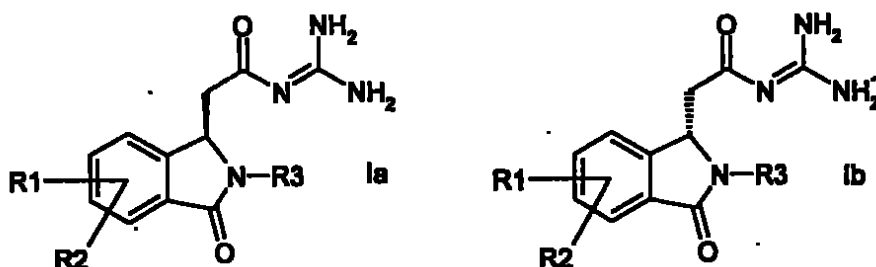
5

Beansprucht wird auch die Verwendung der Verbindungen der Formel XII als Syntheseintermediat.

Verbindungen der Formel I in enantiomer angereicherter oder enantiomerenreiner

10 Form können vorteilhaft durch ein neues Racematspaltungsverfahren hergestellt werden, das ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist. Hierzu werden die Racemate der Verbindungen der Formel I als Salze von 2,3-O-acylierten D- oder L-Weinsäuren zur Kristallisation gebracht, wobei sich die Enantiomere im Kristallisat bzw. in der Mutterlauge anreichern. Anschließend werden die freien Basen wieder aus
15 den Salzen freigesetzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Isolierung der Verbindungen der Formel Ia und Ib



20

wobei bedeuten

R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluomethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
25 Atomen;

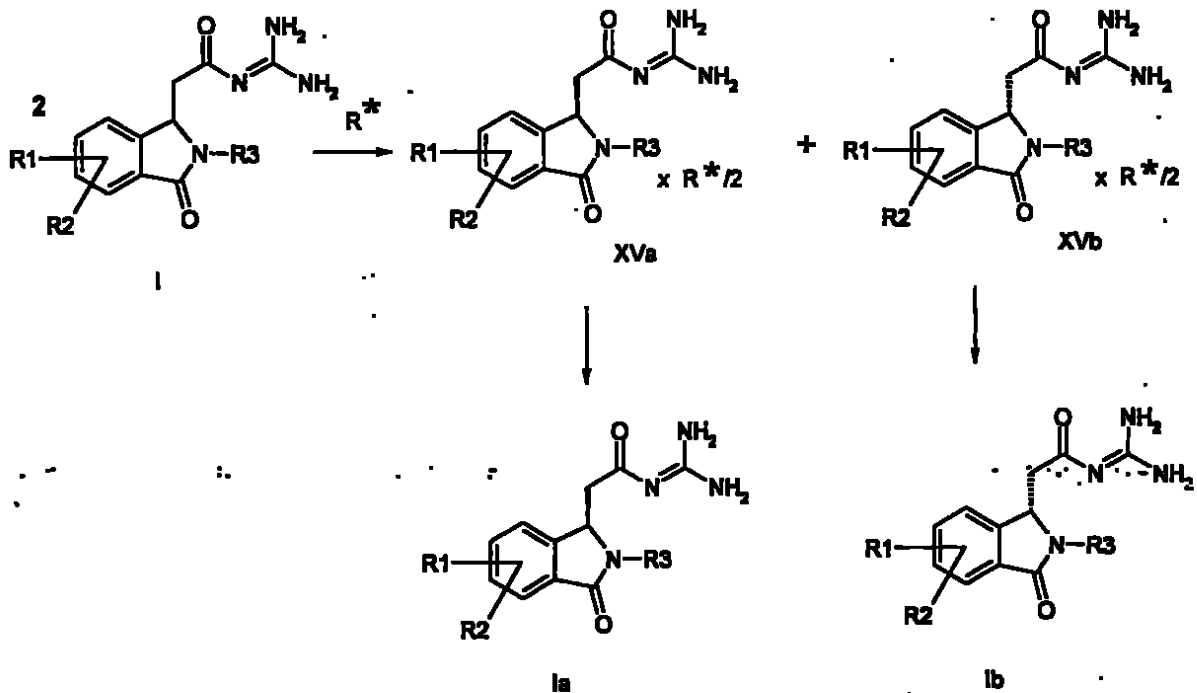
R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 . Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

sowie deren Salze;

dadurch gekennzeichnet, dass wie in Schema 5 dargestellt



Schema 5

a) die Verbindung der Formel I zu Salzen von einer 2,3-O-acylierten D- oder L-Weinsäure umgesetzt und durch Kristallisation die beiden Salze der Formeln XVa und

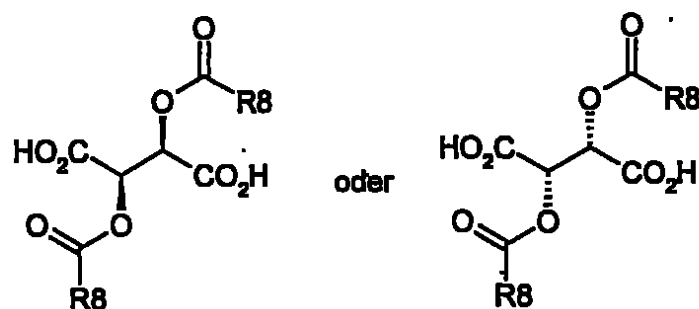
10 XVb getrennt erhalten werden, und

b) die freien Basen der Formeln Ia bzw. Ib aus den beiden Salzen der Formeln XVa bzw. XVb freigesetzt werden,

wobei in den Verbindungen der Formeln I, XVa und XVb

R1 bis R3 definiert sind wie in den Formeln Ia und Ib und

15 R*



bedeutet und

R⁸ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, bedeutet.

5

Es wird auch das oben beschriebene Verfahren beansprucht, bei dem das unerwünschte Enantiomer der Formel Ia oder Ib wieder racemisiert wird.

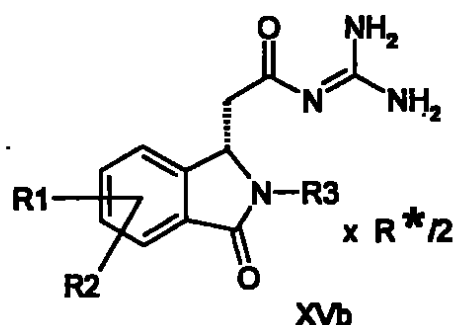
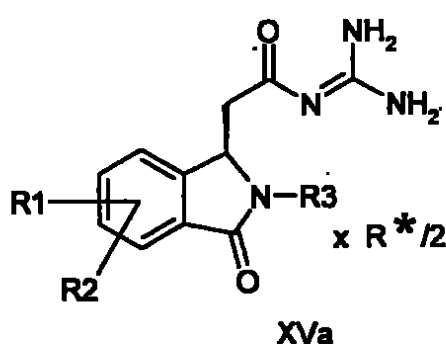
Das Racemat der Verbindung der Formel I wird mit einem Weinsäurederivat R*, zum
10 Beispiel O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure, O,O'-Dibenzoyl-L-Weinsäure, O,O'-Di(4-methylbenzoyl)-L-Weinsäure, O,O'-Di(4-methylbenzoyl)-D-Weinsäure, O,O'-Di(4-methoxybenzoyl)-L-Weinsäure oder O,O'-Di(4-methoxybenzoyl)-D-Weinsäure, bevorzugt mit O,O'-Dibenzoyl-L-Weinsäure oder O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure, zur Kristallisation gebracht in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise in einem
15 Ether, zum Beispiel Diethylether, Diisopropylether, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, in einem Alkohol, zum Beispiel Methanol, Ethanol, n-Propanol, 2-Propanol, Butanol, in einem Ester, zum Beispiel Ethylacetat oder Butylacetat, in Wasser, oder in Mischungen von
20 Lösungsmitteln, bevorzugt in 2-Propanol, Dimethoxyethan oder Ethylacetat, bei einer Temperatur zwischen -10 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei 0 °C bis 40 °C. Eine Variante des Verfahrens besteht darin, Gemische von zwei oder mehreren 2,3-O-acylierter D- oder L-Weinsäuren derselben Konfiguration, die unterschiedliche Acylgruppen tragen, zur Trennung zu verwenden.

25

Die Salzbildung aus der Verbindung der Formel I und dem Weinsäurederivat R* kann unter Verwendung von äquivalenten Mengen erfolgen, d. h. es können 0,5 Mol des Weinsäurederivats R*, das zwei Carbonsäuregruppen enthält, pro Mol der Verbindung der Formel I eingesetzt werden. Die Verbindung der Formel I kann aber auch mit
30 weniger als 0,5 Mol-Äquivalenten der 2,3-O-acylierten D- oder L-Weinsäure zur Kristallisation gebracht werden, beispielsweise mit 0,25 Mol bis 0,5 Mol Weinsäurederivat R* pro Mol der Verbindung der Formel I, insbesondere mit 0,25 Mol

- bis 0,3 Mol Weinsäurederivat R^* pro Mol der Verbindung der Formel I. Das erwünschte Enantiomer kristallisiert dann in Form des Salzes der Formel XVa bzw. XVb aus und das unerwünschte Enantiomer ist in der Mutterlauge zum großen Teil in Form des Enantiomeren der Formel Ib bzw. Ia und nicht in Form des Salzes der Formel XVa bzw. XVb enthalten. Die Enantiomerenreinheit der Salze der Formeln XVa und XVb kann durch wiederholte Kristallisation oder durch Rühren der Erstkristalle mit frischem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und anschließendes Abkühlen gesteigert werden.
- 10 Nach Trennung der beiden Salze der Formeln XVa und XVb bzw. Trennung des Salzes der Formel XVa oder XVb vom unerwünschten Enantiomer Ib bzw. Ia werden die enantiomer angereicherten Verbindungen der Formeln Ia und Ib anschließend üblicherweise durch Zusatz einer Hilfsbase, zum Beispiel einem Amin wie zum Beispiel Triethylamin, einer anorganischen Base wie NaHCO_3 , Na_2CO_3 oder deren
- 15 wässrigen Lösungen, aus den Salzen freigesetzt. Dabei wird üblicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel gearbeitet wie beispielsweise in einem Ether, zum Beispiel Diethylether, Diisopropylether, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, zum Beispiel Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, in einem Alkohol, zum
- 20 Beispiel Methanol, Ethanol, n-Propanol, 2-Propanol oder Butanol, in einem Ester, zum Beispiel Ethylacetat oder Butylacetat, oder in Wasser oder in Lösungsmittelmischungen, bevorzugt in Ethylacetat, 2-Propanol, Dichlormethan oder Wasser oder Mischungen davon, wobei das Reaktionsgemisch eine oder mehrere
- 25 Phasen haben kann, bei einer Temperatur zwischen -10°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei 10°C bis 40°C . Dies kann beispielsweise so geschehen, dass das Salz in wässriger NaHCO_3 -Lösung gelöst wird und dann mit einem organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Ethylacetat, das Enantiomer der Formel Ia oder Ib extrahiert wird.
- 30 Das jeweils unerwünschte Enantiomere Ia oder Ib kann durch ein Racemisierungsverfahren wieder in das Racemat der Formel I überführt werden und steht somit für einen erneuten Racematspaltungsschritt zur Verfügung. Das

- unerwünschte Enantiomere wird hierbei vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie einem Alkohol, zum Beispiel 2-Propanol, bei einer Temperatur zwischen -10°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt bei 0°C bis 40°C , mit geringen Mengen einer Base, zum Beispiel KOH, behandelt, das Reaktionsgemisch neutralisiert und nach wässrig-extraktiver Aufarbeitung das Racemat isoliert. Dieses Verfahren kann durch geeignete Wahl der Basenmenge und Reaktionstemperatur so durchgeführt werden, dass praktisch ausschließlich Racemisierung und keine chemische Veränderung der Substanz eintritt.
- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formeln XVa und XVb



wobei bedeuten

- 15 R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

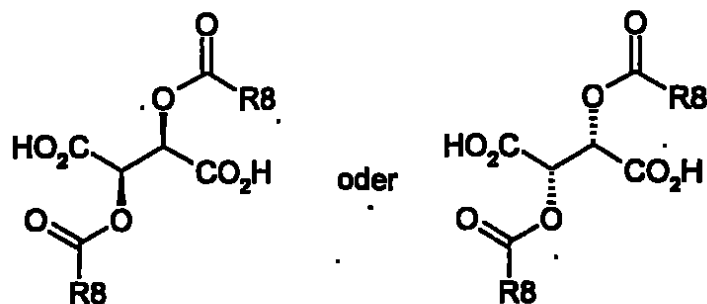
R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

- 20

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

R*



R8 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

Enthalten die oben beschriebenen Verbindungen, beispielsweise die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, VII, XIII, XIV, XVa oder XVb, ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S- als auch R-konfiguriert sein, soweit nicht anders angegeben. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen, soweit sie nicht genauer bezeichnet sind. An Doppelbindungen kann sowohl die E- als auch die Z-Konfiguration vorliegen, soweit nicht anders angegeben. Die vorliegende Erfindung umfasst alle tautomeren Formen der oben beschriebenen Verbindungen, beispielsweise der Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa und XVb.

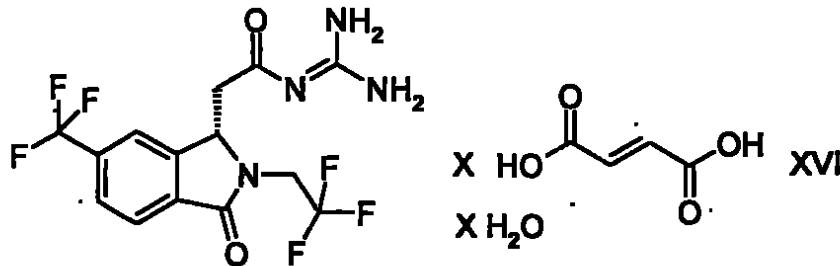
Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl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

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel
5 einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden. Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-
10 Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden.

Die oben beschriebenen Verbindungen, beispielsweise die Verbindungen der Formeln
15 I, Ia und Ib, können in Form ihrer Salze in die erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt und/oder in Form ihrer Salze isoliert werden. Salze können nach den üblichen Methoden, zum Beispiel durch Umsetzung mit Säuren oder Basen in einem Lösungsmittel oder durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen, erhalten werden. Als Säureadditionssalze, beispielsweise der Verbindungen
20 der Formeln I, Ia und Ib, kommen dabei beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Glycerolphosphate, Maleinate, Benzoate, Oxalate und Pamoate und Trifluoracetate in Frage. Im Fall der Herstellung von Wirkstoffen sind physiologisch
25 verträgliche Salze und pharmazeutisch verträgliche Salze bevorzugt. Als Beispiele seien Salze von Verbindungen der Formeln I, Ia und Ib mit Fumarsäure genannt, insbesondere Salze, die ein Mol Fumarsäure pro Mol der Verbindung der Formel I, Ia oder Ib enthalten und die somit Hydrogenfumarate oder Hemifumarate sind. Durch vorteilhafte Eigenschaften wie Kristallinität, Stabilität, eine besonders geringe
30 Hygroskopizität, eine geringe Neigung zur Racemisierung und gute Löslichkeit zeichnet sich speziell beispielsweise das (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin Hydrogenfumarat Hydrat

der Formel XVI aus, das ebenfalls in allen seinen tautomeren Formen Gegenstand der vorliegenden Verbindung ist.



- 5 Enthalten die Verbindungen eine Säuregruppe, können sie Salze mit Basen bilden, beispielsweise Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natriumsalze oder Kaliumsalze, oder Ammoniumsalze, zum Beispiel Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren. Verbindungen, die eine basische Gruppe und eine Säuregruppe enthalten, können auch als Zwitterion vorliegen.

10

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen, in denen R1 und R2 nicht beide Wasserstoff sind, insbesondere Verbindungen, in denen R1 Wasserstoff und R2 Fluor, Chlor oder Trifluormethyl, speziell Trifluormethyl, bedeutet. In Verbindungen, in denen R1 Wasserstoff bedeutet, befindet sich der Substituent R2 bevorzugt in der para-Position des Benzolringes bezüglich der C=O-Gruppe im Isoindolon-System.

15

Die Gruppe Alk steht bevorzugt für Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, insbesondere mit 1 oder 2 C-Atomen, speziell mit 1 C-Atom. R4 steht bevorzugt für Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 5 oder 6 C-Atomen, insbesondere 3 C-Atomen, besonders bevorzugt für Trifluormethyl. Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen, in denen R3 Trifluormethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl, insbesondere 2,2,2-Trifluorethyl, bedeutet.

20

- 25 Eine spezielle Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft die Herstellung von N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin und seinen enantiomeren Formen und Salzen davon.

X steht bevorzugt für Chlor oder Methoxy, insbesondere Chlor. R5 steht bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy, insbesondere Ethoxy. R6 steht bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy, insbesondere Ethoxy. R7 steht bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy, insbesondere Ethoxy.

5

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bedeutet R8 Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, insbesondere unsubstituiertes Phenyl.

10

Die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa und XVb und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind substituierte Acylguanidine und inhibieren den zellulären Natrium-Protonen-Antiporter (Na^+/H^+ -Exchanger, NHE), insbesondere den Subtyp NHE-1.

15

Aufgrund der NHE-inhibitorischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, die durch eine Aktivierung bzw. durch einen aktivierten NHE verursacht werden, sowie von Krankheiten, die sekundär durch die NHE-bedingten Schädigungen verursacht werden.

20

Die Verbindungen der Formel I, Ia, Ib, XVa und XVb können auch zur Behandlung und Prävention von Krankheiten eingesetzt werden, wobei der NHE nur partiell gehemmt wird, beispielsweise durch Verwendung einer niedrigeren Dosierung.

25

Da NHE-Inhibitoren in überwiegender Weise über ihre Beeinflussung der zellulären pH-Regulation wirken, können diese generell in günstiger Weise mit anderen, den intrazellulären pH-Wert regulierenden Verbindungen kombiniert werden, wobei Inhibitoren der Enzymgruppe der Carboanhydrasen, Inhibitoren der Bicarbonationen transportierenden Systeme wie des Natrium-Bicarbonat-Cotransporters (NBC) oder

30

des Natrium abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE), sowie NHE-Inhibitoren mit inhibitorischer Wirkung auf andere NHE-Subtypen, als Kombinationspartner infrage kommen, weil durch sie die pharmakologisch relevanten

pH-regulierenden Effekte der hier beschriebenen NHE-Inhibitoren verstärkt oder moduliert werden können.

Die Verwendung der Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb oder XVI betrifft die
5 Prävention und die Behandlung akuter und chronischer Krankheiten in der Veterinär- und in der Humanmedizin. So eignen sich die erfindungsgemäßen Inhibitoren des NHE zur Behandlung von Krankheiten, die durch Ischämie und durch Reperfusion hervorgerufen werden.

10 Die hier beschriebenen Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antianrythmische Arzneimittel geeignet. Durch ihre cardioprotektive Komponente eignen sich 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,
15 insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als
20 Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden.

Dies betrifft auch ihre Verwendung als Arzneimittel für chirurgische Eingriffe. So
25 können die Verbindungen bei Organ-Transplantationen verwendet werden, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Organen und Gefäßen.

- 5 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Durchführung von Bypassoperationen verwendet werden, beispielsweise bei Bypassoperationen an Koronargefäßen und bei Coronary Artery Bypass Graft (CABG).

- 10 Entsprechend ihrer Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I auch bei Wiederbelebung nach einem Herzstillstand eingesetzt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind von Interesse für Arzneimittel gegen lebensbedrohliche Arrhythmien. Kammerflimmern wird beendet und der physiologische Sinus-Rhythmus des Herzens wiederhergestellt.
- 15

- Da NHE1-Inhibitoren menschliches Gewebe und Organe, insbesondere das Herz, nicht nur effektiv gegen Schäden schützen, die durch Ischämie und Reperfusion verursacht werden, sondern auch gegen die cytotoxische Wirkung von Arzneimitteln, wie sie insbesondere in der Krebstherapie und der Therapie von Autoimmunerkrankungen Anwendung finden, ist die kombinierte Verabreichung mit NHE-Inhibitoren geeignet, die cytotoxischen, insbesondere cardiotoxischen Nebenwirkungen der genannten Verbindungen zu inhibieren. Durch die Verminderung der cytotoxischen Effekte, insbesondere der Cardiotoxizität, infolge Ko-Medikation mit NHE1-Inhibitoren kann außerdem die Dosis der cytotoxischen Therapeutika erhöht und/oder die Medikation mit solchen Arzneimitteln verlängert werden. Der therapeutische Nutzen einer solchen cytotoxischen Therapie kann durch die Kombination mit NHE-Inhibitoren erheblich gesteigert werden.
- 20
- 25

- 30 Außerdem können NHE1-Inhibitoren bei einer herzscheidigenden Überproduktion von Schilddrüsenhormonen, der Thyreotoxikose, oder bei der externen Zufuhr von Schilddrüsenhormonen Verwendung finden. Die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib,

XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze eignen sich somit zur Verbesserung der Therapie mit cardiotoxischen Arzneimitteln.

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

10 NHE-Inhibitoren 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
15 Depressionszustände, Angsterkrankungen und Psychosen. Dabei können die hier beschriebenen NHE-Inhibitoren allein angewandt werden oder in Kombination mit anderen antiepileptisch wirkenden Substanzen oder antipsychotischen Wirkstoffen, oder Carboanhydrasehemmern, beispielweise mit Acetazolamid, sowie mit weiteren Inhibitoren des NHE oder des natrium-abhängigen Chlorid-Bicarbonat-Austauschers (NCBE).

20

Darüber hinaus eignen sich NHE-Inhibitoren ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

25 Die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze können ebenfalls zur Prävention und zur Behandlung thrombotischer Erkrankungen verwendet werden, da sie als NHE-Inhibitoren die Plättchenaggregation selbst inhibieren können. Darüberhinaus können sie die nach Ischämie und Reperfusion stattfindende überschießende Freisetzung von
30 Entzündungs- und Gerinnungsmediatoren, insbesondere des von Willebrand Faktors und der thrombogenen Selectin-Proteine hemmen bzw. verhindern. Damit kann die pathogene Wirkung bedeutender thrombogener Faktoren vermindert und

ausgeschaltet werden. Deshalb sind die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombinierbar mit weiteren antikoagulativen und/oder thrombolytischen Wirkstoffen wie beispielsweise recombinantem oder natürlichen tissue plasminogen activator, Streptokinase, Urokinase, Acetylsalizylsäure, Thrombinantagonisten, Faktor Xa-Antagonisten, fibrinolytisch wirkenden Arzneistoffen, Thromboxan Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren, Factor-VIIa-Antagonisten, Clopidogrel, Ticlopidin usw. Eine kombinierte Anwendung der vorliegenden NHE-Inhibitoren mit NCBE-Inhibitoren und/oder mit Inhibitoren der Carboanhydrase, wie beispielsweise mit Acetazolamid, ist besonders günstig.

10

Darüber hinaus zeichnen 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 Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Proliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen das chronische Nierenversagen, Krebserkrankungen, verwendet werden.

15

20

Es konnte gezeigt werden, dass durch NHE-Inhibitoren die Zellmigration inhibiert wird. Daher kommen die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellmigration eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, wie beispielsweise Krebserkrankungen mit ausgeprägter Neigung zur Metastasierung.

25

NHE-Inhibitoren zeichnen sich weiterhin durch eine Verzögerung oder Verhinderung von fibrotischen Erkrankungen aus. Sie eignen sich somit als ausgezeichnete Mittel zur Behandlung von Fibrosen des Herzens, sowie der Lungenfibrose, Leberfibrose, der Nierenfibrose und anderer fibrotischer Erkrankungen. Sie können somit zur Behandlung von Organhypertrophien und -hyperplasien, beispielsweise des Herzens und der Prostata verwendet werden. Sie sind deshalb zur Prävention und zur Behandlung der Herzinsuffizienz (congestive heart failure = CHF) wie auch bei der

30

Behandlung und Prävention der Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie geeignet.

- Da der NHE bei essentiellen Hypertonikern signifikant erhöht ist, eignen sich die
- 5 Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze zur Prävention und zur Behandlung des Bluthochdrucks und zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen. Dabei können sie allein oder mit einem geeigneten Kombinations- und Formulierungspartner zur Bluthochdruckbehandlung und von Herz-Kreislauferkrankungen zur Anwendung kommen. So können
- 10 beispielsweise ein oder mehrere thiazid-artig wirkende Diuretika, Loop-Diuretika, Aldosteron- und Pseudoaldosteron-Antagonisten, wie Hydrochlorothiazid, Indapamid, Polythiazid, Furosemid, Piretanid, Torasemid, Bumetanid, Amilorid, Triamteren, Spironolacton oder Epleron, kombiniert werden. Weiterhin können die NHE-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Calcium-Antagonisten, wie Verapamil,
- 15 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-
- 20 Inhibitoren, Adenosin-Rezeptoragonisten, Inhibitoren und Aktivatoren von Kaliumkanälen wie Glibenclamid, Glimepirid, Diazoxid, Cromakalim, Minoxidil und deren Derivate, Aktivatoren des mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanals (mitoK(ATP) Kanal), Inhibitoren des Kv1.5 usw.
- 25 Es zeigte sich, dass NHE1-Inhibitoren eine signifikante antiphlogistische Wirkung haben und somit als Antiinflammatorika verwendet werden können. Dabei fällt die Inhibition der Freisetzung von Entzündungsmediatoren auf. Die Verbindungen können somit allein oder in Kombination mit einem Antiphlogistikum bei der Prävention oder Behandlung chronischer und akuter inflammatorischer Erkrankungen verwendet
- 30 werden. Als Kombinationspartner werden vorteilhaft steroidale und nicht-steroidale Antiinflammatorika verwendet. Weiterhin könne die erfindungsgemäßen Verbindungen

zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, eingesetzt werden, wie bei Malaria und der Hühnercoccidiose.

- Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der
5. Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von
- 10 Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Neben der Reduktion des Serum-Gesamtcholesterins kommt der Senkung des Anteils spezifischer atherogener Lipidfraktionen dieses Gesamtcholesterins, insbesondere der low density Lipoproteine (LDL) und der very low density Lipoproteine (VLDL) eine besondere Bedeutung zu, da diese Lipidfraktionen einen atherogenen Risikofaktor darstellen. Dagegen wird den
- 15 high density Lipoproteinen eine Schutzfunktion gegen die koronare Herzkrankheit zugeschrieben. Dementsprechend sollen Hypolipidämika in der Lage sein, nicht nur das Gesamtcholesterin, sondern insbesondere die VLDL und LDL-
- Serumcholesterinfraktionen zu senken. Es wurde nun gefunden, dass NHE1-
- 20 Inhibitoren bezüglich der Beeinflussung der Serumlipidspiegel wertvolle therapeutisch verwertbare Eigenschaften zeigen. So erniedrigen sie signifikant die erhöhte Serum-Konzentrationen von LDL und VLDL, wie sie beispielweise durch erhöhte diätetische Einnahme einer cholesterin- und lipidreichen Kost oder bei pathologischen
- Stoffwechselveränderungen, beispielsweise genetisch bedingten Hyperlipidämien zu beobachten sind. Sie können daher zur Prophylaxe und zur Regression von
- 25 atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Hierzu zählen nicht nur die primären Hyperlipidämien, sondern auch gewisse sekundäre Hyperlipidämien, wie sie zum Beispiel beim Diabetes vorkommen. Darüber hinaus führen NHE-Inhibitoren zu einer deutlichen Reduktion der durch Stoffwechselanomalien induzierten Infarkte und insbesondere zu
- 30 einer signifikanten Verminderung der induzierten Infarktgröße und dessen Schweregrades.

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

So führen NHE-Inhibitoren zu einem wirksamen Schutz gegen Endothelschädigungen unterschiedlicher Genese. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze wertvolle Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, peripherer Gefäßkrankheiten, insbesondere von claudicatio intermittens, der Atherogenese und

der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

Außerdem wurde gefunden, dass NHE-Inhibitoren geeignet in der Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes (NIDDM) sind, wobei die Insulinresistenz zurückgedrängt wird. Dabei kann es zur Verstärkung von antidiabetischer Wirksamkeit und Wirkqualität der erfindungsgemäßen Verbindungen günstig sein, diese mit einem Biguanid wie Metformin, mit einem antidiabetischen Sulfonylharnstoff, wie 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.

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

NHE-Inhibitoren zeigen neben den protektiven Effekten gegen akute ischämische Ereignisse und die nachfolgenden ebenso akut belastenden Reperfusionseignisse, auch noch direkte therapeutisch verwertbare Wirkungen gegen Erkrankungen und Störungen des gesamten Säugetierorganismus, die mit den Erscheinungen des chronisch ablaufenden Alterungsprozesses zusammenhängen und die unabhängig von akuten Mangel durchblutungszuständen sind und bei normalen, nicht-ischämischen Bedingungen auftreten. Bei diesen pathologischen, über die lange Zeit des Alters 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 Blockade bzw. Retardierung der altersbedingt fortschreitenden endothelialen Dysfunktion, die höchsignifikant 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.

- Beispiel einer weiteren den Altersprozess charakterisierenden Messgröße ist die Abnahme der Kontraktilität des Herzens und die Abnahme der Anpassung des Herzens an eine geforderte Pumpleistung des Herzens. Diese verminderte Herzleistungsfähigkeit als Folge des Alterungsprozesses ist in den meisten Fällen verbunden mit einer Dysfunktion des Herzens, die unter anderem durch eine Einlagerung von Bindegewebe ins Herzgewebe verursacht wird. Diese Bindegewebeseinlagerung ist gekennzeichnet durch eine Zunahme des Herzgewichtes, durch eine Vergrößerung des Herzens und durch eine eingeschränkte Herzfunktion. Es war überraschend, dass eine derartige Alterung des Organs Herz nahezu komplett inhibiert werden konnte. NHE-Inhibitoren eignen sich somit hervorragend zur Behandlung und Prävention der Herzinsuffizienz, des congestive heart failure (CHF).
- Durch Proliferationshemmung können nicht nur die bereits eingetretene Krebserkrankung geheilt werden, sondern dass auch die altersbedingte Entstehungshäufigkeit von Krebs durch NHE-Inhibitoren vermindert und

hochsignifikant verzögert werden. Besonders bemerkenswert ist der Befund, dass altersbedingt auftretenden Erkrankungen aller Organe und nicht nur bestimmter Krebsformen unterbunden bzw. hochsignifikant verzögert auftreten. NHE-Inhibitoren eignen sich somit zur Behandlung und insbesondere der Prävention von

5 altersbedingten Formen von Krebs.

Mit NHE-Inhibitoren wird eine zeitlich hochsignifikant verschobene Verzögerung des Eintretens altersbedingter Erkrankungen aller untersuchten Organe einschließlich Herz, Gefäße, Leber usw., sowie eine hochsignifikante Verzögerung von Alterskrebs

- 10 festgestellt. Vielmehr kommt es auch überraschenderweise zu einer Lebensverlängerung in einem Ausmaß, das bislang durch keine andere Medikamentengruppe bzw. durch irgendwelche Naturstoffe erreicht werden konnte. Diese einzigartige Wirkung der NHE-Inhibitoren ermöglicht es auch, neben der alleinigen Wirkstoffanwendung an Mensch und Tier diese NHE-Inhibitoren mit anderen
- 15 gerontologisch verwendeten Wirkprinzipien, Maßnahmen, Substanzen und Naturstoffen zu kombinieren, denen ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Derartige in der gerontologischen Therapie verwendete Wirkstoffklassen sind: insbesondere Vitamine und antioxidativ wirksame Stoffe. Da eine Korrelation zwischen kalorischer Belastung bzw. Nahrungsaufnahme und Alterungsprozeß besteht, kann die
- 20 Kombination mit diätetischen Maßnahmen zum Beispiel mit Appetitzüglern erfolgen. Ebenso kann eine Kombination mit blutdrucksenkenden Medikamenten, wie mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika, Ca^{+2} -Antagonisten etc. oder mit stoffwechsellnormalisierenden Medikamenten, wie Cholesterinsenken, gedacht werden.
- 25 NHE-Inhibitoren eignen sich somit hervorragend zur Prävention altersbedingter Gewebsveränderungen und zur Lebensverlängerung unter Erhalt einer hohen Lebensqualität.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären

- 30 Natrium-Protonen-Antiporters (Na/H-Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten,

Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes und diabetischer Spätkomplikationen, proliferativer Erkrankungen usw.

Beansprucht wird weiterhin ein Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung, das, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen, eine wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formeln XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträglicher Salze enthält, allein oder in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln. Arzneimittel, die eine Verbindung der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze enthalten, können dabei zum Beispiel oral, parenteral, intravenös, rektal, perkutan oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin. Die Arzneimittel enthalten Wirkstoffe der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze im allgemeinen in einer Menge von 0.01 mg bis 1 g pro Dosisseinheit.

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

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

Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können zum Beispiel Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung
5 sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

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

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet zum Beispiel Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch
20 verträgliche Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1
25 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu
30 behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formeln I, Ia, Ib, XVa, XVb und XVI und/oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, beispielsweise 0,01 mg/kg, bis höchstens 10 mg/kg, beispielsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, zum Beispiel bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können beispielsweise bis zu 700 mg pro Tag notwendig werden und können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Infusion verabreicht werden.

Liste der Abkürzungen:

	DCC	Dicyclohexyl-carbodiimid
	DIP	Diisopropylether
15	DC	Dünnschichtchromatographie
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	EE	Ethylacetat
	eq.	Äquivalent
	Et ₃ N	Triethylamin
20	Et ₂ O	Diethylether
	EtOH	Ethanol
	h	Stunde(n)
	HEP	n-Heptan
	HOAc	Essigsäure
25	KOtBu	Kalium-2-methyl-propan-2-olat
	MeOH	Methanol
	min	Minute(n)
	mp	Schmelzpunkt
	MTB	tert.-Butyl-methylether
30	NMP	1-Methylpyrrolidin-2-on
	Pd(OAc) ₂	Palladium(II)-acetat
	RT	Raumtemperatur

rt	Retentionszeit
tBu	tert-Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethyl-ethan-1,2-diamin

5

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

10 Methode A:

Stationäre Phase: Waters Symmetry C8 (5 μ) 3.9x150mm

Mobile Phase: isokratisch CH₃CN/0.1% wässrige CF₃CO₂H 35:65; λ =220nm;
1 ml/min.

15 Methode B:

Stationäre Phase: Waters Symmetry C8 (5 μ) 3.9x150mm

Mobile Phase: isokratisch CH₃CN/0.1% wässrige CF₃CO₂H 40:60; λ =230nm;
1 ml/min.

20

Methode C:

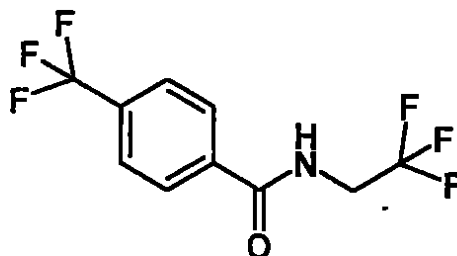
Stationäre Phase: Waters Symmetry C8 (5 μ) 3.9x150mm

Mobile Phase: isokratisch CH₃CN/0.1% wässrige CF₃CO₂H 50:50; λ =220nm;
1 ml/min.

25

Beispiel 1

a) N-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-4-trifluormethyl-benzamid



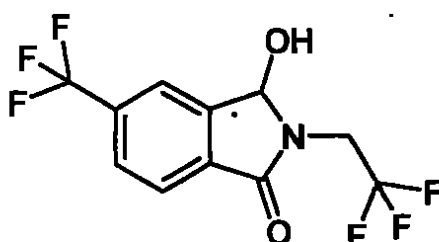
5,0 g (24 mmol) 4-Trifluormethyl-benzoylchlorid und 5,0 ml (36 mmol) Triethylamin wurden in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei RT langsam 2,4 g (24 mmol) 2,2,2-Trifluor-ethylamin zugetropft. 4 h wurde bei RT nachgerührt, anschließend die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 100 ml MTB aufgenommen und zunächst mit 30 ml einer gesättigten wässrigen Na₂CO₃-Lösung und dann mit 30 ml einer gesättigten wässrigen NaHSO₄-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wurde getrocknet und man erhielt 6,1 g (94%) eines farblosen Harzes, das beim Stehenlassen kristallisierte; mp: 117°C.

R_f (DIP) = 0.50

MS (EI) : 271 (M+1)⁺

10

b) (R,S)-3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on



0,37 ml (2,4 mmol) TMEDA und 1,4 ml (2,3 mmol) einer 1,5 M Lösung von t-BuLi in n-Pentan wurden bei -75°C in 2 ml THF (wasserfrei) gelöst und bei -75°C eine Lösung von 0,30 g (1,1 mmol) N-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-4-trifluormethyl-benzamid in 2 ml THF zugetropft. 3 h wurde bei -75°C gerührt, anschließend 0,43 ml (5,5 mmol) DMF zugetropft und während 30 Minuten auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 100 ml einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung gegossen und 3 mal mit je 30 ml EE extrahiert. Über MgSO₄ wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.

20 Chromatographie an Kieselgel mit DIP lieferte 80 mg des (R,S)-3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on neben 110 mg Gemisch mit Ausgangsmaterial. Dieses Gemisch wurde durch reversed phase HPLC (Bedingungen siehe unten) erneut getrennt und man erhielt weitere 40 mg (R,S)-3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on; Gesamtausbeute 30%.

25

HPLC: Gradient, Laufzeit 20 min

Laufmittel: 0.1% wässrige CF₃CO₂H, Acetonitril (Chromasolv); Fluss: 30ml/min

Säule: Waters XterraTM MS C₁₈ 5µm, 30x100mm

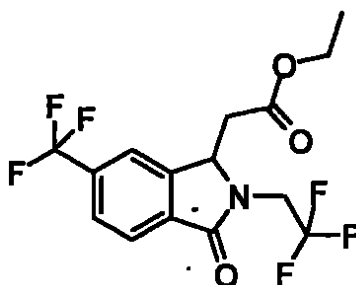
Gradient:

	0 - 2,5 min	10% Acetonitril
5	3,0 min	25% Acetonitril
	14,0 min	75% Acetonitril
	15,0 min	95% Acetonitril
	17,5 min	10% Acetonitril

10 R_f (DIP) = 0.50

MS (EI) : 299 (M+1)⁺

c) (RS)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure-ethylester

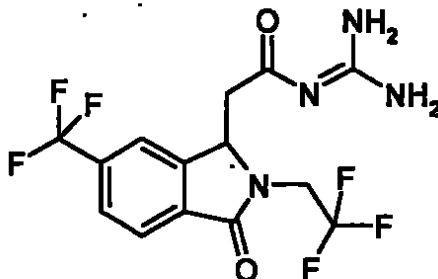


- 15 Unter Argon wurde (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäureethylester (135 mg, 0,6 mmol) in wasserfreiem Dimethoxyethan (10 ml) gelöst. Zu dieser Lösung gab man bei RT 17,6 mg NaH (60% ig in Öl) und rührte 10 min bei RT. Danach wurde eine Lösung von (RS)-3-Hydroxy-2-(2,2,2-trifluorethyl)-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on 120 mg (0,04 mmol) in wasserfreiem Dimethoxyethan (5 ml) zugegeben und anschließend 2 h
- 20 am Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde abkühlen gelassen, die Reaktionslösung dann auf 50 ml 5 % ige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, 2 mal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingedampft und den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit DIP als Eluens gereinigt. Man erhielt 90 mg (61%) (RS)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure-ethylester als farbloses Öl,
- 25 das aus Heptan als beiger Feststoff kristallisierte.
- R_f (DIP)= 0,31

Das NMR-Spektrum war identisch mit dem in Beispiel 4 hergestellten Material.

d) (R,S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin

5

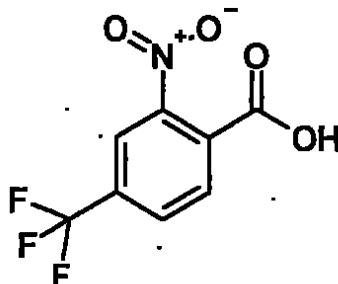


Der (R,S)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure-ethylester kann wie im Beispiel 2g) beschrieben mit Guanidin umgesetzt werden.

10

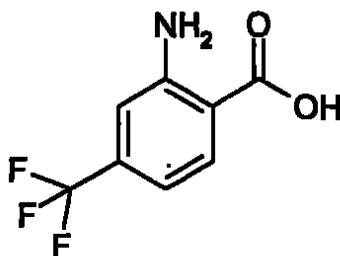
Beispiel 2

a) 2-Nitro-4-trifluormethyl-benzoesäure



11,97 g 4-Trifluormethyl-benzoesäure (63 mmol) wurden langsam portionsweise zu
 15 48 ml HNO₃ (100%) bei RT zugegeben. Die Mischung wurde anschließend 1 h lang
 unter Rückfluss erhitzt, dann auf RT abgekühlt und auf etwa 600 g Eis gegossen. 1h
 lang wurde das Gemisch gerührt, dann der Niederschlag abfiltriert und mit 1 l Wasser
 gewaschen. Das Filtrat wurde mit 300 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit
 dem Niederschlag vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Solvens wurde im
 20 Vakuum entfernt und der Rückstand umkristallisiert, indem in 1 l DIP bei 68°C gelöst
 wurde, 2 l HEP bei dieser Temperatur zugegeben wurden und schließlich die Lösung
 langsam auf RT abgekühlt wurde. Das kristallisierte Produkt wurde mit 1 l HEP
 gewaschen, im Vakuum getrocknet und man erhielt 7,1 g (48%), mp 136°C-138°C.

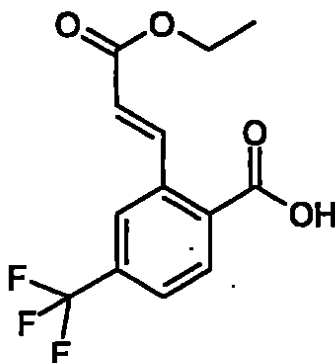
b) 2-Amino-4-trifluormethyl-benzoesäure



250 g 2-Nitro-4-trifluormethyl-benzoesäure (1.06 mol) wurden in 1 l EtOH gelöst und
5 7,5 g Pd/C (5%) zugegeben. Die Mischung wurde unter 1-2.5 bar Wasserstoffdruck
hydriert. Während der Wasserstoff-Aufnahme stieg die Temperatur zwischenzeitlich
von 10°C auf 104°C. Nach 2 h war die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Anschließend
wurde der Katalysator abfiltriert, das Solvens im Vakuum entfernt und man erhielt 215
g (99%) eines blassgelben Feststoffs, mp 174-176 °C.

10

c) 2-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoesäure



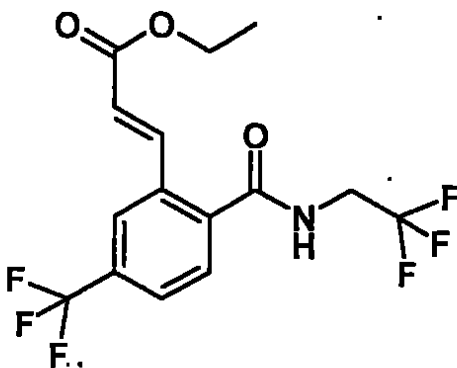
520 mg NaNO₂ (7.6 mmol) wurden in 2 ml Wasser gelöst und zu einer Lösung von
1,3 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzoesäure (6.5 mmol) in 2.6 ml einer 48% wässrigen
15 HBF₄-Lösung und 30 ml Ethanol bei 0°C zugetropft. 10 Minuten wurde bei 0°C
gerührt, dann wurde auf RT erwärmt. Weitere 0,3 ml einer 48% wässrigen HBF₄-
Lösung wurden zugegeben, dann 30 ml Ethanol, 0,9 g Acrylsäure-ethylester
(9,0 mmol) und 26.9 mg Pd(OAc)₂ (0.12 mmol). Anschließend wurde die Mischung 1 h
bei 50-60°C gerührt. Dann wurde das Solvens im Vakuum entfernt, der Rückstand mit
20 25 ml EE aufgenommen und zunächst mit 25 ml einer 1N wässrigen HCl-Lösung, dann
mit 25 ml einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase
wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand

wurde in 25 ml Heptan suspendiert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Ausbeute 1,3 g (69%) eines blassbräunlichen Feststoffs. Eine analytische Probe wurde durch Kristallisation aus Heptan/Ethylacetat gereinigt.

Das NMR-Spektrum war identisch mit dem in Beispiel 3a hergestellten Material.

5

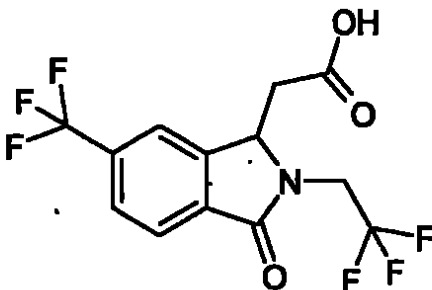
d) (E)-3-[2-(2,2,2-Trifluor-ethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester



1,3 g 2-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoesäure (4,5 mmol) und 453 mg 2,2,2-Trifluor-ethylamin (4,5 mmol) wurden in 5 ml DMF gelöst und 0.93 g DCC

zugegeben. Die Mischung wurde 4h lang bei RT gerührt. Das Harnstoff-Nebenprodukt wurde durch Filtration entfernt und dann das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus DIP umkristallisiert und man erhielt 1,6 g (96%) weißer Kristalle. Das NMR-Spektrum war identisch mit dem in Beispiel 3b hergestellten Material.

15 e) (RS)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure



2,2 g (E)-3-[2-(2,2,2-Trifluor-ethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester (5,9 mmol) wurden in 10 ml Methanol gelöst und 1,5 ml einer 5 M wässrigen NaOH-Lösung (7,5 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 18h bei RT gerührt und dann mit wässriger HCl-Lösung auf pH=7 gestellt. Die Solventien wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 10 ml Wasser suspendiert. Diese Suspension wurde mit

20

einer 2N wässrigen HCl-Lösung auf pH=2 gestellt und 3 mal mit je 10 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wurde getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Diethylether/DIP kristallisiert, mp: 202-204 °C.

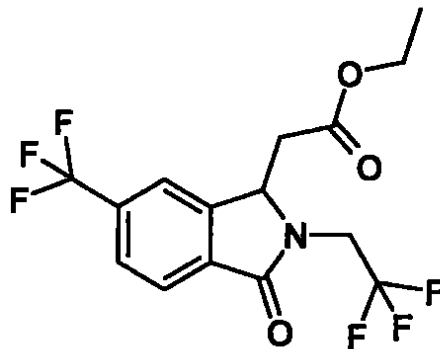
Ausbeute 1.8 g (89%).

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,07 (dd, J₁=17 Hz, J₂=6 Hz, 1 H), 3.23 (dd, J₁=17 Hz, J₂= 5 Hz, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 5.08 (t, J=5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 12.50 (bs, 1 H) ppm.

Verbrennungsanalyse: C₁₃H₉F₆NO₃ (341.2): ber. C 45.76 H 2.66 N 4.10; gef. C 45.71 H 2.43 N 4.11.

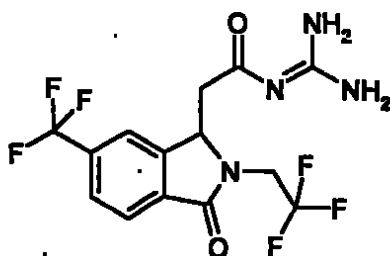
10

f) (R,S)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure-ethylester



- 2,6 ml SOCl₂ (35 mmol) wurden in 20 ml Ethanol gelöst und 3,4 g (R,S)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure (10 mmol) bei -10°C zugegeben. 18h wurde bei RT gerührt und anschließend die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit HEP/EE 3:1 chromatographiert. Ausbeute 3,0 g (81%) eines farblosen Öls, das aus Heptan als belger Feststoff kristallisierte.
- 20 Das NMR-Spektrum war identisch mit dem in Beispiel 4 hergestellten Material.

g) (R,S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin

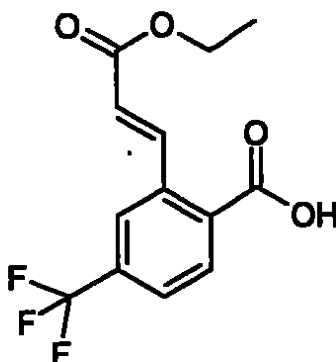


- Guanidin-Hydrochlorid (11,5 g, 120 mmol) wurde in NMP (45 ml) gelöst und KOtBu (11,2 g, 100 mmol) unter Rühren zugegeben, 1.5 h bei RT rühren gelassen und das Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde zu einer Lösung von (RS)-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-essigsäure-ethylester (7,38 g, 20 mmol) in NMP (12 ml) unter Rühren bei RT getropft und weitere 60 min bei RT rühren gelassen. Anschließend wurde Eiswasser (270 ml) zugegeben, mit 2N HCl auf pH 7 gestellt, Ethylacetat (60 ml) zugegeben und anschließend durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung der pH-Wert auf 8-8,5 eingestellt. Das Gemisch wurde 1 h bei RT kräftig gerührt und der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 7,06 g (83 %) (R,S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, Einschlussverbindung mit 0,5 Äquivalenten Ethylacetat, als hellgelbe Kristalle, mp. 160-161°C bei langsamem Erwärmen, Entweichen von Ethylacetat ab ca. 90°C.
- R_f (Ethylacetat/Methanol) = 0.45.
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.54 (dd, J₁=8 Hz, J₂=16 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J₁=4 Hz, J₂=16 Hz, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 6.65 (bs, 2 H), 7.75 (bs, 2 H), 7.88 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H) ppm.
- C₁₄H₁₂F₈N₄O₂ x ½ C₄H₈O₂ (426.33): ber. C 45.08, H 3.78, N 13.14; gef. C 45.07, H 3.79, N 13.01.

Beispiel 3

a) 2-[(E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl]-4-trifluormethyl-benzoesäure (Variante des Beispiels 2c)

44

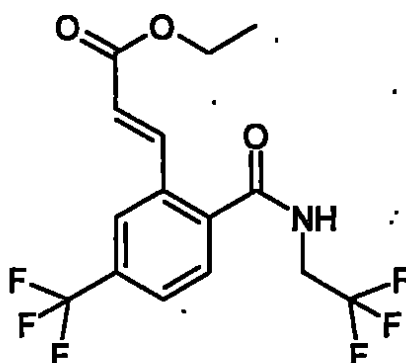


- Zu 339 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzoessäure (1,65 mol) in 6.8 l EtOH (wasserfrei) wurden bei RT 658 ml einer 48-50% wässrigen HBF₄-Lösung zugegeben. Dabei stieg die Temperatur von 21°C auf 26°C. Dann wurde die Mischung auf 0°C gekühlt und
- 5 eine Lösung von 125 g NaNO₂ in 500 ml Wasser während 17 Minuten zwischen 0°C und 5°C zugetropft. Dabei wurde aus der zunächst blassgelben Lösung zunächst eine orange-rote Suspension und schließlich eine hellgelbe Suspension. Der Verlauf der Reaktion wurde mit HPLC verfolgt (Methode B; rt 2-Amino-4-trifluormethyl-benzoessäure = 6,4 min; Zwischenprodukt 2-Carboxy-5-trifluormethyl-benzoldiazonium-
- 10 Salz = 1,1 min. Innerhalb von 30 Minuten war die Umsetzung zum 2-Carboxy-5-trifluormethyl-benzoldiazonium-Salz zu >99% beendet. Dann wurden zu der Mischung 231 g Acrylsäure-ethylester (2,31 mol), 11,1 g Pd(OAc)₂ (49 mmol) und 6,8 l Ethanol (wasserfrei) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 49-51°C erwärmt. Dabei wurde eine gleichmäßige, mit Temperaturerhöhung zunehmende Stickstoffentwicklung
- 15 beobachtet. Die Umsetzung wurde mit HPLC verfolgt (Methode B; rt 2-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoessäure = 16,4 min). Nach 45 min war die Umsetzungsrate über 99% . Die Mischung wurde dann auf RT abgekühlt und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 3 l EE aufgenommen und abfiltriert. Das Filtrat wurde dann zunächst 3 mal mit je 2.1 l einer wässrigen HCl-
- 20 Lösung, danach mit 1 l einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über Na₂SO₄ wurde getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und man erhielt 449 g eines hellbraunen Feststoffs. Unter Einbeziehung einer Verunreinigung (4-Trifluormethyl-benzoessäure; 6,3%) und von Lösungsmittelresten (EE; 4%) ergab sich eine Ausbeute von 83%. Eine analytische Probe wurde durch Kristallisation aus
- 25 Heptan/Ethylacetat gereinigt. Mp: 132-133 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (t, J=7 Hz, 3 H), 4.31 (q, J=7 Hz, 2 H), 6.41 (d, J=16 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.21 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=16 Hz, 1 H), 8.5-9.5 (bs, 1 H) ppm.

Verbrennungsanalyse: C₁₃H₁₁F₃O₄ (288,23): ber. C 54.17, H 3.85; gef. C 54.24, H 3.74.

b) (E)-3-[2-(2,2,2-Trifluorethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester



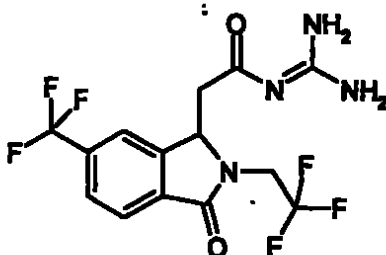
315 g Oxalylchlorid (2,48 mol) wurden bei einer Temperatur zwischen 15 und 18°C während 24 min zu einer Mischung aus 650 g 2-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoesäure (2,25 mol), 33 ml DMF und 7,8 l CH₂Cl₂ addiert. Während der Zugabe wurde Gasentwicklung beobachtet. 1 h wurde bei RT gerührt, dann auf 5°C gekühlt und 285 g Et₃N ((2,81 mol) bei einer Temperatur zwischen 5°C und 10°C über einen Zeitraum von 27 min addiert. 10 min wurde bei 5°C nachgerührt, anschließend 279 g 2,2,2-Trifluor-ethylamin (2,81 mol) bei einer Temperatur zwischen 9°C und 20°C über einen Zeitraum von 27 min addiert. 10 min wurde bei RT gerührt, dabei fiel ein dicker Niederschlag aus und zur Verbesserung der Rührbarkeit des Gemisches wurde zusätzlich 1 l CH₂Cl₂ zugegeben. Die Reaktion wurde mit HPLC verfolgt (Methode C; rt: 2-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoesäure = 5,9 min; rt: (E)-3-[2-(2,2,2-Trifluorethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester = 13,2 min). Nach weiteren 50 min Rührens bei RT war die Umsetzung beendet. Dann wurden flüchtige Bestandteile des Reaktionsgemisches im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 12 l EE aufgenommen und 3 mal mit je 2,5 l Wasser, dann 2 mal mit je 2,5 l einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung und schließlich mit 1,5 l einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wurde getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und man erhielt 802 g (E)-3-[2-(2,2,2-

Trifluorethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester als braunen Feststoff. Diese Rohsubstanz wurde mit dem Rohprodukt eines anderen Ansatzes (177 g) vereinigt und in 3 l EE bei 60-70°C gelöst und bei dieser Temperatur 14 l HEP in 1 l-Portionen addiert. Dann wurde die Mischung auf 80°C erwärmt und 1,5 h bei dieser Temperatur gerührt. Diese Mischung wurde dann zu 5,6 l 70°C warmem HEP addiert und die Mischung dann unter Rühren während eines Zeitraumes von 5h auf RT gekühlt. Dann wurde das Produkt abfiltriert, mit 3 l HEP gewaschen, an der Luft getrocknet und man erhielt 689 g (E)-3-[2-(2,2,2-Trifluorethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester (67%) als hellbraunen Feststoff. Mp: 161,5-162 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, J=7 Hz, 3 H), 4.05 (m, 2 H), 4.26 (q, J=7 Hz, 2 H), 6.19 (bs, 1 H), 6.46 (d, J=16 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.90 (d, J=16 Hz, 1 H) ppm.

Verbrennungsanalyse: C₁₅H₁₃F₆NO₃ (369,27): ber. C 48.79, H 3.55, N 3.79; gef. C 48.93, H 3.51, N 3.92.

c) (R,S)-N-[2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluor-ethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-H-isoindol-1-yl]-acetyl]-guanidin



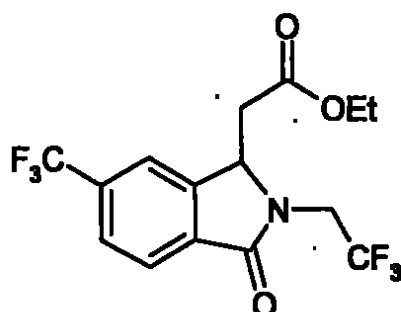
20

386 g (E)-3-[2-(2,2,2-Trifluorethylcarbamoyl)-5-trifluormethyl-phenyl]-acrylsäure-ethylester (1,05 mol) wurden in 600 ml DMF suspendiert und bei einer Temperatur zwischen 5°C und 15°C portionsweise langsam 4,7 g KOtBu (42 mmol) addiert. Die Cyclisierung zum Isoindolon wurde mit DC verfolgt (HEP/EE = 2:1; Acrylsäure-ethylester: R_f = 0.32; Isoindolon: R_f = 0,41). Nach einer Stunde war die Umsetzung abgeschlossen. In der Zwischenzeit wurden 587 g KOtBu in 2.2 l DMF suspendiert und 600 g Guanidinium-Chlorid bei einer Temperatur zwischen 20°C und 25°C zugegeben.

Die Mischung wurde 1 h bei 25°C gerührt und dann das KCl abfiltriert. Das Filtrat mit dem freigesetzten Guanidin wurde dann zu dem das Isoindolon enthaltende Reaktionsgemisch addiert und 2 h bei RT gerührt. Die Umsetzung zum Acylguanidin wurde über HPLC verfolgt (Methode B; Wellenlänge 230 nm und 254 nm; Isoindolon: 5 rt = 15.1 min; Acylguanidin: rt = 2,9 min). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 14 l Eiswasser gegossen, mit wässriger HCl-Lösung auf pH = 8,5-9,0 gestellt und 4 mal mit je 3 l EE extrahiert. Dann wurde 3 mal mit je 3 l einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhielt 329 g (82%) eines braunen Feststoffs. Das Produkt wurde mit 3 10 anderen Ansätzen desselben Herstellungsverfahrens vereinigt; Menge insgesamt 842 g. Diese 842 g (2,2 mol) wurden in 2 l EE und 5 l Et₂O 2 h bei 30°C digeriert. Dann wurde der Feststoff abfiltriert, 2 mal mit je 2 l Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 693 g (82% Rückgewinnung) eines fast weißen Feststoffs. Die Verbindung kristallisierte aus 2-Propanol als Einschlussverbindung mit 0,5 15 Äquivalenten 2-Propanol aus. Das NMR-Spektrum war identisch mit dem in Beispiel 5b hergestellten S-Enantiomer.

Beispiel 4

(RS)-(2-(2,2,2-Trifluorethyl)-3-oxo-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-essigsäureethylester durch Eintopfreaktion ausgehend von 2-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoesäure 20



Zu einer Suspension von 2-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-trifluormethyl-benzoesäure (2,9 g, 10,1 mmol) in Toluol (30 ml) wurde bei Raumtemperatur SOCl₂ (1,98 g, 27,2 25 mmol) zugegeben. Es wurde 5 Min. bei Raumtemperatur gerührt und dann innerhalb von 30 Min. auf 105 °C (Badtemperatur) erwärmt. Bei etwa 70 °C begann die Gasentwicklung. Es wurde 3 h bei 105 °C gerührt, dann abgekühlt auf

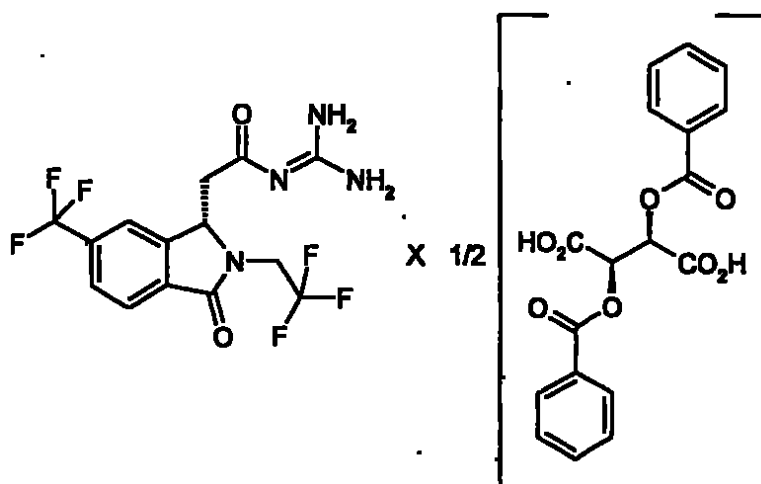
Raumtemperatur und über eine Kieselgurschicht (2,5 x 0,5 cm) abgesaugt, mit Toluol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhielt das Säurechlorid in Form eines rotbraunen Öls (3,34 g). 2,2,2-Trifluorethylamin (1,2 g, 12,1 mmol) und Triethylamin (2,58 g, 25,3 mmol) wurden in Dichlormethan (15 ml) bei 5 °C gelöst und
5 unter Eiskühlung das Säurechlorid, gelöst in Dichlormethan (20 ml) so schnell zugetropft, dass die Temperatur zwischen 5 °C und 10 °C gehalten wurde. Dann wurde das Eisbad entfernt und der Überschuss an Trifluorethylamin und ein Teil des Dichlormethans im leichten Vakuum abdestilliert. Anschließend wurde das Gemisch 10 h am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit
10 Dichlormethan (50 ml) verdünnt und zweimal mit wässriger 2N HCl-Lösung (je 50 ml) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt (RS)-(2-(2,2,2-Trifluorethyl)-3-oxo-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-essigsäureethylester (3,51 g, 84 %) als dunkelbraunes Öl, das durch Kristallisation aus n-Heptan gereinigt
15 wurde. Mp: 54,5-55,5 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (t, J=7 Hz, 3 H), 2.85 (dd, J₁=6 Hz, J₂=16 Hz, 1 H), 3.01 (dd, J₁=5 Hz, J₂=16 Hz, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.12 (q, J=7 Hz, 2 H), 4.73 (m, 1 H), 5.17 (t, J=6 Hz, 1 H), 7.80 (m, 2 H), 8.01 (d, J=8 Hz, 1 H) ppm.

Verbrennungsanalyse: C₁₅H₁₃F₆NO₃ (369,27): ber. C 48.79, H 3.55, N 3.79; gef. C
20 48.54, H 3.49, N 3.79.

Beispiel 5

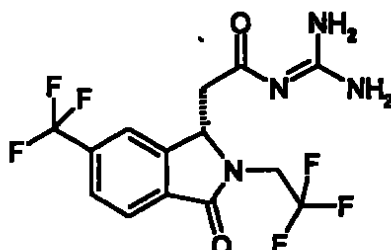
a) (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäuresalz



(RS)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin (Einschlußverbindung mit Ethylacetat, Gehalt 87,06 % laut NMR, 44 g, 100 mmol) und O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäure (11,2 g, 31 mmol) wurden als Feststoffe vorgelegt und unter Rühren 2-Propanol (500 ml) zugetropft. Dabei lösten sich die Feststoffe zunächst vollständig auf, dann fiel ein weißer Niederschlag aus. Nach 30 min wurde das Gemisch auf 70 °C erwärmt. Dabei entstand wieder eine fast klare Lösung. Diese wurde innerhalb von 4 h auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und anschließend bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Danach wurde noch 4 h bei 10 °C gerührt und anschließend abgesaugt. Der Rückstand wurde zweimal mit 2-Propanol (je 100 ml) gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 28,05 g (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäuresalz (74 % Ausbeute bezogen auf das (S)-Enantiomer), Enantiomerenreinheit 82 % ee laut HPLC (Chiracel OD/21, 250 x 4,6 mm, n-Heptan/Ethanol/Methanol 50:5:2, 1 ml/min, 30 °C) als farblose Kristalle. 20 g (14,6 mmol) dieser Kristalle wurden vorgelegt und 2-Propanol (400 ml) zugetropft. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 80 °C erwärmt und dann langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Es wurde noch 2 h bei dieser Temperatur gerührt und dann abgesaugt, der Rückstand zweimal mit 2-Propanol (je 50 ml) gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 16,3 g (100 % Ausbeute bezogen auf das (S)-Enantiomer) (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäuresalz als farblose Kristalle, mp: 192-193 °C, Enantiomerenreinheit >97 % ee laut HPLC (Bedingungen wie oben).

Verbrennungsanalyse: $C_{14}H_{12}F_8N_4O_2 \times \frac{1}{2} C_{18}H_{14}O_8$ (561.43): ber. C 49.21, H 3.41, N 9.98; gef. C 49.17, H 3.30, N 9.97.

b) (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin



(S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäuresalz (113 mg, 0,20 mmol) wurde in einem Gemisch von Wasser (1 ml) und Ethylacetat (5 ml) gelöst und eine Lösung von $NaHCO_3$ (50 mg) in Wasser (7,5 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur rühren gelassen und dann dreimal mit Ethylacetat (je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit einer Lösung von $NaHCO_3$ (50 mg) in Wasser (20 ml) und danach mit reinem Wasser (20 ml) geschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 75 mg (97 %) (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin. Das Produkt kristallisierte aus 2-Propanol als Einschlussverbindung mit 0,5 Äquivalenten 2-Propanol, mp: 80-82 °C. Die Substanz kann auch aus Ethylacetat umkristallisiert werden und kristallisiert mit 0,5 Äquivalenten Ethylacetat, mp.: 121,5-122 °C. Enantiomerenreinheit > 97 % laut HPLC (Chiracel OD/21, 250 x 4.6 mm, n-Heptan/2-Propanol 4:1, 1 ml/min, 30 °C).

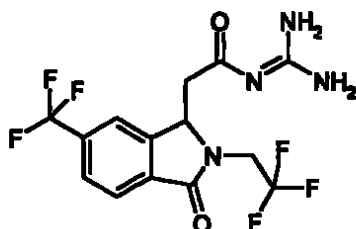
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.54 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 3.09 (dd, $J_1=4$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 6.65 (bs, 2 H), 7.75 (bs, 2 H), 7.88 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H) ppm.

Verbrennungsanalyse (Einschlussverbindung mit 0,5 Äquivalenten 2-Propanol):

$C_{14}H_{12}F_8N_4O_2 \times \frac{1}{2} C_3H_8O$ (412.32): ber. C 45.15, H 3.91, N 13.59; gef. C 45.23, H 4.27, N 13.10.

Beispiel 6

(RS)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin durch Racemisierung von (R)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin



5

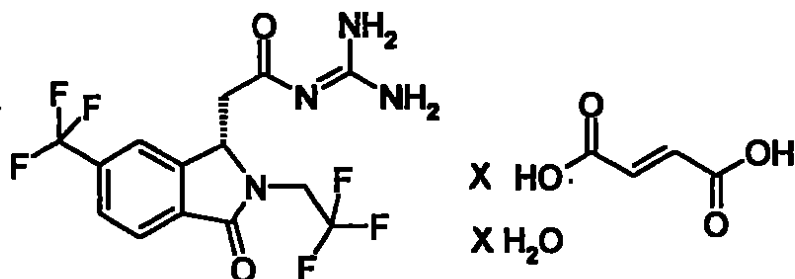
(R)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin (Einschlussverbindung mit 0,5 Äquivalenten 2-Propanol (M=412.3), 43 g, 104 mmol; erhalten durch Einengen der Mutterlauge, die bei der Fällung des (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäuresalz im Beispiel 5a) anfiel, und Behandlung mit NaHCO₃ wie im Beispiel 5b) beschrieben) wurde in 2-Propanol (1,8 l) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von KOH (85proz., 660 mg, 10 mmol) in 2-Propanol (400 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt und dann mit Eisessig (720 mg, 1,5 ml) angesäuert, im Vakuum bei max. 40 °C

15 Badtemperatur eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser (500 ml) und Ethylacetat (400 ml) verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 300 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer Lösung von NaHCO₃ (10 g) in Wasser (500 ml) und danach nochmals mit reinem Wasser geschüttelt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bei max. 40 °C Badtemperatur eingedampft. Man erhielt 39,8 g (RS)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, Gehalt 87 % laut NMR, Einschlussverbindung mit 0,5 Äquivalenten Ethylacetat, als blassgelbe Kristalle, Ausbeute 87 %. Mp: 164-166 °C bei langsamem Erwärmen, Entweichen von Ethylacetat ab ca. 100 °C.

25 Enantiomerenverhältnis 49:51 laut HPLC (Chiracel OD/21, 250 x 4.6 mm, n-Heptan/2-Propanol 4:1, 1mL/min, 30 °C).

Beispiel 7

(S)-N-[2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl]-guanidin Hydrogenfumarat Hydrat



- 5 (S)-N-[2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl]-guanidin [Einschlussverbindung mit 0,5 Äquivalenten 2-Propanol, (M=412.3), 110 g, 266 mmol] wurde in Dimethoxyethan (2 l) gelöst und mit Fumarsäurelösung (0,5 M in Dimethoxyethan/Wasser 9:1, 512 ml) versetzt und die gebildete klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (2 l) aufgenommen
- 10 und das Gemisch erneut im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser (1.5 l) suspendiert, bei Raumtemperatur abgesaugt und über Nacht bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet. Man erhielt 125.9 g (95 %) (S)-N-[2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl]-guanidin Hydrogenfumarat Hydrat als farblose Kristalle, Mp. 210 °C.

15

Bestimmung der NHE-Hemmung

Die Hemmkonzentration IC₅₀ für die NHE-1 Hemmung wurde wie folgt bestimmt:

- 20 IC₅₀ für die NHE-1 Hemmung wurden bestimmt in einem FLIPR-Assay mittels Messung der pH_i-Erholung in transfizierten Zelllinien, die den humanen NHE-1 exprimieren.

- Der Assay wurde im FLIPR (Fluorescent imaging plate reader) mit schwarzwandigen
- 25 96-Well-Mikrotiterplatten mit klarem Boden durchgeführt. Die transfizierten Zelllinien, welche die verschiedenen NHE-Subtypen exprimieren (die parentale Zelllinie LAP-1

weist als Folge von Mutagenese und anschließender Selektion keine endogene NHE-Aktivität auf), wurden am Vortag mit einer Dichte von ~25.000 Zellen / Well ausgesät. Das Wachstumsmedium der transfizierten Zellen (Iscove +10 % fötales Kälberserum) enthielt zusätzlich G418 als Selektionsantibiotikum, um die Anwesenheit der

5 transfizierten Sequenzen sicherzustellen.

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

10 Cholinchlorid, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]). Die Zellen wurden dann 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Diese Inkubation führte zur Beladung der Zellen mit dem fluoreszierenden Farbstoff, dessen Fluoreszenzintensität vom pHi abhängt, und mit NH₄Cl, was zu einer leichten Alkalinisierung der Zellen führte.

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

Nach dieser 20-minütigen Inkubation wurde der Beladungspuffer, der NH₄Cl und freies

20 BCECF-AM enthielt, durch dreimaliges Waschen im Zellwaser (Tecan Columbus) mit jeweils 400 µl Waschpuffer (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM MgCl₂, 1,25 mM CaCl₂, 0,97 mM K₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 5 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7,4 [mit KOH eingestellt]) entfernt. Das in den Wells verbleibende Restvolumen betrug 90 µl (50 – 125 µl möglich). Dieser Waschschrift entfernte das freie BCECF-AM

25 und führte als Folge der Entfernung der externen NH₄⁺-Ionen zu einer intrazellulären Ansäuerung (~ pHi 6.3 - 6.4).

Da das Gleichgewicht von intrazellulärem NH₄⁺ mit NH₃ und H⁺ durch das Entfernen des extrazellulären NH₄⁺ und durch die nachfolgende, augenblicklich ablaufende Passage des NH₃ durch die Zellmembran gestört wurde, führte der Waschprozess

dazu, dass intrazellulär H^+ zurückblieb, was die Ursache für die intrazelluläre Ansäuerung war. Diese kann letztlich zum Zelltod führen, wenn sie lang genug anhält. An dieser Stelle war es wichtig, dass der Waschpuffer natriumfrei (<1 mM) war, da extrazelluläre Natrium-Ionen zu einer augenblicklichen Erholung des pH_i durch die

5 Aktivität der klonierten NHE-Isoformen führen würde.

Es war ebenfalls wichtig, dass alle verwendeten Puffer (Beladungspuffer, Waschpuffer, Recoverypuffer) keine HCO_3^- -Ionen enthielten, da die Anwesenheit von Bicarbonat zur Aktivierung störender bicarbonatabhängiger pH_i -Regulationssysteme führen würde, die in der parentalen LAP-1 Zelllinie enthalten sind.

10

Die Mikrotiterplatten mit den angesäuerten Zellen wurden dann (bis zu 20 Minuten nach der Ansäuerung) zum FLIPR transferiert. Im FLIPR wurde der intrazelluläre Fluoreszenzfarbstoff durch Licht mit einer Wellenlänge von 488 nm, das von einem Argon-Laser erzeugt wurde, angeregt, und die Messparameter (Laserleistung,

15 Belichtungszeit und Blende der im FLIPR eingebauten CCD-Kamera) wurden so gewählt, dass das durchschnittliche Fluoreszenzsignal pro Well zwischen 30000 und 35000 relativen Fluoreszenzeinheiten lag.

Die eigentliche Messung im FLIPR begann damit, dass Software-gesteuert alle zwei

20 Sekunden eine Aufnahme mit der CCD-Kamera gemacht wurde. Nach zehn Sekunden wurde die Erholung des intrazellulären pH_i s durch Zugabe von 90 μ l Recoverypuffer (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM $MgCl_2$, 1,25 mM $CaCl_2$, 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 10 mM HEPES, 5 mM Glucose; pH 7.4 [mit NaOH eingestellt]) mittels des im FLIPR eingebauten 96-Well-Pipettierers eingeleitet.

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

30

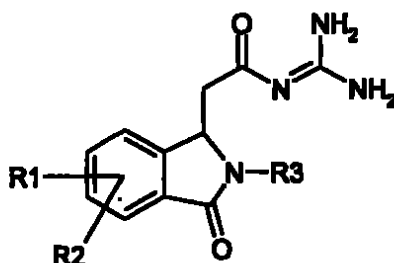
Die Rohdaten wurden in das Programm ActivityBase exportiert. Mit diesem Programm wurden zunächst die NHE-Aktivitäten für jede getestete Substanzkonzentration und daraus die IC₅₀-Werte für die Substanzen berechnet. Da der Verlauf der pH_i-Erholung nicht während des ganzen Experiments linear war, sondern am Ende aufgrund

5 abnehmender NHE-Aktivität bei höheren pH_i-Werten abfiel, war es wichtig, für die Auswertung der Messung den Teil auszuwählen, in dem die Fluoreszenzzunahme der Positivkontrollen linear war.

Substanz	NHE1-Hemmung IC ₅₀ [nM]
(S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin	0,3

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



5

wobei bedeuten

R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

10

R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

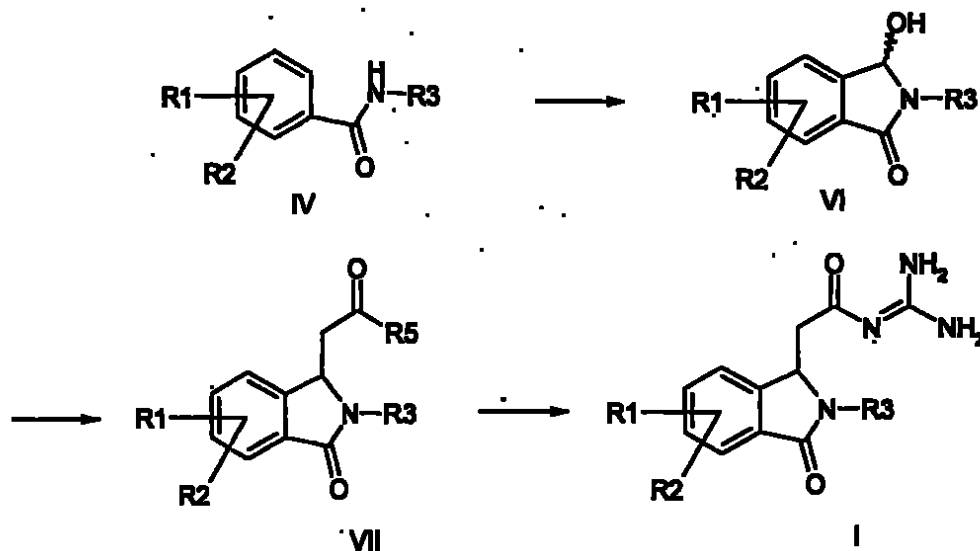
Alk Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

15

sowie deren Salzen;

dadurch gekennzeichnet, dass



- a) das Amid der Formel IV formyliert und dann zur Verbindung der Formel VI cyclisiert wird,
- b) die Verbindung der Formel VI mit einem Alkoxy-carbonylmethylentriphenylphosphoran, mit einem 1-Alkoxy-1-trimethylsiloxyethylen oder mit einem
- 5 Trialkylphosphonoacetat zur Verbindung der Formel VII umgesetzt wird und
- c) die Verbindung der Formel VII mit Guanidin zur Verbindung der Formel I umgesetzt wird,

wobei in den Verbindungen der Formeln IV, VI und VII

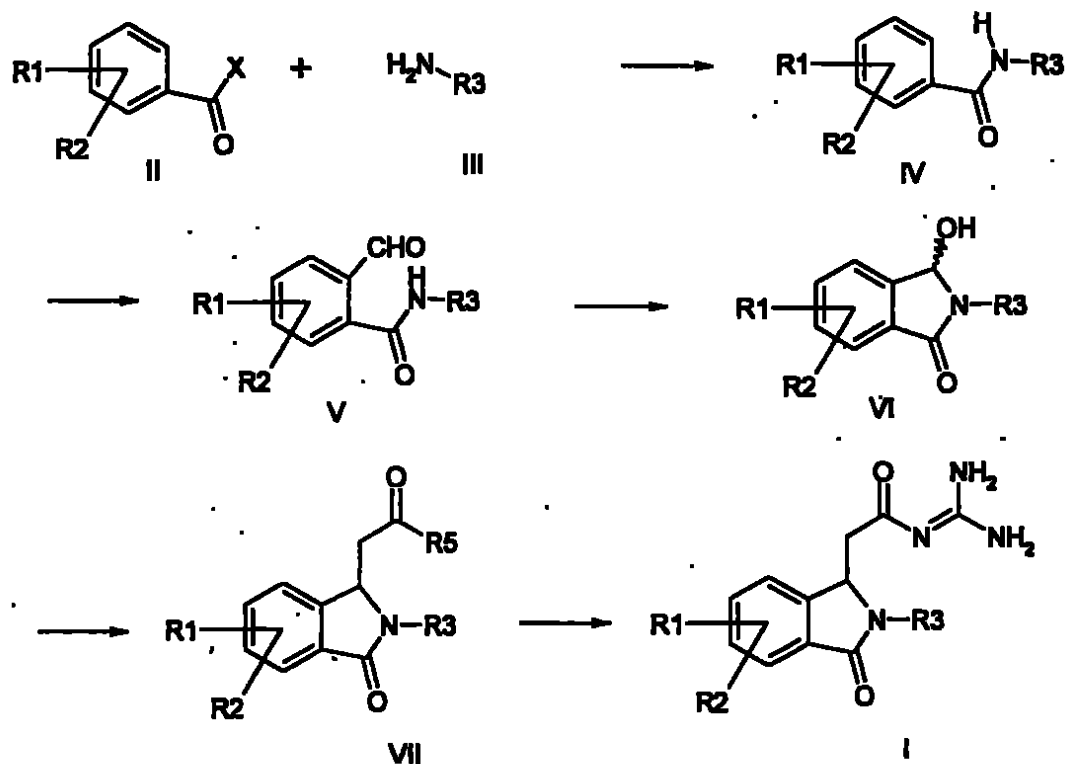
R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I und

- 10 R5 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist;
sowie deren Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1
wobei bedeuten

- 15 R1 und R2
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;
- 20 Alk Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;
- R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

sowie deren Salzen;
dadurch gekennzeichnet, dass



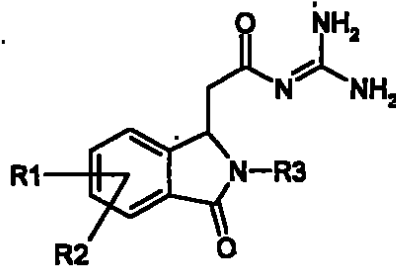
- a) die Verbindung der Formel II mit dem Amin der Formel III zum Amid der Formel IV umgesetzt wird,
 - b) das Amid der Formel IV an ortho-Position zur Amidfunktion zu dem Formyl-amid der Formel V formyliert wird,
 - c) das Formyl-amid der Formel V zur Verbindung der Formel VI cyclisiert wird,
 - d) die Verbindung der Formel VI mit einem Alkoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran, mit einem 1-Alkoxy-1-trimethylsiloxyethylen oder mit einem Trialkylphosphonoacetat zur Verbindung der Formel VII umgesetzt wird und
 - e) die Verbindung der Formel VII mit Guanidin zur Verbindung der Formel I umgesetzt wird,
- wobei in den Verbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI und VII R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I,
- R5 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist und
- X Cl, Br, OH oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist; sowie deren Salze

3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2, bei dem die Verfahrensschritte unabhängig voneinander kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt werden.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin die Verbindung der Formel I definiert ist als N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, sowie dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

5

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



wobei bedeuten

10 R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluomethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

15

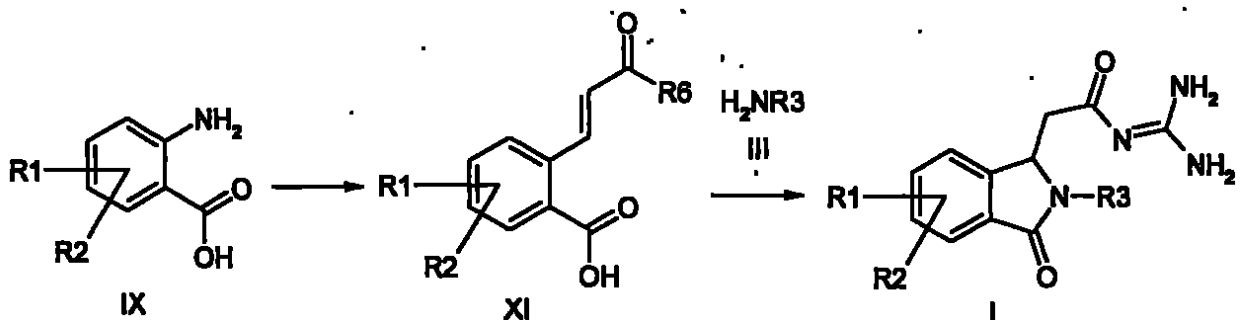
Alk Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

sowie deren Salzen;

dadurch gekennzeichnet, dass

20



a) das Amin der Formel IX über ein Diazoniumsalz mit einem Acrylsäure-Alkylester zum Zimtsäurederivat der Formel XI umgesetzt wird,

b) die Verbindung der Formel XI mit dem Amin der Formel III und mit Guanidin zum Acylguanidin der Formel I umgesetzt wird,

- 5 wobei in den Verbindungen der Formeln III, IX und XI
R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I und
R6 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen ist;
sowie deren Salze.

- 10 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5
wobei bedeuten

R1 und R2

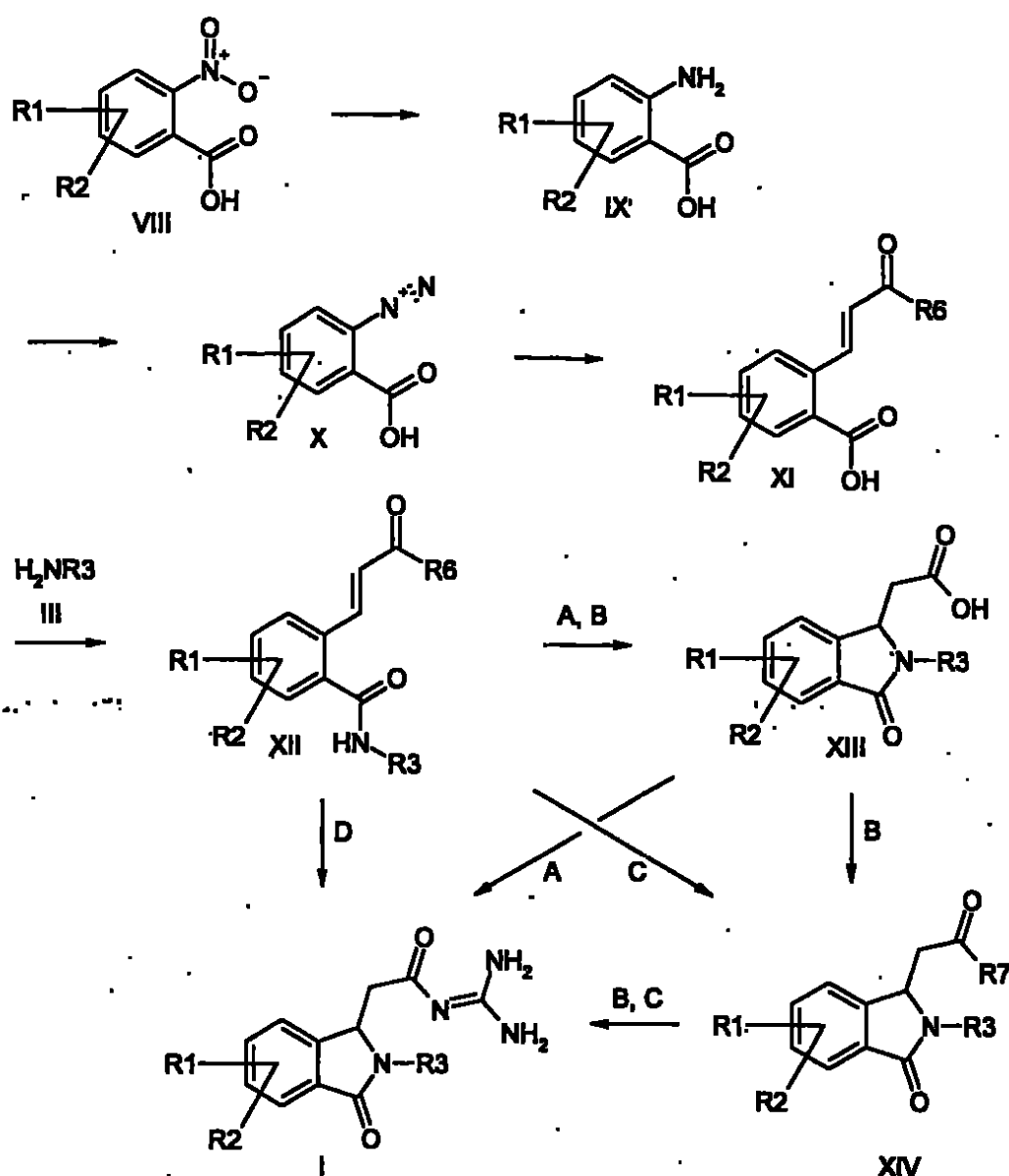
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluomethoxy, 2,2,2-
15 Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
Atomen;

R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-
Atomen;

- 20 sowie deren Salzen;
dadurch gekennzeichnet, dass



- a) die Nitroverbindung der Formel VIII zum Amin der Formel IX umgesetzt wird,
 b) das Amin der Formel IX zum Diazoniumsalz der Formel X umgesetzt wird,
 5 c) das Diazoniumsalz der Formel X mit einem Acrylsäure-Alkylester zum
 Zimtsäurederivat der Formel XI umgesetzt wird,
 d) die Verbindung der Formel XI zum Amid der Formel XII umgesetzt wird und
 e) die Verbindung der Formel XII zum Acylguanidin der Formel I umgesetzt wird,
 entweder durch Umsetzung der Verbindung der Formel XII in Gegenwart einer Base
 10 zum Isoindolon-Derivat der Formel XIII und anschließend durch Umsetzung mit
 Guanidin unter Aktivierung zum Acylguanidin der Formel I (Alternative A), oder

nach Bildung des Isoindolon-Derivats der Formel XIII in Gegenwart einer Base aus der Verbindung der Formel XII durch Umwandlung der Verbindung der Formel XIII in den Ester der Formel XIV und anschließend durch Umsetzung mit Guanidin zum Acylguanidin der Formel I (Alternative B), oder

5 durch Umsetzung der Verbindung der Formel XII in Gegenwart einer starken Base zum Ester der Formel XIV und anschließend durch Umsetzung mit Guanidin zum Acylguanidin der Formel I (Alternative C), oder

durch direkte Umsetzung der Verbindung der Formel XII mit Guanidin in Gegenwart einer Base unter gleichzeitig erfolgender Guanylierung und Cyclisierung zum

10 Isoindolon der Formel I (Alternative D),

wobei in den Verbindungen der Formeln VIII, IX, X, XI, XII, XIII und XIV

R1 bis R3 definiert sind wie in Formel I und

R6 und R7 unabhängig voneinander Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen sind;

sowie deren Salze.

15

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei im Verfahrensschritt e) die Alternative D verwendet wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6 und/oder 7, bei dem die Verfahrensschritte d) und e)

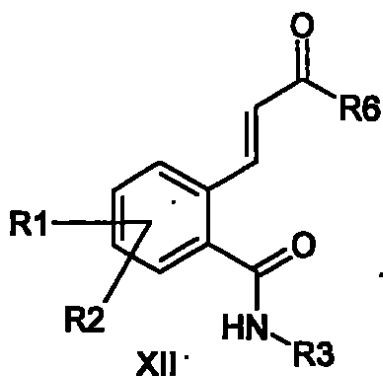
20 im Eintopfverfahren durchgeführt werden.

9. Verfahren nach Anspruch 5 und/oder 6, bei dem die Verfahrensschritte, unabhängig voneinander kontinuierlich oder diskontinuierlich geführt werden.

25 10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 9, worin die Verbindung der Formel I definiert ist als N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin, sowie dessen pharmazeutisch verträgliche Salze.

30 11. Verbindungen der Formel XII

63



wobei bedeuten

R1 und R2

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

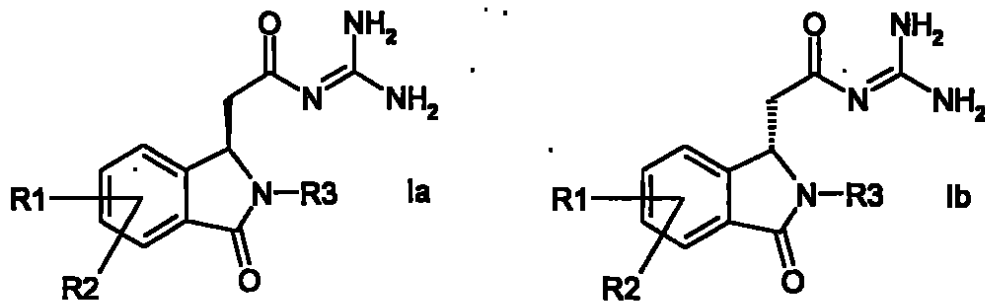
10 R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

R6 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

sowie deren Salze.

15 12. Verbindungen der Formel XII nach Anspruch 11 zur Verwendung als Syntheseintermediate.

13. Verfahren zur Isolierung von Verbindungen der Formel Ia und Ib



20

wobei bedeuten

R1 und R2

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

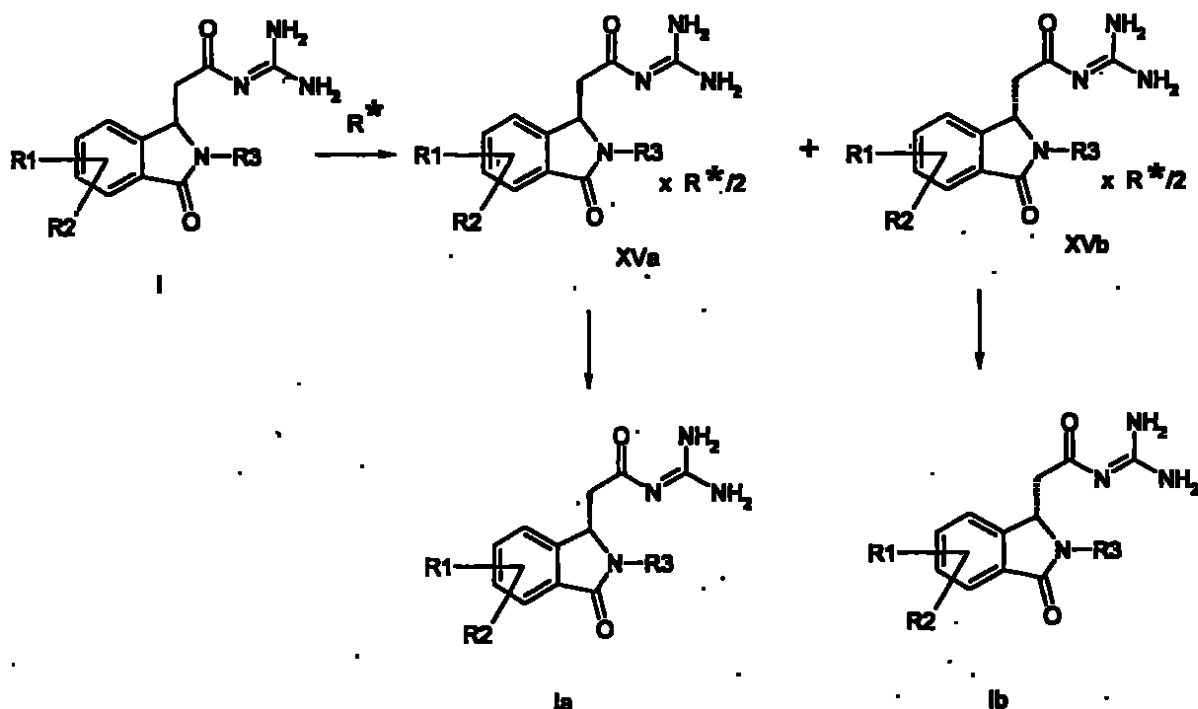
5 R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

sowie deren Salzen;

10 dadurch gekennzeichnet, dass



a) die Verbindung der Formel I zu Salzen von einer 2,3-O-acylierten D- oder L-Weinsäure umgesetzt und durch Kristallisation die beiden Salze der Formeln XVa und

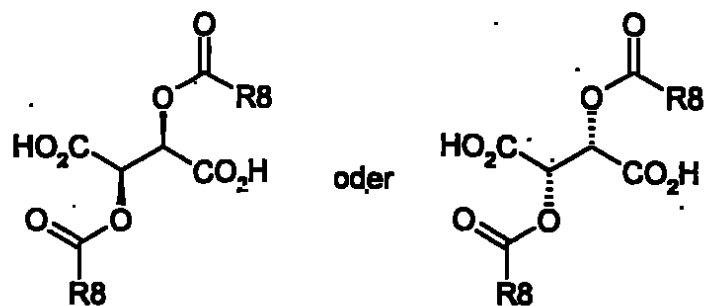
15 XVb getrennt erhalten werden, und

b) die freien Basen der Formeln Ia bzw. Ib aus den beiden Salzen der Formeln XVa bzw. XVb freigesetzt werden,

wobei in den Verbindungen der Formeln I, XVa und XVb

R1 bis R3 definiert sind wie in den Formeln Ia und Ib

20 R*



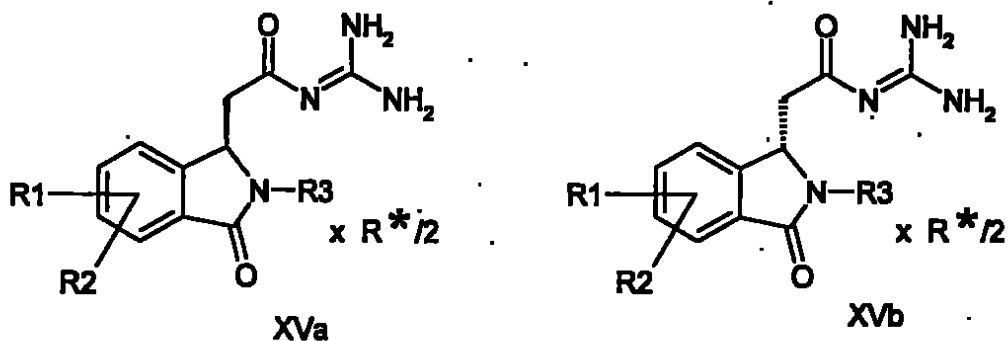
bedeutet

R8 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, bedeutet.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei das unerwünschte Enantiomer der Formeln Ia oder Ib wieder racemisiert wird.

15. Verfahren nach Anspruch 13 und/oder 14, wobei die Verbindungen der Formeln Ia und Ib (R)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin und (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin sind.

16. Verbindungen der Formel XVa und/oder XVb



wobei bedeuten

R1 und R2

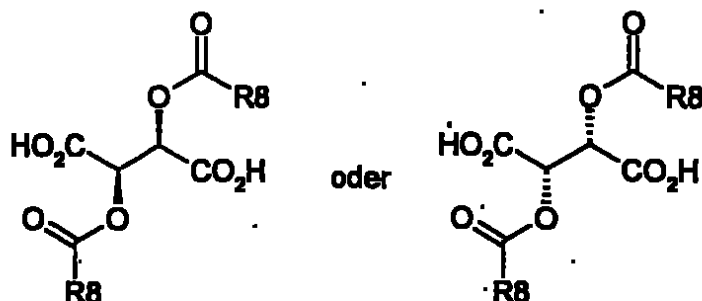
unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Trifluomethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen;

R3 Alk-R4 oder Trifluormethyl;

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

R4 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen;

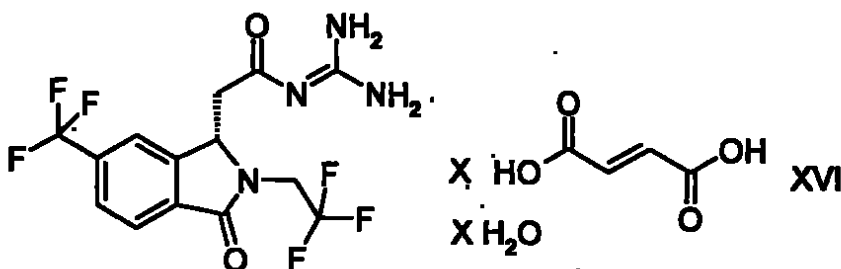
5 R*



R8 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen.

10

17. (S)-N-{2-[3-Oxo-2-(2,2,2-trifluorethyl)-6-trifluormethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-acetyl}-guanidin Hydrogenfumarat Hydrat der Formel XVI.



15

18. Verbindung der Formeln XVa oder XVb nach Anspruch 16 oder der Formel XVI nach Anspruch 17 zur Verwendung als Medikament.

19. Verwendung einer Verbindung der Formeln XVa oder XVb nach Anspruch 18

20 oder der Formel XVI nach Anspruch 17 allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder Wirkstoffen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von akuten oder chronischen Schäden, Erkrankungen oder indirekte Folgeerkrankungen von Organen und Geweben, die durch Ischämie- oder durch

Reperfusionseignisse verursacht werden, zur Behandlung oder Prophylaxe von Arrhythmien, des lebensbedrohlichen Kammerflimmerns des Herzens, des Herzinfarkts, der Angina Pectoris, zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems oder des Schlaganfalls oder von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gewebe, zur Behandlung oder Prophylaxe von Schockzuständen, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, von Krebs, der Metastasierung, der Prostata-Hypertrophie bzw. der Prostata-Hyperplasie, der Atherosklerose oder von Störungen des Fettstoffwechsels, des Bluthochdrucks, der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, Epilepsie oder zentral ausgelöste Krämpfe, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Angstzuständen, Depressionen oder Psychosen, zur Behandlung oder Prophylaxe des non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) oder diabetischer Spätschäden, von Thrombosen, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von claudicatio intermittens, zur Behandlung oder Prophylaxe fibrotischer Erkrankungen innerer Organe, fibrotischer Erkrankungen der Leber, fibrotischer Erkrankungen der Niere, fibrotischer Erkrankungen von Gefäßen und fibrotischer Erkrankungen des Herzens, zur Behandlung oder Prophylaxe der Herzinsuffizienz oder des Congestive Heart failure, akuter oder chronischer inflammatorischer Erkrankungen, von Erkrankungen, die durch Protozoen verursacht werden, von Malaria und der Hühnercoccidiose und zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, zum Einsatz bei Bypassoperationen, zum Einsatz bei Wiederbelebung nach Herzstillstand, zur Verhinderung altersbedingter Gewebsveränderung, zur Herstellung eines gegen die Alterung gerichteten Medikaments oder zur Lebensverlängerung, zur Behandlung und Senkung der cardiotoxischen Wirkungen in der Thyreotoxikose oder zur Herstellung eines Diagnostikums.

20. Heilmittel für die humane, veterinäre und/oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formeln XVa oder XVb nach Anspruch 16 zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

5 21. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formeln XVa oder XVb nach Anspruch 16 zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

10 22. Heilmittel für die humane, veterinäre und/oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge der Verbindung der Formel XVI nach Anspruch 17 zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

15 23. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge der Verbindung der Formel XVI nach Anspruch 17 zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/013153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/46 C07C233/66

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 C07C

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/081443 A (CHIRON CORPORATION; CHU, DANIEL; BOYCE, RUSTUM, S; DUHL, DAVID; CHANG,) 17 October 2002 (2002-10-17) the whole document	1,5,11, 13,16, 17,19-23
P,X	WO 03/101450 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 11 December 2003 (2003-12-11) examples 30b,31b,32b Schema Seite 24	11,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2005

Date of mailing of the international search report

29/04/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013153

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02081443	A	17-10-2002	EP 1385823 A1	04-02-2004
			JP 2004535378 T	25-11-2004
			WO 02081443 A1	17-10-2002
			US 2002193595 A1	19-12-2002
			US 2004024211 A1	05-02-2004
			US 2004248895 A1	09-12-2004
			US 2005038027 A1	17-02-2005
WO 03101450	A	11-12-2003	FR 2840302 A1	05-12-2003
			AU 2003240677 A1	19-12-2003
			CA 2488373 A1	11-12-2003
			WO 03101450 A1	11-12-2003
			US 2004048916 A1	11-03-2004

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D209/46 C07C233/66

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07C

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/081443 A (CHIRON CORPORATION; CHU, DANIEL; BOYCE, RUSTUM, S; DUHL, DAVID; CHANG,) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) das ganze Dokument	1,5,11, 13,16, 17,19-23
P,X	WO 03/101450 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 11. Dezember 2003 (2003-12-11) Beispiele 30b,31b,32b Schema Seite 24	11,12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. April 2005

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

29/04/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Diederer, J

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013153

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02081443	A	17-10-2002	EP	1385823 A1	04-02-2004
			JP	2004535378 T	25-11-2004
			WO	02081443 A1	17-10-2002
			US	2002193595 A1	19-12-2002
			US	2004024211 A1	05-02-2004
			US	2004248895 A1	09-12-2004
			US	2005038027 A1	17-02-2005
WO 03101450	A	11-12-2003	FR	2840302 A1	05-12-2003
			AU	2003240677 A1	19-12-2003
			CA	2488373 A1	11-12-2003
			WO	03101450 A1	11-12-2003
			US	2004048916 A1	11-03-2004

(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
16 de Junio de 2005 (16.06.2005)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/054195 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/46
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/013153
(22) Fecha de Presentación Internacional: 19 Noviembre 2004 (19.11.2004)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
103 56 117.8 2 diciembre 2003 (02.12.2003) DE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** (Alemania/Alemania); Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania.

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (sólo US): **SCHUBERT Gerrit** (DE/DE); Feldbergstrasse 2^a, 65779 Kelkheim (Alemania), **RIEKE-ZAPP Joerg** (DE/DE); Arndtstrasse 50, 60325 Frankfurt (Alemania), **KEIL Johannes** (DE/DE); Johannesallee 12, 65929 Frankfurt (Alemania), **KLEEMANN Heinz-Werner** (DE/DE); Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim (Alemania), **HANNA Reda** (US/US); 1043 Treeline Drive, Allentown PA 18103 (US), **HUANG Bao-Guo** (CN/US); 10 Shields Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US), **WU Xiao-Dong** (US/US); 58 Bond St., Bridgewater, NJ 08807 (US), **GOURAUD Yves** (FR/FR); 87 Avenue des Pervenches, F-93370 Montfermeil (Francia).

(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, NL, 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.

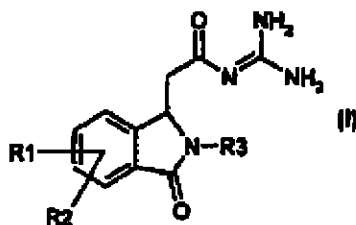
(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, 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).

Publicada:

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

(54) Título: **METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE (3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL-ACETILGUANIDINA.**

(57) Resumen : La invención se refiere a métodos para producir derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina de la fórmula (I)

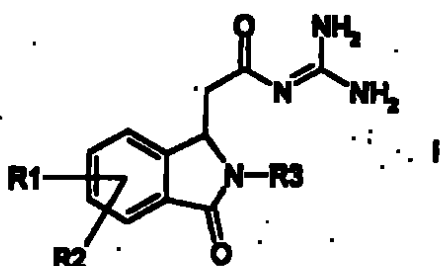


utilizando derivados de 3-dihidro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona o derivados del éster acrílico de 3-(2-carbamoilfenilo) como fases intermedias, a un método de resolución de racematos y a productos intermedios del método según la invención.

Método para producir derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina a través de derivados de 3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona o derivados del éster acrílico de 3-(2-carbamoil-fenilo) como intermedios, a un procedimiento de resolución óptica y, también, a intermedios del procedimiento según la invención.

Los derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina de la fórmula I



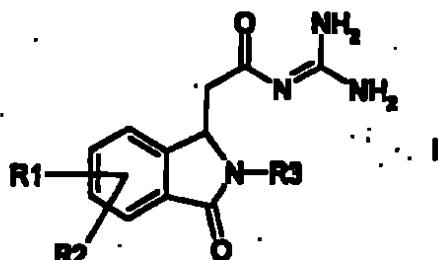
10

son inhibidores de NHE1 y se describen en el documento PCT/EP03/05279. Sin embargo, las síntesis descritas en dicho documento conducen a mezclas racémicas de regioisómeros, que implica procedimientos de separación costosos e inconvenientes y reduce el rendimiento del compuesto deseado. Hasta la fecha, sólo ha sido posible obtener los isómeros mediante una separación cromatográfica costosa e inconveniente sobre soportes quirales. No obstante, el rendimiento total de la sustancia está restringido en separaciones cromatográficas.

Existe, por consiguiente, un gran interés en encontrar procedimientos de preparación regioselectivos para los derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina y procedimientos para recuperar los enantiómeros. La preparación mejorada, regioselectiva, de los derivados racémicos de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina tiene lugar por dos vías independientes que se muestran en los esquemas 1 y 3. La resolución de los racematos se produce por cristalización, en forma de las sales de los ácidos D- ó L-tartárico 2,3-O-acilados, como se muestra en el esquema 5. La suave racemización, catalizada por una base, del enantiómero no deseado en cada caso hace posible la conversión sustancial del racemato en el enantiómero deseado. Los procedimientos mencionados permiten la preparación sencilla de derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina enantioméricamente enriquecidos o enantioméricamente puros. Los nuevos procedimientos hacen posi-

ble la preparación simple de grandes cantidades de sustancia de los compuestos de la fórmula I a escala industrial.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I



5

en la que

R1 y R2

son cada uno, independientemente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo, con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

10

R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

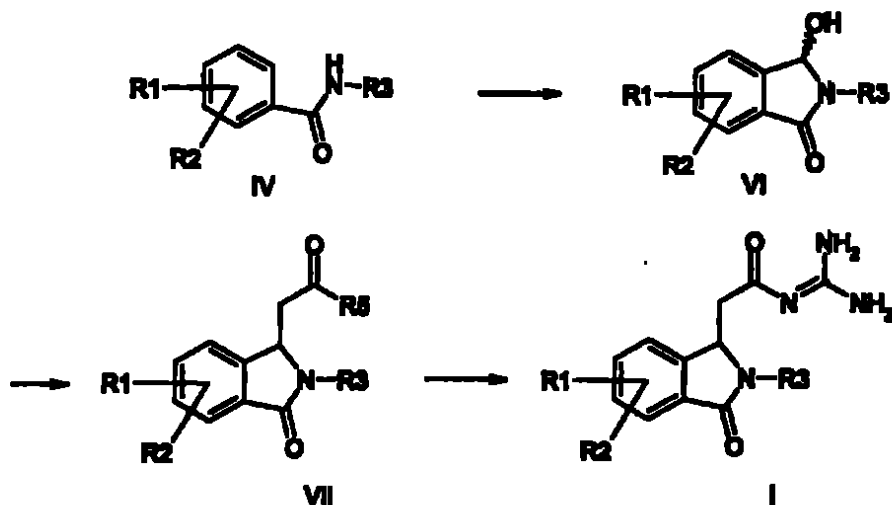
Alk es alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

15

y sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 1,



Esquema 1

- a) formular la amida de la fórmula IV y, a continuación, ciclar al compuesto de la fórmula VI,
- b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI con un alcóxicarbonilmetileno-trimetilfosforano, con un 1-alcoxi-1-trimetilsiloxietileno o con fosfonoacetato de trialquilo para dar el compuesto de la fórmula VII, y
- 5 c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII con guanidina para dar el compuesto de la fórmula I,
- en donde, en los compuestos de las fórmulas IV, VI y VII,
- R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y
- 10 R5 es alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- y sus sales.

La invención proporciona, asimismo, un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I en los que

R1 y R2

- 15 son, cada uno independientemente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo, con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono

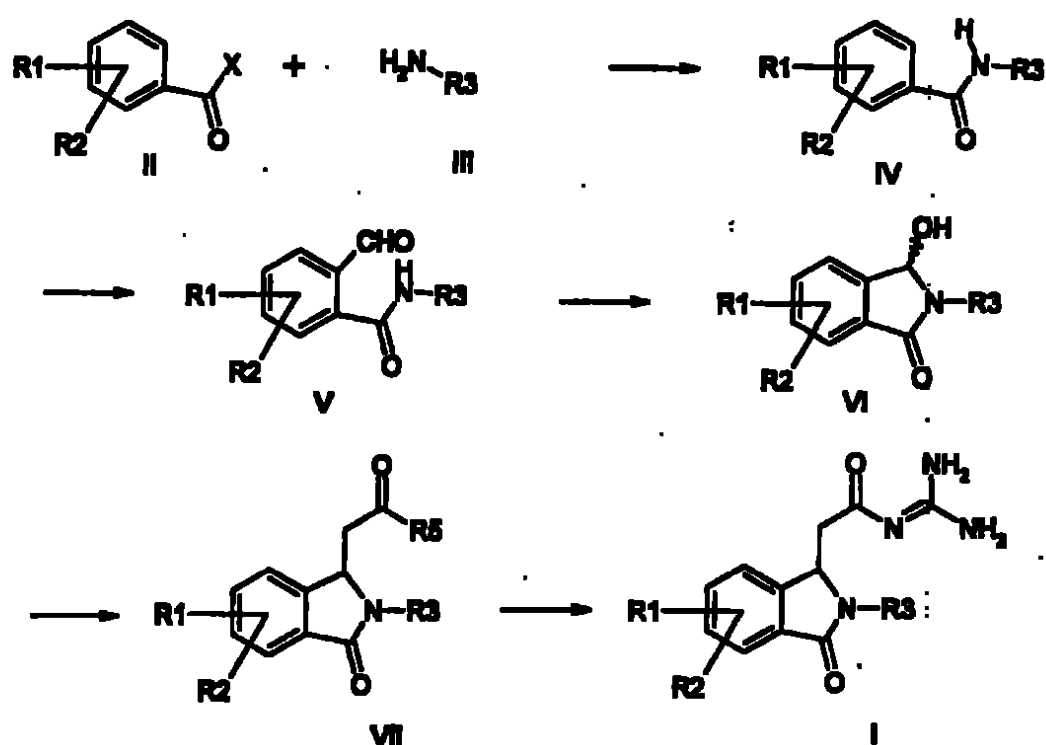
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

- 20 R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono

y sus sales;

en donde, como se muestra en el esquema 2,



Esquema 2

- a) el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con la amina de la fórmula III para dar la amida de la fórmula IV,
- 5 b) la amida de la fórmula IV se formila en la posición orto a la función amida para dar la formil-amida de la fórmula V,
- c) la formil-amida de la fórmula V se cicla al compuesto de la fórmula VI,
- d) el compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con un alcóxicarbonilmetilén-trifenilfosforano, con un 1-alcóxi-1-trimetilsiloxietileno o con un fosfonoacetato de trial-
- 10 quilo para dar el compuesto de la fórmula VII
- y
- e) el compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con guanidina para dar el compuesto de la fórmula I,
- en donde, en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII,
- 15 R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I,
- R5 es alcóxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, y
- X es Cl, Br, OH, o alcóxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- y sus sales.

El compuesto de la fórmula II se hace reaccionar, típicamente, en un disolvente

20 inerte tal como un éter, hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dicloro-

metano, a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente, prefe-

rentemente, a temperatura ambiente, con una amina de la fórmula III, si es apropiado, en presencia de un agente de activación, para dar la amida de la fórmula IV.

La orto-formilación se puede llevar a cabo, por ejemplo, cargando inicialmente un compuesto de alquil-metal, por ejemplo, un compuesto de alquil-litio, preferente-
5 mente, *t*-BuLi, con un ligando de complejos, preferentemente, TMEDA, en un disolven-
te inerte tal como un éter o hidrocarburo, por ejemplo, THF, a una temperatura entre -
100°C y 0°C, preferentemente, entre -80°C y -50°C. Entonces, se agrega la amida de
la fórmula IV y se efectúa la deprotonación durante un período de 10 minutos a 10
10 horas, preferentemente, entre 10 minutos y 60 minutos, a una temperatura entre
-100°C y 0°C, preferentemente, entre -80°C y -50°C. Subsiguientemente, se agrega
un agente formilador, preferentemente, DMF, y se realiza la reacción con el anión a
una temperatura entre -100°C y 40°C, preferentemente, entre -80°C y temperatura
ambiente. Se prefiere dejar que la solución alcance la temperatura ambiente tras la
adición de DMF durante un período de 10 minutos a 3 horas, por ejemplo, en un plazo
15 de 30 minutos. La amida de la fórmula V, formada como intermedio, generalmente
cicla directamente a la isoindolona de la fórmula VI.

La isoindolona de la fórmula VI se hace reaccionar con un alcoxi-(C₁-C₄)-
carbonil-metilen-trifenilfosforano en un disolvente inerte tal como un éter, hidrocarburo
o hidrocarburo halogenado, por ejemplo, tolueno, a una temperatura entre 0°C y el
20 punto de ebullición del disolvente, preferentemente, entre 20°C y el punto de ebullición
del disolvente, o con un fosfonoacetato de triálquilo-(C₁-C₄) en presencia de una base,
por ejemplo, hidruro sódico, en un disolvente inerte tal como un éter, hidrocarburo o
hidrocarburo halogenado, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, a una temperatura entre 0°C
y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente, entre 20°C y el punto de ebu-
25 llición del disolvente. De manera alternativa, la isoindolona de la fórmula VI se hace
reaccionar con un 1-alkil-(C₁-C₄)-oxi-1-trimetilsiloxietileno, en presencia de un ácido
de Lewis, por ejemplo, cloruro de titanio (IV) o triflato de trimetilsililo, en un disolvente
inerte tal como un éter, hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dicloro-
metano, a una temperatura entre -80°C y el punto de ebullición del disolvente, prefe-
30 rentemente, a una temperatura entre -80°C y 20°C (*Synth. Commun.* 1987, 17, 1).

El éster de la fórmula VII se puede hacer reaccionar por medio de procedimien-
tos generalmente conocidos con guanidina para dar la acilguanidina de la fórmula I.
Preferentemente, la reacción se lleva a cabo de forma conocida para los expertos en
la técnica en un disolvente orgánico prótico o aprótico, polar pero inerte. Por ejemplo,
35 en la reacción del éster metílico (fórmula VII; R₅ = OCH₃) con guanidina, se ha encon-

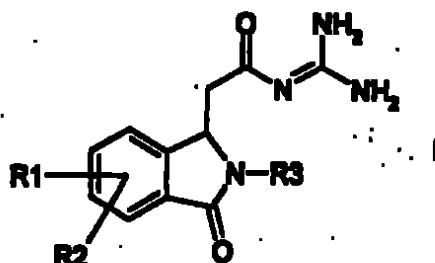
trado que disolventes útiles son metanol, isopropanol o THF a temperaturas desde 20°C hasta el punto de ebullición de estos disolventes. En la mayoría de las reacciones de compuestos de la fórmula VII con guanidina exenta de sales, la operación se lleva a cabo, por ejemplo, en disolventes inertes y apróticos, por ejemplo, éteres tales como THF, dimetoxietano o dioxano. Sin embargo, también se puede utilizar agua cuando se emplea una base, por ejemplo, NaOH, como disolvente en la reacción de compuestos de la fórmula VII con guanidina. En la reacción de compuestos de la fórmula VII con sales de guanidina, por ejemplo, hidrocloreuro de guanidina, la reacción se efectúa, típicamente, en presencia de una base, por ejemplo, *tert*-butoxido de potasio, metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, NMP, 2-propanol, a una temperatura entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

Además de los ésteres carboxílicos de la fórmula VII, también es posible usar derivados ácidos activados adicionales en la reacción con guanidina, por ejemplo, cloruros de carbonilo, tioésteres de carbonilo o anhídridos carboxílicos. También se puede llevar a cabo una activación del ácido carboxílico con, por ejemplo, DCC. Los derivados de ácidos activados se pueden preparar de forma conocida para los expertos en la técnica, directamente a partir de los ésteres carboxílicos parentales de la fórmula VII, o a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos que se pueden obtener de los ésteres por medio de métodos de hidrólisis habituales. En J. March, Advanced Organic Chemistry, tercera edición (John Wiley & Sons, 1985, pág. 350) se especifica una serie de métodos adecuados para preparar derivados de ácidos carboxílicos activados, citando la fuente bibliográfica.

Las etapas de procedimiento descritas en los esquemas 1 y 2 se pueden efectuar, de manera independiente, de forma continua o discontinua. Se puede efectuar un procesamiento de la mezcla de reacción en cualesquiera de las etapas del procedimiento. El procesamiento y, si se desea, la purificación de los productos se realiza por métodos habituales tales como extracción, separación de pH, cromatografía o cristalización, y los secados habituales.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con, o de manera similar a los procedimientos descritos en la bibliografía y que resultan familiares para los expertos en la técnica.

Asimismo, se reivindica un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I



en la que

R1 y R2

son, cada uno independientemente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

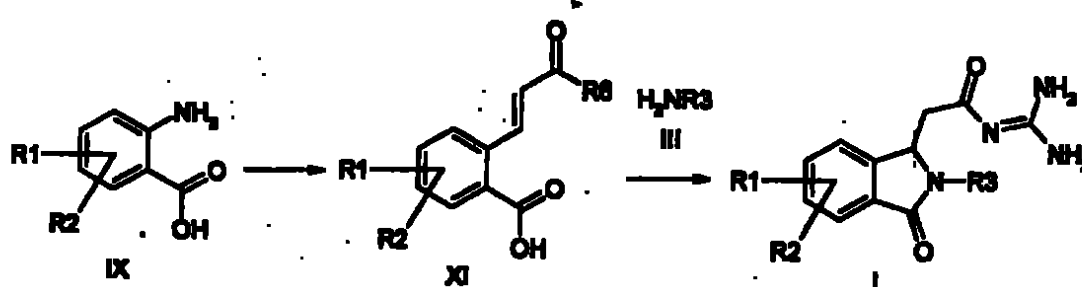
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 3,



Esquema 3

15

a) hacer reaccionar la amina de la fórmula IX, a través de una sal de diazonio, con un acrilato de alquilo para dar el derivado de ácido cinámico de la fórmula XI,

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XI con la amina de la fórmula III y con guanidina, para dar la acilguanidina de la fórmula I,

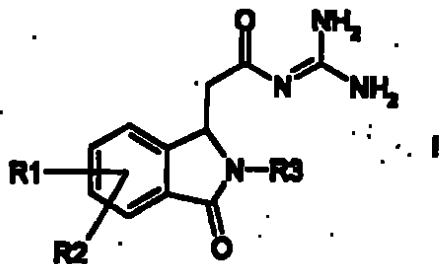
20 en donde, en los compuestos de las fórmulas III, IX y XI,

R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y

R6 es alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

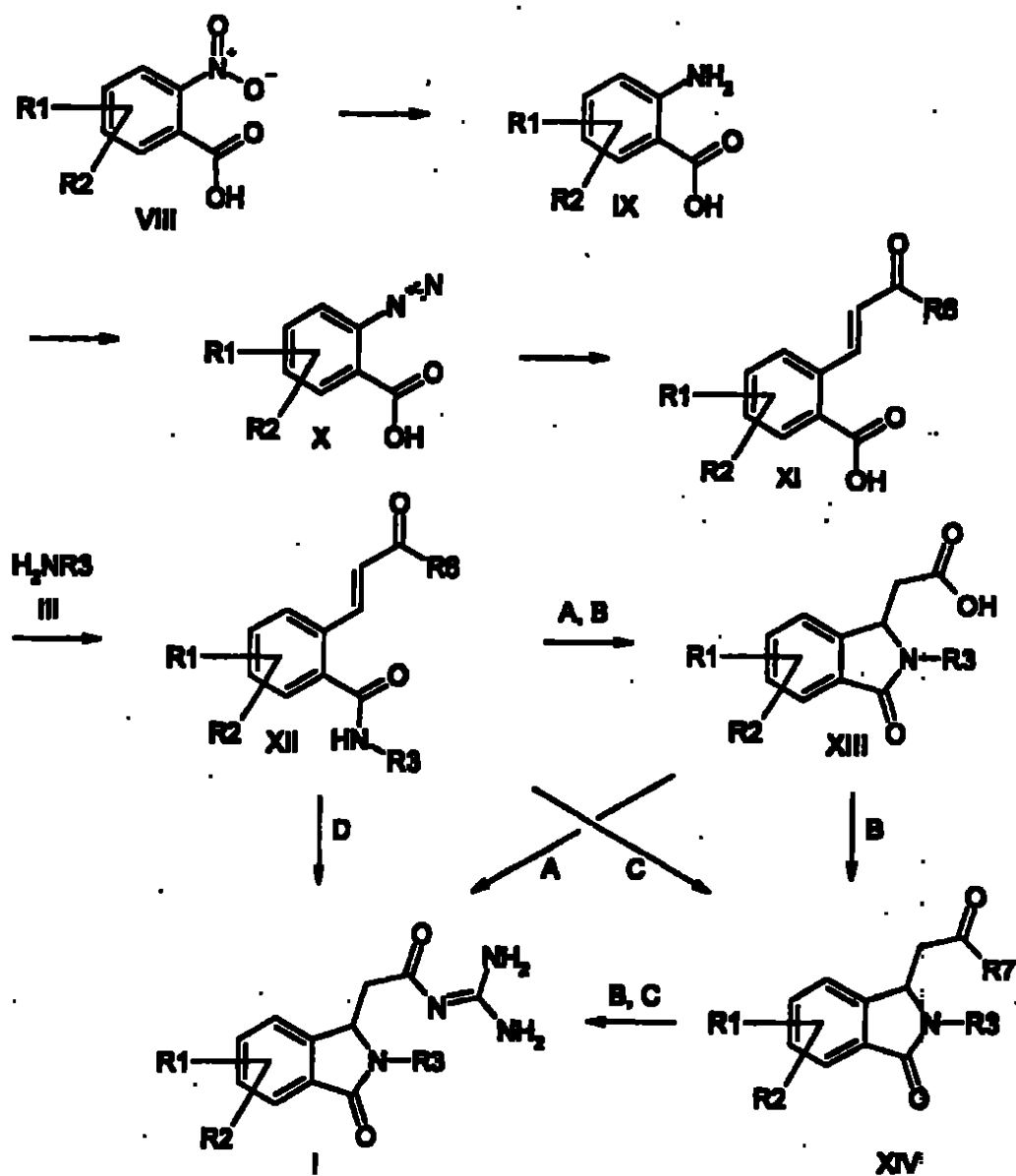
y sus sales.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I



- en la que
- 5 R1 y R2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;
- 10 Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;
que comprende, como se muestra en el esquema 4,



Esquema 4

- a) el compuesto nitrogenado de la fórmula VIII se convierte en la amina de la fórmula IX,
- 5 b) la amina de la fórmula IX se convierte en la sal de diazonio de la fórmula X,
- c) la sal de diazonio de la fórmula X se hace reaccionar con un acrilato de alquilo para dar el derivado de ácido cinámico de la fórmula XI,
- d) el compuesto de la fórmula XI se convierte en la amida de la fórmula XII, y
- e) el compuesto de la fórmula XII se convierte en la acilguanidina de la fórmula I,
- 10 ya sea convirtiendo el compuesto de la fórmula XII en presencia de una base en el derivado de isoindolona de la fórmula XIII y, subsiguientemente, por reacción con guanidina, con activación, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa A), o, tras la

- formación del derivado de isoindolona de la fórmula XIII, en presencia de una base, a partir del compuesto de la fórmula XII, convirtiendo el compuesto de la fórmula XIII en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciendo reaccionar con guanidina para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa B), o
- 5 convirtiendo el compuesto de la fórmula XII, en presencia de una base fuerte, en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciendo reaccionar con guanidina para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa C), o
- haciendo reaccionar directamente el compuesto de la fórmula XII con guanidina, en presencia de una base, con una guanilación y ciclación simultáneas, para dar la isoindolona de la fórmula I (alternativa D),
- 10 en donde, en los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X, XI, XII, XIII y XIV, R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y R6 y R7 son, cada uno independientemente, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono; y sus sales,
- 15 Los compuestos nitrogenados de la fórmula VIII se pueden reducir por métodos conocidos (descritos, por ejemplo, en "Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie", Volumen XI/1, Nitrogen compounds II, Editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1957, pág. 360 y sigs.), para dar la anilina de la fórmula IX. Se prefiere la hidrogenación catalítica, utilizando, por ejemplo, Pd/C, usando, por ejemplo, Pd/C al 5% o Pd/C al 10%,
- 20 en un disolvente, por ejemplo, un alcohol, preferentemente, etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno desde 1 bar hasta 200 bar de presión, preferentemente, una presión desde 1 bar hasta 10 bar.
- La subsiguiente diazotación de la anilina de la fórmula IX se efectúa en un disolvente inerte, preferentemente, etanol, en presencia de un ácido cuyo anión no sustituye el propio ion diazonio, por ejemplo, HBF₄ o HPF₆, preferentemente, HBF₄ o, por
- 25 ejemplo, H₂SO₄, y en presencia de un nitrito, preferentemente, NaNO₂, a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente, entre 0°C y 30°C.
- La sal diazonio de la fórmula X se hace reaccionar, preferentemente, de manera directa con un acrilato de alquilo-(C₁-C₄), preferentemente, acrilato de etilo, en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente, Pd(OAc)₂, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente, entre 45°C y 55°C, para dar el derivado de ácido cinámico de la fórmula XI.
- La función ácido benzoico del compuesto de la fórmula XI se puede convertir
- 35 en la amida de la fórmula XII por métodos conocidos por los expertos en la técnica,

preferentemente, a través del cloruro ácido o con ayuda de DCC. Esta reacción también se puede llevar a cabo de manera tal que la amida de la fórmula XII se cicla en la mezcla de reacción directamente al éster de la fórmula XIV, es decir, la reacción del compuesto de la fórmula XI para dar el éster de la fórmula XIV se lleva a cabo en una sola etapa. Esto se puede realizar bajo condiciones de reacción básica de la formación de amida, o la ciclación se puede producir mediante la adición de una base, por ejemplo, trietilamina, base de Hünig o terc-butoxido de potasio. Una alternativa adicional consiste en convertir el compuesto de la fórmula XI directamente en el compuesto de la fórmula I, llevando a cabo sucesivamente la formación de amida, ciclación y guanidación en el mismo recipiente de reacción, en cuyo caso la reacción se puede efectuar sin aislar intermedios.

Para la conversión adicional del compuesto de la fórmula XII en la acilguanidina de la fórmula I existen 4 alternativas:

Alternativa A: La conversión de la amida de la fórmula XII se realiza, preferentemente, usando una solución alcalina acuosa, preferentemente, una solución de NaOH acuosa, en un disolvente tal como un alcohol, preferentemente, metanol o etanol, a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición de disolvente, preferentemente a temperatura ambiente. Tienen lugar tanto la hidrólisis de la función éster como la ciclación del derivado de isoindolona de la fórmula XIII. El compuesto de la fórmula XIII se activa por acilación por procedimientos generalmente conocidos (y como se describe en el esquema 1), por ejemplo, empleando cloruro ácido o con DCC, y se obtiene la acilguanidina de la fórmula I.

Alternativa B: Como en la alternativa A, se sintetiza el ácido carboxílico de la fórmula XIII. Subsiguientemente, se usan procedimientos estándares para la preparación del éster, preferentemente, empleando SOCl_2 en un alcohol tal como metanol o etanol, para preparar, por ejemplo, el éster metílico o etílico de la fórmula XIV. El éster de la fórmula XIV se convierte, subsiguientemente, en la acilguanidina de la fórmula I, como se ha descrito para el esquema 1.

Alternativa C: La conversión de la amida de la fórmula XII se lleva a cabo en una solución de una base fuerte, preferentemente, metóxido o t-butoxido, en un alcohol tal como metanol o etanol, y se obtiene el éster metílico o etílico de la fórmula XIV. La conversión del éster de la fórmula XIV en la acilguanidina de la fórmula I se efectúa de la forma descrita en el esquema 1.

Alternativa D: La amida de la fórmula XII se convierte bajo condiciones habituales para la acilación de la guanidina. El disolvente utilizado es un disolvente inerte tal como un

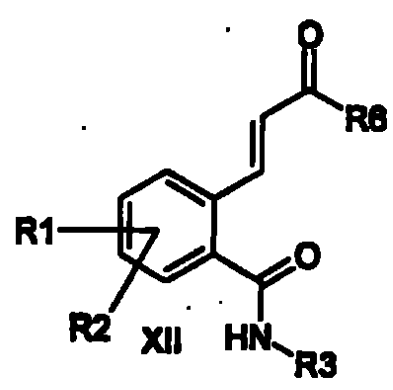
éter, hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, preferentemente, DMF. De manera típica, se hace reaccionar inicialmente una sal de guanidinio con una base fuerte, preferentemente, K⁺OT⁻Bu, lo que libera la guanidina libre. La mezcla se agrega a la solución del compuesto de la fórmula XII en un disolvente tal como un alcohol, éter, hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, por ejemplo, DMF, NMP o 2-propanol. En el transcurso de la adición, se producen simultáneamente la guanilación y la ciclación en la isoindolona de la fórmula I. En una variante, el compuesto de la fórmula XI se cicla en el compuesto de la fórmula XIV y, a continuación, se convierte in situ en el compuesto de la fórmula I de manera sucesiva en el tiempo, utilizando una cantidad catalítica de una base fuerte, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente, por ejemplo, DMF, NMP o 2-propanol.

Se otorga preferencia a la alternativa D, en la que la conversión del derivado de ácido benzoico de la fórmula XI se lleva a cabo en un procedimiento de un único recipiente, para dar la acilguanidina de la fórmula I.

Las etapas de procedimiento descritas en el esquema 2 se pueden llevar a efecto de forma continua o discontinua. Se puede realizar un procesamiento de la mezcla de reacción después de cada una de las etapas del procedimiento. El procesamiento y, si se desea, la purificación de los productos se realiza por medio de métodos habituales tales como extracción, separación de pH, cromatografía o cristalización, y los secados habituales.

Los compuestos de partida de las fórmulas III y VIII están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con, o de manera similar a los procedimientos descritos en la bibliografía y que son conocidos por los expertos en la técnica.

La invención proporciona también compuestos de la fórmula XII



en la que
R1 y R2

son, cada uno independientemente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

5 Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

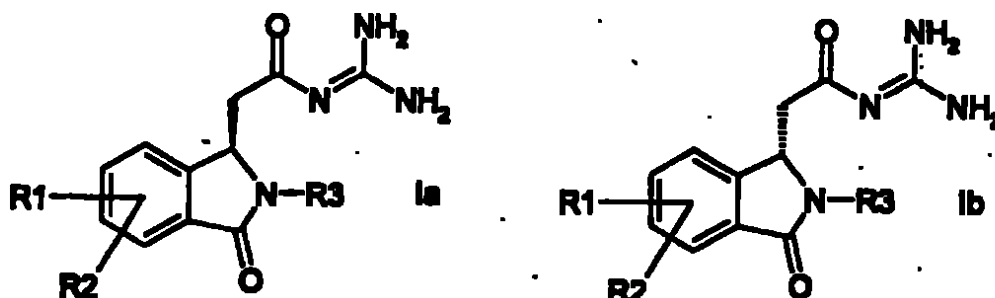
R6 es alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y sus sales.

10 Asimismo, se reivindica el uso de los compuestos de la fórmula XII como intermedios sintéticos.

Los compuestos de la fórmula I en forma enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura se pueden preparar, de manera ventajosa, por un nuevo procedimiento de resolución óptica que también forma parte del objeto de la presente invención. A tal efecto, los racematos de los compuestos de la fórmula I se cristalizan como sales de ácido D- o L-tartárico 2,3-O-acilado, en el curso de lo cual los enantiómeros se enriquecen en el cristal o en el licor madre. Subsiguientemente, se liberan nuevamente las bases libres de las sales.

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para aislar compuestos de las fórmulas Ia y Ib



en los que

R1 y R2

25 son, cada uno independientemente, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

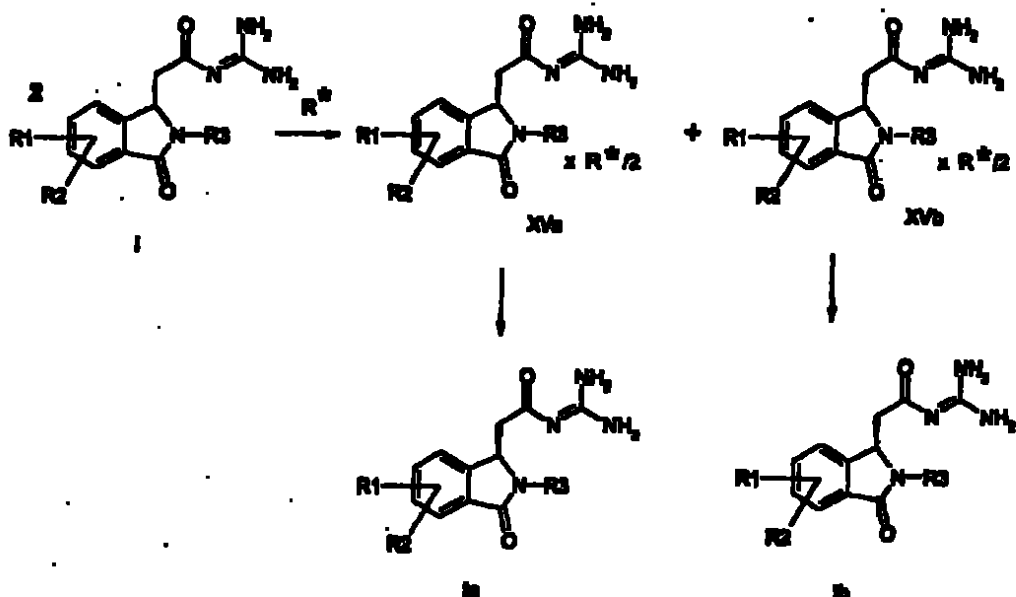
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

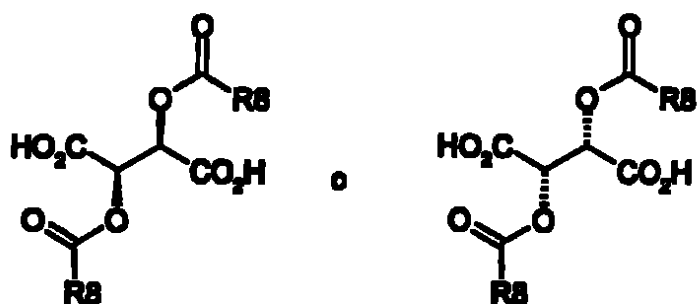
y sus sales,

que comprende, como se muestra en el esquema 5,



Esquema 5

- 5 a) convertir el compuesto de la fórmula I en sales de un ácido D- o L-tartárico 2,3-O-acilado, y obtener las dos sales de las fórmulas XVa y XVB separadamente por cristalización, y
- b) liberar las bases libres de las fórmulas Ia y Ib desde las dos sales de las fórmulas XVa y XVB, respectivamente,
- 10 en donde, en los compuestos de las fórmulas I, XVa y XVB,
R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en las fórmulas Ia y Ib,
R* es



- 15 R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

También se reivindica el procedimiento anteriormente descrito, en el que el enantiómero no deseado de la fórmula Ia o Ib se vuelve a racemizar.

El racemato del compuesto de la fórmula I se cristaliza con un derivado de ácido tartárico R*, por ejemplo, ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico, ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico, ácido O,O'-di(4-metilbenzoil)-L-tartárico, ácido O,O'-di(4-metilbenzoil)-D-tartárico, ácido O,O'-di(4-metoxibenzoil)-L-tartárico o ácido O,O'-di(metoxibenzoil)-D-tartárico, preferentemente, con ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico o ácido O,O'-dibenzoil-D-tartárico, en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un éter, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-diclorometano o tricloroetileno, en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, butanol, en un éster, por ejemplo, acetato etílico o acetato butílico, en agua, o en mezclas de disolventes, preferentemente, en 2-propanol, dimetoxietano o acetato etílico, a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente, a 0°C hasta 40°C. En una variante del procedimiento, se utilizan para la separación mezclas de dos o más ácidos D- o L-tartáricos 2,3-O-acilados de la misma configuración, portadores de diferentes grupos acilo.

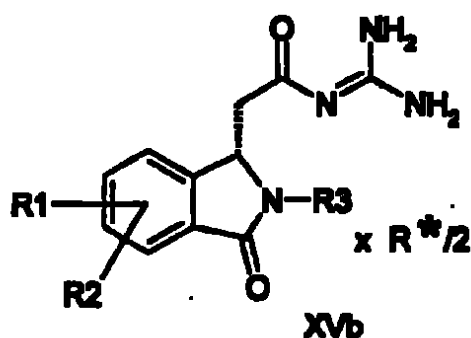
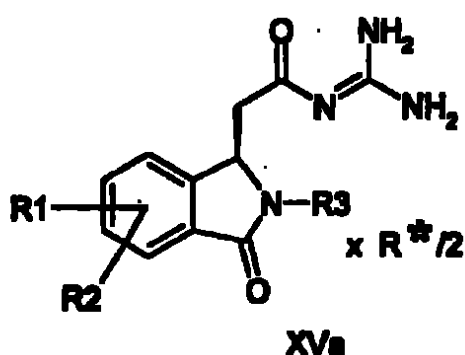
La formación de sal a partir del compuesto de la fórmula I y del derivado del ácido tartárico R* se puede llevar a cabo usando cantidades equivalentes, es decir, se pueden usar 0,5 mol del derivado de ácido tartárico R* que contiene dos grupos ácido carboxílico por mol del compuesto de la fórmula I. Sin embargo, el compuesto de la fórmula I también puede cristalizar con menos de 0,5 mol de equivalentes del ácido D- o L-tartárico 2,3-O-acilado, por ejemplo, con desde 0,25 mol a 0,5 mol del derivado de ácido tartárico R* por mol del compuesto de la fórmula I, en particular con desde 0,25 mol a 0,3 mol del derivado de ácido tartárico R* por mol de compuesto de la fórmula I. A continuación, cristaliza el enantiómero deseado, en forma de la sal de la fórmula XVa o XVb, y el enantiómero no deseado se encuentra presente, en su mayor parte, en el licor madre en forma de los enantiómeros de la fórmula Ib o Ia y no en la forma de la sal de la fórmula XVa o XVb. La pureza enantiómera de las sales de las fórmulas XVa y XVb se puede aumentar por cristalización repetida o agitando los primeros cristales con disolvente fresco a temperaturas elevadas y subsiguiente enfriamiento.

Tras la separación de las dos sales de las fórmulas XVa y XVb, y la separación de la sal de la fórmula XVa o XVb del enantiómero indeseado Ib o Ia, se liberan seguidamente, y de forma típica, los compuestos enantioméricamente enriquecidos de las sales por medio de la adición de una base auxiliar, por ejemplo, una amina, por ejem-

plo, trietilamina, una base inorgánica tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 o soluciones acuosas
 de las mismas. Es habitual trabajar en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un
 éter, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano o
 dioxano, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, triclorometano,
 5 tetraclorometano, 1,2-dicloroetano o tricloroetano, en un alcohol, por ejemplo, metanol,
 etanol, n-propanol, 2-propanol o butanol, en un éster, por ejemplo, acetato de etilo o
 acetato de butilo, o en agua o en mezclas de disolventes, preferentemente, en acetato
 de etilo, 2-propanol, diclorometano o agua, o mezclas de los mismos, en cuyo caso la
 10 mezcla de reacción puede tener una o múltiples fases, a una temperatura entre -10°C
 y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente, entre 10°C y 40°C . Esto se
 puede hacer, por ejemplo, de manera tal que la sal esté disuelta en una solución
 acuosa de NaHCO_3 y el enantiómero de la fórmula Ia o Ib se extraiga entonces usando
 un disolvente orgánico, por ejemplo, acetato de etilo.

El enantiómero Ia o Ib no deseado se puede convertir, en cada caso, de nuevo
 15 en el racemato de la fórmula I por un procedimiento de racemización, quedando, por lo
 tanto, disponible para otra etapa de resolución óptica. En este caso, el enantiómero
 indeseado se trata, preferentemente, en un disolvente tal como un alcohol, por ejem-
 plo, 2-propanol, a una temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del disolvente,
 preferentemente, a 0°C hasta 40°C , con pequeñas cantidades de una base, por ejem-
 20 plo, KOH, la mezcla de reacción se neutraliza y se aísla el racemato tras un procesa-
 miento extractivo acuoso. Este procedimiento se puede llevar a cabo por medio de la
 selección adecuada de la cantidad de base y de la temperatura de reacción, de mane-
 ra que se produzca prácticamente la racemización exclusiva y no haya cambios quími-
 cos en la sustancia.

25 La presente invención proporciona también compuestos de las fórmulas XVa y
 XVb



en las que

R1 y R2

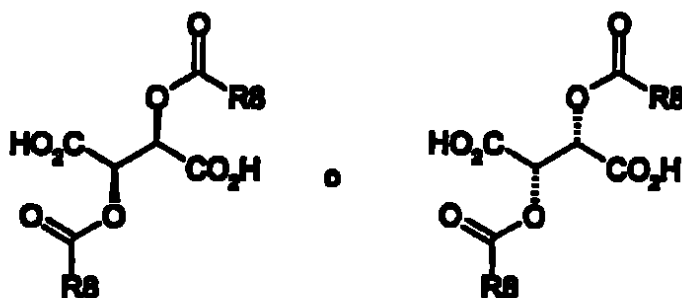
son, cada uno independientemente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

5 **R3** es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R* es



10

R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

15 Cuando los compuestos anteriormente descritos, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, VII, XII, XIV, XVa o XVb, contienen uno o más centros de asimetría, pueden tener, independientemente, configuración S o R, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos pueden estar presentes en forma de isómeros ópticos, diastereoisómeros, racematos o mezclas de los mismos, a menos que estén definidos de manera más precisa. En los dobles enlaces, puede estar presente la configuración E o Z, a menos que se indique lo contrario. La presente invención incluye todas las formas tautómeras de los compuestos anteriormente descritos, por ejemplo, de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa y XVb.

20 Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto es válido también cuando portan sustituyentes o se presentan como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo y hexilo. Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, más preferentemente, metilo o etilo. En los radicales alquilo, uno

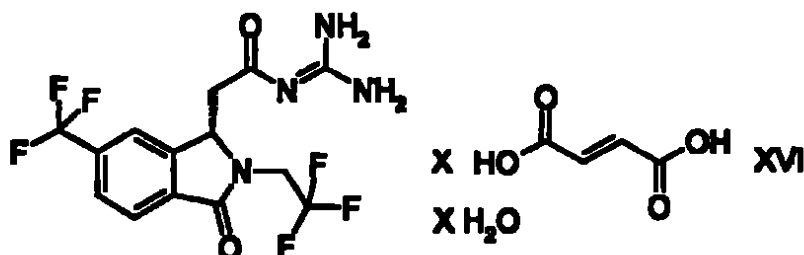
o múltiples, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con átomos de flúor. Ejemplos de estos radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo, preferentemente, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Los radicales fenilo pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos, por ejemplo, mono-, di- o trisustituidos con radicales idénticos o diferentes. Cuando un radical fenilo está sustituido, porta preferentemente uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. En los radicales fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar dispuesto en posición 2, en posición 3 o en posición 4. Fenilo disustituido puede estar sustituido en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En radicales fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar dispuestos en posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,4,5, posición 2,4,6, posición 2,3,6 o en posición 3,4,5.

Los compuestos anteriormente descritos, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib, se pueden usar en el procedimiento según la invención en forma de sus sales y/o se pueden aislar en forma de sus sales. Las sales se pueden obtener por métodos habituales, por ejemplo, haciendo reaccionar con ácidos o bases en un disolvente, o por intercambio de aniones o intercambio de cationes procedentes de otras sales. Sales por adición de ácidos útiles, por ejemplo de los compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib son, por ejemplo, haluros, en especial hidroccloruros, hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos y pamoatos, y trifluoroacetatos. En el caso de preparación de ingredientes activos, se da preferencia a sales fisiológicamente aceptables y sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos incluyen sales de compuestos de las fórmulas I, Ia y Ib con ácido fumárico, en particular, sales que contienen 1 mol de ácido fumárico por mol del compuesto de la fórmula I, Ia o Ib y son, por lo tanto, hidrógeno-fumaratos o hemi-fumaratos. Propiedades ventajosas tales como cristalinidad, estabilidad, higroscopicidad particularmente baja, una baja tendencia a la racemización y buena solubilidad, son características especialmente, por ejemplo, del hidrógeno-fumarato de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-

isoindol-1-il]-acetil]-guanidina hidrato de la fórmula XVI que, igualmente, forma parte del objeto de la presente invención en todas sus formas tautómeras.



5 Cuando los compuestos contienen un grupo ácido, pueden formar sales con bases, por ejemplo, sales de metales alcalinos, preferentemente, sales de sodio o sales de potasio, o sales de amonio, por ejemplo, sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. Los compuestos que contienen un grupos básico y un grupo ácido pueden estar presentes también en forma de un ion bipolar.

10 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos en los que R1 y R2 no son ambos hidrógeno, en particular, a compuestos en los que R1 es hidrógeno y R2 es flúor, cloro o trifluorometilo, especialmente trifluorometilo. En compuestos en los que R1 es hidrógeno, el sustituyente R2 está dispuesto, preferentemente, en posición para del anillo de benceno, en relación con el grupo C=O en el sistema de isoindolona.

15 El grupo Alk es, preferentemente, alquilo, con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, en particular con 1 ó 2 átomos de carbono y, en especial, con 1 átomo de carbono. R4 es, preferentemente, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 5 ó 6 átomos de carbono, en particular 3 átomos de carbono, más preferentemente, trifluorometilo. Una realización de la presente invención se refiere a compuestos en los que R3 es trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, en particular, 2,2,2-trifluoroetilo.

Una realización especial de la presente invención se refiere a la preparación de N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]acetil]-guanidina y sus formas enantiómeras y sales.

25 X es, preferentemente, cloro o metoxi, en particular, cloro, R5 es, preferentemente, metoxi o etoxi, en particular, etoxi. R6 es, preferentemente, metoxi o etoxi, en particular, etoxi. R7 es, preferentemente, metoxi o etoxi, en particular, etoxi.

30 En una realización de la presente invención, R8 es fenilo que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, en particular, fenilo no sustituido.

Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa y XVb y sus sales farmacéuticamente aceptables son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiportador celular de sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE), en particular el subtipo NHE-1.

Debido a sus propiedades inhibitoras del NHE, los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de trastornos habitualmente causados por la activación o por el NHE activado, así como de trastornos que tienen las lesiones relacionadas con el NHE como causa secundaria. Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa y XVb se pueden utilizar también para el tratamiento y la prevención de trastornos en los que el NHE sólo está parcialmente inhibido, usando, por ejemplo, una dosis menor.

Dado que los inhibidores de NHE actúan predominantemente a través de su influencia sobre la regulación del pH celular, por lo general se les puede combinar, de forma ventajosa, con otros compuestos que regulan el valor de pH intracelular, siendo útiles para dicha combinación los inhibidores del grupo de enzimas de las anhidrasas carbónicas, inhibidores de los sistemas que transportan iones bicarbonato tales como el co-transportador de bicarbonato sódico (NBC), o del intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), así como también los inhibidores de NHE con acción inhibitoria sobre otros subtipos de NHE, porque pueden reforzar o modular los efectos reguladores de pH, farmacológicamente relevantes, de los inhibidores de NHE descritos en este documento.

El uso de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb o XVI se relaciona con la prevención y con el tratamiento de trastornos agudos o crónicos en medicina veterinaria y humana. Por ejemplo, los inhibidores del NHE de la invención son adecuados para tratar trastornos inducidos por isquemia y reperfusión.

Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, los compuestos que se describen en este documento son apropiados como fármacos antiarrítmicos. Su componente cardioprotector hace que estos inhibidores de NHE sean extraordinariamente adecuados para la profilaxis y el tratamiento del infarto, y también para el tratamiento de la angina de pecho, en cuyo caso también inhiben de forma preventiva o reducen en gran medida los procesos fisiopatológicos cuando surgen lesiones inducidas por la isquemia, en particular, cuando se desencadenan arritmias cardíacas inducidas por isquemia. Debido a sus acciones protectoras contra las situaciones patológicas de hipoxia e isquemia, los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI utilizados de acuerdo con la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables,

como consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio Na^+/H^+ , se pueden utilizar como fármacos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas inducidas por isquemia, así como de los trastornos primaria o secundariamente inducidos por los mismos.

5 Esto también se refiere a su uso como fármacos para intervenciones quirúrgicas. De esta forma, los compuestos se pueden utilizar en el trasplante de órganos, caso en el que los compuestos se pueden usar para la protección de los órganos en el donante antes y durante su extracción, para proteger los órganos extraídos, por ejemplo, en el curso de los tratamientos con o su almacenamiento en líquidos de baño fisiológico, y también en el curso de la transferencia al organismo receptor.

10 Los compuestos de la invención son, igualmente, valiosos fármacos con acción protectora en la realización de intervenciones quirúrgicas de angioplastia, por ejemplo, sobre el corazón y también sobre los órganos y vasos periféricos.

15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar también cuando se efectúan operaciones de bypass, por ejemplo, en intervenciones de bypass de las arterias coronarias y en el Injerto por Bypass de Arterias Coronarias (CABG, en sus siglas en inglés).

20 Dependiendo de su acción contra las lesiones inducidas por la isquemia, los compuestos de la fórmula I según la invención se pueden usar para la resucitación tras un paro cardíaco.

 Los compuestos de la invención son de interés para los fármacos contra arritmias que amenazan la vida. Se finaliza la fibrilación ventricular y se restaura el ritmo sinusal fisiológico del corazón.

25 Puesto que los inhibidores de NHE1 de tejidos y órganos humanos, especialmente del corazón, protegen eficazmente no sólo contra las lesiones causadas por isquemia y reperfusión, sino también contra la acción citotóxica de medicamentos tales como los que se utilizan, en particular, en la terapia del cáncer y de las enfermedades autoinmunes, la administración combinada con inhibidores de NHE es adecuada para inhibir los efectos secundarios citotóxicos, especialmente, cardiotóxicos, de los compuestos mencionados. La reducción de los efectos citotóxicos, en especial, la cardiotoxicidad, resultante de la co-medicación con inhibidores de NHE1 también permite

30 aumentar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar el tratamiento con estos fármacos. El beneficio terapéutico de dichas terapias citotóxicas se puede incrementar de manera considerable con la combinación con inhibidores de NHE.

Adicionalmente, los inhibidores de NHE1 se pueden usar en el caso de una sobreproducción perjudicial para el corazón de hormonas tiroideas, tirotoxicosis, o cuando las hormonas tiroideas se administran de forma externa. Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados, por lo tanto, para mejorar la terapia con medicamentos cardiotóxicos.

De acuerdo con su efecto cardioprotector contra las lesiones inducidas por isquemia, los compuestos según la invención son también apropiados como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, en especial del sistema nervioso central, siendo adecuados, por ejemplo, para el tratamiento del ictus o del edema cerebral.

Los inhibidores de NHE también son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y trastornos inducidos por la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, en particular, para el tratamiento de trastornos epilépticos, espasmos clónicos y tónicos de inducción central, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. En estos casos, es posible utilizar los inhibidores de NHE descritos en este documento solos o en combinación con otras sustancias que poseen actividad antiepiléptica o ingredientes activos antipsicóticos, o inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo, con acetazolamida, y con otros inhibidores de NHE o del intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE).

Adicionalmente, los inhibidores de NHE también son adecuados para el tratamiento de tipos de choque, por ejemplo del choque alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Del mismo modo, los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la prevención y el tratamiento de trastornos trombóticos, dado que, como inhibidores de NHE, son capaces por sí mismos de inhibir la agregación plaquetaria. Además, son capaces de inhibir o prevenir la liberación excesiva, que se produce tras la isquemia y reperusión, de mediadores de la inflamación y coagulación, en particular, del factor de von Willebrand y de proteínas de selectina trombogénica. De este modo, resulta posible reducir y eliminar la acción patógena de importantes factores trombogénicos. Los inhibidores de NHE de la presente invención se pueden combinar, en consecuencia, con otros ingredientes activos anticoagulantes y/o trombolíticos, por ejemplo, el activador del plasminógeno tisular recombinante o natural, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de trombina, antagonistas del factor Xa, sustancias medicinales con actividad fibrinolítica, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la fosfo-

diesterasa, antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. Resulta especialmente favorable utilizar los presentes inhibidores de NHE en combinación con inhibidores de NCBE y/o con inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo, con acetazolamida.

5 Adicionalmente, los inhibidores de NHE exhiben un potente efecto inhibitorio sobre la proliferación de células, por ejemplo, la proliferación celular de fibroblastos y la proliferación de células músculo-vasculares lisas. Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son de utilidad, por lo tanto, como valiosos agentes terapéuticos en enfermedades en las que la prolifera-
10 ción representa una causa primaria o secundaria y, por consiguiente, se les puede usar como agentes anti-ateroscleróticos, agentes para la insuficiencia renal crónica y cánceres.

 Se ha podido demostrar que los inhibidores de NHE inhiben la migración celu-
lar. Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuti-
15 camente aceptables son adecuados, por tanto, como valiosos agentes terapéuticos para enfermedades en las que la migración celular representa una causa primaria o secundaria, por ejemplo, cánceres con una pronunciada tendencia a las metástasis.

 Adicionalmente, los inhibidores de NHE exhiben un retraso o prevención de los trastornos fibróticos. Por lo tanto, son excelentes agentes adecuados para el trata-
20 miento de la fibrosis cardíaca, pulmonar, hepática, renal y otros trastornos fibróticos. Se les puede usar, por tanto, para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo, del corazón y de la próstata. Por consiguiente, son apropiados para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva = ICC) y para el tratamiento y la prevención de la hiperplasia o hipertrofia
25 prostática.

 Dado que se produce un incremento significativo del NHE en hipertensos esen-
ciales, los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farma-
céuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de la hi-
pertensión arterial y para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. En estos ca-
30 sos, se les puede usar solos o con un elemento de combinación y formulación ade-
cuado para el tratamiento de la hipertensión arterial y de trastornos cardiovasculares. Por ejemplo, se pueden combinar con uno o múltiples diuréticos con acción similar a la tiazida, diuréticos de asa, antagonistas de la aldosterona y pseudo-aldosterona, tales como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida,
35 bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona. Los inhibidores de

NHE de la presente invención se pueden usar, asimismo, en combinación con antagonistas del calcio tales como verapamil, diltiazem, amlodipina o nifedipino, y con inhibidores de la ECA, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Elementos de combinación favorable adicionales son también los bloqueadores β tales como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de angiotensina y sus subtipos de receptores tales como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilato, gemopatrilato, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, agonistas del receptor de adenosina, inhibidores y activadores de los canales de potasio tales como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromakalim, minoxidil y sus derivados, activadores del canal de potasio sensible al ATP mitocondrial (canal mitoK(ATP)), inhibidores de Kv1.5, etc.

Se ha demostrado que los Inhibidores de NHE1 poseen un importante efecto antiinflamatorio y que se les puede utilizar, por lo tanto, como fármacos antiinflamatorios. La inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación es digna de destacar en este contexto. Por consiguiente, los compuestos se pueden usar solos o en combinación con un antiinflamatorio en la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Los elementos de combinación utilizados de manera conveniente son antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Los compuestos de la invención se pueden usar también para la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por protozoos, tal como es el caso de la malaria o la coccidiosis en las aves de corral.

Se ha encontrado, asimismo, que los Inhibidores de NHE exhiben un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas séricas. Se reconoce, por lo general, que los niveles excesivamente altos de lípidos en sangre, denominado hiperlipoproteinemia, representan un factor de riesgo esencial para el desarrollo de lesiones vasculares arterioscleróticas, en particular, la cardiopatía coronaria. La reducción de las lipoproteínas elevadas en suero es, por consiguiente, de enorme importancia para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas. Adicionalmente a la reducción del colesterol total en suero, resulta especialmente importante reducir la proporción de fracciones de lípidos aterogénicos específicos en este colesterol total, en especial, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), dado que estas fracción lipídicas constituyen un factor de riesgo aterogénico. Por el contrario, se atribuye una función protectora contra la cardiopatía coronaria a las lipoproteínas de alta densidad. En consecuencia, los agentes hipolipidemiante deberían ser capaces de reducir no sólo el colesterol total, sino también, y en especial, las fracciones de co-

lesterol séricas LDL y VLDL. Se ha observado ahora que los inhibidores de NHE1 exhiben valiosas propiedades, utilizables en terapia, en relación con su influencia sobre los niveles de lípidos en suero. Por ejemplo, reducen significativamente las concentraciones séricas elevadas de LDL y VLDL, como se puede observar, por ejemplo, como consecuencia de un aumento de la ingesta de una dieta rica en colesterol y lípidos, o en casos de alteraciones metabólicas patológicas, por ejemplo, las hiperlipidemias de origen genético. Se les puede utilizar, por lo tanto, para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas al eliminar un factor de riesgo causal. Se incluyen no sólo las hiperlipidemias primarias, sino también determinadas hiperlipidemias secundarias como las que se producen, por ejemplo, en la diabetes. Adicionalmente, los inhibidores de NHE dan lugar a una marcada reducción de infartos inducidos por anomalías metabólicas y, de manera particular, a una reducción importante del tamaño del infarto inducido y de su gravedad.

Los compuestos según la invención de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI encuentran, por lo tanto, un uso conveniente en la preparación de un fármaco para el tratamiento de la hipercolesterolemia; en la preparación de un fármaco para la prevención de la aterogénesis; en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis, en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por niveles elevados de colesterol, en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por la disfunción endotelial, en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de la hipertensión inducida por la aterosclerosis, en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de trombosis inducidas por la aterosclerosis, en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de las lesiones isquémicas inducidas por la hipercolesterolemia y por la disfunción endotelial, y de las lesiones post-isquémicas de reperfusión, en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías inducidas por la hipercolesterolemia y la disfunción endotelial, así como de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en la preparación de un fármaco para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios e infartos de miocardio inducidos por la hipercolesterolemia y la disfunción endotelial, en la preparación de un fármaco para el tratamiento de los trastornos mencionados, en combinación con agentes hipotensores, preferentemente, con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina. Se ha encontrado que una combinación de un inhibidor de NHE con un ingrediente activo que reduce los niveles de lípidos en sangre,

preferentemente, con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), que genera una acción hipolipidemiante y aumenta, de este modo, las propiedades hipolipidemiantes del inhibidor de NHE, constituye una combinación favorable dotada de un efecto potenciado, y que reduce el uso de ingredientes activos.

5 Por ejemplo, los inhibidores de NHE dan lugar a una protección eficaz contra las lesiones endoteliales de diversos orígenes. Esta protección de los vasos contra el síndrome de disfunción endotelial hace de los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, fármacos valiosos para la prevención y el tratamiento de los vasoespasmos coronarios, vasculopatías periféricas, en particular, la claudicación intermitente, aterogénesis y aterosclerosis, hipertrofia del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía dilatada, así como de los trastornos trom-
10 bóticos.

Igualmente, se ha encontrado que los inhibidores de NHE son adecuados en el tratamiento de la diabetes no insulino-dependiente (NIDDM), en el transcurso del cual la
15 resistencia a la insulina resulta limitada. En este caso, puede ser beneficioso potenciar la actividad antidiabética y la calidad de acción de los compuestos de la invención, combinándolos con una biguanida tal como metformina, con una sulfonilurea antidiabética tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un inhibidor de la glucosidasa, con un agonista de PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un pro-
20 ducto 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 complicaciones tardías de la diabetes y, por lo tanto, se les puede usar como fármacos para la prevención y el tratamiento de lesiones tardías de
25 la diabetes tales como nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y de otros trastornos producidos como consecuencia de la diabetes. En este sentido, se les puede combinar, de manera conveniente, con los medicamentos antidiabéticos descritos anteriormente para el tratamiento de la NIDDM. La combinación con una forma de dosificación beneficiosa de insulina podría ser es-
30 pecialmente importante en este contexto.

Los inhibidores de NHE exhiben, además de los efectos protectores contra acontecimientos isquémicos agudos y los acontecimientos subsecuentes de estrés, igualmente agudos, a la reperusión, también acciones directas, terapéuticamente útiles, contra enfermedades y trastornos de la totalidad del organismo de los mamíferos,
35 asociados con las manifestaciones del proceso, crónicamente progresivo, del enveje-

cimiento y que se producen de manera independiente de estados de hipofunción aguda, y bajo condiciones normales, no isquémicas. Estas manifestaciones patológicas, relacionadas con la edad e inducidas durante el prolongado período de envejecimiento, tales como enfermedad, invalidez y muerte, que ahora son susceptibles de tratamiento con inhibidores de NHE, son enfermedades y trastornos causados básicamente por cambios relacionados con la edad de los órganos vitales y su función, y que adquieren una creciente importancia en el organismo durante su envejecimiento.

Trastornos relacionados con la alteración funcional o manifestaciones de desgaste de órganos, asociadas a la edad, son, por ejemplo, la respuesta y reactividad inadecuadas de los vasos sanguíneos a las reacciones de contracción y relajación. Este declive, relacionado con la edad, de la reactividad vascular a los estímulos de constricción y relajación, que constituyen un proceso esencial del sistema cardiovascular y, por lo tanto, de la vida y de la salud, se pueden eliminar o reducir de manera significativa con los inhibidores de NHE. Una función importante, así como una medida del mantenimiento de la reactividad vascular, es el bloqueo o retraso de la progresión, relacionada con la edad, de la disfunción endotelial, que se puede eliminar de manera muy importante con inhibidores de NHE. Por lo tanto, los inhibidores de NHE son excepcionalmente adecuados para el tratamiento y la prevención de la progresión, relacionada con la edad, de la disfunción endotelial, en especial, de la claudicación intermitente.

Un ejemplo de otra variable que caracteriza el proceso de envejecimiento es la disminución de la capacidad de contracción del corazón y la reducción de la adaptación del corazón a un gasto de bombeo requerido de este órgano. La eficacia disminuida del corazón, como consecuencia del proceso de envejecimiento, está relacionada, en la mayoría de los casos, con una disfunción cardíaca causada, entre otras, por el depósito de tejido conjuntivo en el tejido del miocardio. Este depósito de tejido conjuntivo se caracteriza por un aumento del peso del corazón, por una hipertrofia del mismo y por una función cardíaca restringida. Resulta sorprendente comprobar que ha sido posible inhibir prácticamente por completo este envejecimiento del órgano cardíaco. Por consiguiente, los inhibidores de NHE son extraordinariamente apropiados para el tratamiento y la prevención de la insuficiencia cardíaca y de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

La inhibición de la proliferación no sólo permite la curación de determinadas formas de cáncer que ya se hayan producido, sino también la reducción y un retraso altamente significativo de la incidencia del cáncer, relacionada con la edad, mediante

inhibidores de NHE. Un hallazgo particularmente digno de mención es la supresión o el retraso significativo de los trastornos de todos los órganos y no sólo determinados tipos de cáncer. Por lo tanto, los inhibidores de NHE son altamente adecuados para el tratamiento y, en especial, la prevención de tipos de cánceres relacionados con la edad.

Mediante el uso de inhibidores de NHE se observa un retraso, muy significativo en el tiempo, de la incidencia de trastornos relacionados con la edad de todos los órganos investigados, incluidos el corazón, vasos sanguíneos, hígado, etc., así como un retraso altamente significativo también del cáncer en ancianos. Adicionalmente, se registra una sorprendente prolongación de la vida que, hasta la fecha, no se ha alcanzado con ningún grupo de fármacos ni productos naturales. Este efecto exclusivo de los inhibidores de NHE permite, además del uso único de los ingredientes activos en seres humanos y animales, combinar estos inhibidores de NHE con otros principios, medidas, sustancias y productos naturales activos que se utilizan en geriatría y que se basan en diferentes mecanismos de acción. Estas clases de ingredientes activos que se usan en terapia geriátrica son: en particular, vitaminas y sustancias con actividad antioxidante. Dado que existe una correlación entre carga calórica o ingesta de alimentos y el proceso de envejecimiento, es posible combinarlos con medidas dietéticas, por ejemplo, con supresores del apetito. Asimismo, es igualmente posible contemplar una combinación con medicamentos hipotensores tales como inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina, diuréticos, antagonistas de Ca^{2+} , etc., o con fármacos que normalizan el metabolismo tales como agentes reductores del colesterol.

Por lo tanto, los inhibidores de NHE son extraordinariamente adecuados para prevenir cambios tisulares relacionados con la edad y para prolongar la vida, conservando una alta calidad de vida.

Los compuestos de la invención son eficaces inhibidores del antiportador celular de sodio-protón (intercambiador Na/H), que está incrementado en numerosos trastornos (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.), así como en células susceptibles de medición, por ejemplo, en eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Los compuestos utilizados de acuerdo con la invención son, por lo tanto, apropiados como herramientas científicas excelentes y sencillas, por ejemplo, en su uso como agentes de diagnóstico para determinar y distinguir diferentes tipos de hipertensión, así como también de aterosclerosis, diabetes y complicaciones tardías de la misma, trastornos proliferativos, etc.

- También se reivindica un medicamento para uso humano, veterinario o fitoprotector que, junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, comprende una cantidad efectiva de uno o múltiples compuestos de las fórmulas XVa, XVb y XVI y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con otros ingredientes activos farmacológicos o medicamentos. Los fármacos que comprenden un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, transcutánea o por inhalación, dependiendo la vía preferida de administración de las características particulares del trastorno. Los compuestos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI se pueden usar solos o junto con excipientes farmacéuticos, tanto en medicina veterinaria como humana. Los medicamentos comprenden, por lo general, ingredientes activos de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad desde 0,01 mg hasta 1 g por unidad de dosis.
- Los excipientes que resultan adecuados para la formulación farmacéutica deseada son familiares para los expertos en la técnica gracias a sus conocimientos de la misma. Además de disolventes, formadores de gel, bases para supositorio, excipientes para comprimidos, y otros vehículos para ingredientes activos, es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, saborizantes, conservantes, solubilizadores o colorantes.
- Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con aditivos adecuados para los mismos tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, convirtiéndolos por medio de métodos convencionales en formas de dosificación apropiadas tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes que se pueden usar son goma arábica, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. La formulación se puede efectuar en forma de granulado seco o granulado húmedo. Ejemplos de vehículos o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado.
- Para la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos utilizados, si se desea con las sustancias habituales para ellos tales como solubilizadores, emulsionantes u otros excipientes, se llevan a solución, suspensión o emulsión. Ejemplos de disolventes útiles son: agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, así como soluciones de azúcar tales co-

mo soluciones de glucosa o manitol o, también, una mezcla de los diferentes disolventes mencionados.

Formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración en forma de aerosoles o nebulizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, en particular, etanol o agua, o una mezcla de estos disolventes. Si es preciso, la formulación puede contener también otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsificantes y estabilizadores, y un gas propelente. Una formulación de este tipo contiene, normalmente, el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1% hasta 10%, en especial, de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

La dosis del ingrediente activo de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI a administrar, y la frecuencia de administración dependen de la potencia y duración de acción de los compuestos utilizados; adicionalmente, también dependen de la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, así como del sexo, edad, peso y respuesta individual del mamífero a tratar.

En promedio, la dosis diaria de un compuesto de las fórmulas I, Ia, Ib, XVa, XVb y XVI y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables para un paciente con un peso de aproximadamente 75 kg es de al menos 0,001 mg/kg, preferentemente, 0,01 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg/kg, preferentemente, 1 mg/kg, de peso corporal. En caso de episodios agudos del trastorno, por ejemplo, inmediatamente después de haber sufrido un infarto de miocardio, pueden ser necesarias dosificaciones superiores y, especialmente, más frecuentes, por ejemplo de hasta 4 dosis únicas al día. Sobre todo en el caso de administración i.v., por ejemplo, en un paciente infartado en una unidad de cuidados intensivos, pueden ser necesarios, por ejemplo, hasta 700 mg al día, y los compuestos de la invención se pueden administrar como infusión.

Lista de abreviaturas:

DCC	diciclohexil carbodiimida
DIP	éter diisopropílico
TLC	cromatografía de capa fina
DMF	N,N-dimetilformamida
EA	acetato etílico
eq.	equivalente
Et ₃ N	triethylamina

Et₂O	éter dietílico
EtOH	etanol
H	hora(s)
HEP	n-heptano
HOAc	ácido acético
KOtBu	2-metil-2-propóxido de potasio
MeOH	metanol
Min	minuto(s)
p.f.	punto de fusión
MTB	terc-butil metil éter
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
Pd(OAc)₂	acetato de paladio (II)
RT	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
Tbu	terc-butilo
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina

Los tiempos de retención (rt) descritos más adelante se refieren a análisis de HPLC con los siguientes parámetros:

5 Método A:

Fase estacionaria: Waters Simmetry C8 (5μ), 3,9x150 mm

Fase móvil: CH₃CN isocrático/CF₃CO₂H acuoso al 0,1% 40:60; λ=220 nm; 1 ml/min

Método B:

10 Fase estacionaria: Waters Simmetry C8 (5μ), 3,9x150 mm

Fase móvil: CH₃CN isocrático/CF₃CO₂H acuoso al 0,1% 35:65; λ=230 nm; 1 ml/min

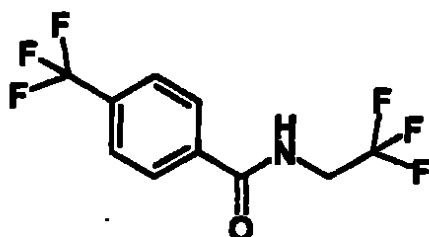
Método C:

Fase estacionaria: Waters Simmetry C8 (5μ), 3,9x150 mm

15 Fase móvil: CH₃CN isocrático/CF₃CO₂H acuoso al 0,1% 50:50; λ=220 nm; 1 ml/min

Ejemplo 1

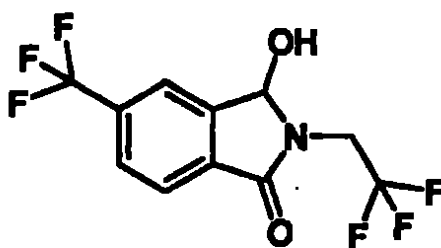
a) N-(2,2,2-trifluoroetil)-4-trifluorometilbenzamida



Se disolvieron 5,0 g (24 mmol) de cloruro de 4-trifluorometilbencillo y 5,0 ml (36 mmol) de trietilamina en 50 ml de CH_2Cl_2 y se agregaron lentamente, gota a gota, 2,4 g (24 mmol) de 2,2,2-trifluoro-etilamina a RT. La mezcla se agitó a RT durante 4 h y, a continuación, se separaron los componentes volátiles bajo presión reducida. El residuo se recogió usando 100 ml de MTB y se lavó inicialmente con 30 ml de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y, seguidamente, con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaHSO_4 . El secado se llevó a cabo sobre MgSO_4 y se obtuvieron 6,1 g (94%) de una resina incolora, que cristalizó en reposo; p.f.: 117°C

R_f (DIP) = 0,50, MS(EI): 271 (M+1)⁺.

b) (R,S)-3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-2,2-dihidroisoindol-1-ona



Se disolvieron 0,37 ml (2,4 mmol) de TMEDA y 1,4 ml (2,3 mmol) de una solución 1,5M de t-BuLi en n-pentano a -75°C en 2 ml de THF (anhidro) y se agregó, gota a gota, una solución de 0,30 g (1,1 mmol) de N-(2,2,2-trifluoroetil)-4-trifluorometilbenzamida en 2 ml de THF a -75°C . La mezcla se agitó a -75°C durante 3 h y, entonces, se agregaron 0,43 ml (5,5 mmol) de DMF, gota a gota, y la mezcla se calentó a RT durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo 3 veces con sendos 30 ml de EA. El secado se realizó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, usando DIP, proporcionó 80 mg de (R,S)-3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidroisoindol-1-ona, además de 110 mg de mezcla con el material de partida. Esta mezcla se separó nuevamente por HPLC de fase inversa (véanse las condiciones más adelante) y se obtuvieron 40 mg adicionales de

(R,S)-3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidroisoindol-1-ona; rendimiento global, 30%.

HPLC: gradiente, tiempo de recorrido 20 min

Eluyente: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ acuoso al 0,1%, acetonitrilo (Chromasolv); caudal: 30 ml/min

5 Columna: Waters Xterra® MS C₁₈ 5 μm , 30x100 mm

Gradiente:

0-2,5 min acetonitrilo al 10%

3,0 min acetonitrilo al 25%

14,0 min acetonitrilo al 75%

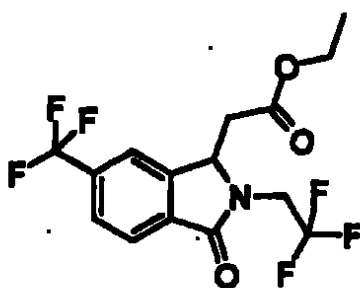
10 15,0 min acetonitrilo al 95%

17,5 min acetonitrilo al 10%

R_f (DIP) = 0,50; MS(EI): 299 (M+1)⁺.

c) (RS)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetato de etilo

15



Bajo atmósfera de argón se disolvió (dietoxifosforil)-acetato de etilo (135 mg, 0,6 mmol) en dimetoxietano anhidro (10 ml). Se agregaron a esta solución 17,6 mg de NaH (60% en aceite) a RT, y se agitó a RT durante 10 min. A continuación, se agregó una solución de 120 mg (0,04 mmol) de (RS)-3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-trifluorometil-2,3-dihidroisoindol-1-ona en dimetoxietano anhidro (5 ml) y, seguidamente, el residuo se agitó a reflujo durante 2 h. La solución de reacción se dejó enfriar; entonces, la solución de reacción se vertió sobre 50 ml de una solución al 5% de hidrógenocarbonato sódico y se extrajo dos veces con sendos 20 ml de acetato etílico; la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DIP como eluyente. Se obtuvieron 90 mg (61%) de (RS)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetato de etilo en forma de aceite incoloro, que cristalizó a partir de heptano en forma de sólido de color beige.

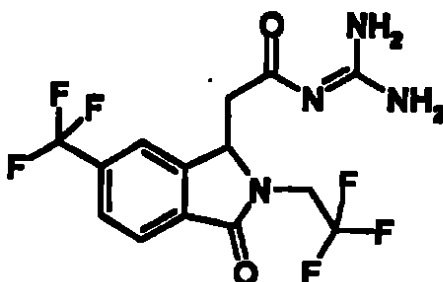
20

25

$R_f(\text{DIP}) = 0,31$

El espectro de RMN fue idéntico al del material preparado en el Ejemplo 4.

d) (R,S)-N-[2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-H-isoindol-1-il]-
5 acetil]-guanidina

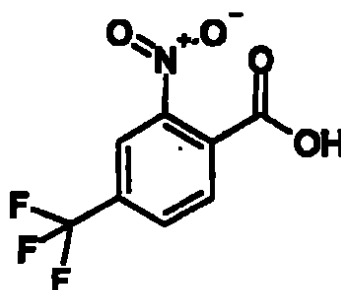


Como se describe en el Ejemplo 2 g, se puede hacer reaccionar (RS)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetato de etilo con guanidina.

10

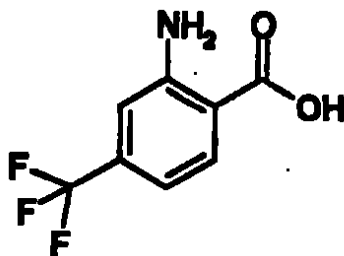
Ejemplo 2

a) Ácido 2-nitro-4-trifluorometil-benzoico



Se agregaron lentamente, en porciones, 11,97 g de ácido 4-trifluorometil-
15 benzoico (63 mmol) a RT a 48 ml de HNO_3 (al 100%). Subsiguientemente, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y, a continuación, se enfrió a RT y se vertió sobre aproximadamente 600 g de hielo. La mezcla se agitó durante 1 h y, seguidamente, se separó por filtración el precipitado y se lavó con 1 l de agua. El filtrado se extrajo con 300 ml de CH_2Cl_2 y la fase orgánica se combinó con el precipitado y se secó sobre
20 Na_2SO_4 . El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo recristalizó disolviendo 1 l de DIP a 68°C , agregando 2 l de HEP a esta temperatura y, por último, enfriando la solución lentamente a RT. El producto cristalizado se lavó con 1 l de HEP y se secó bajo presión reducida para obtener 7,1 g (48%), p.f. 136°C - 138°C .

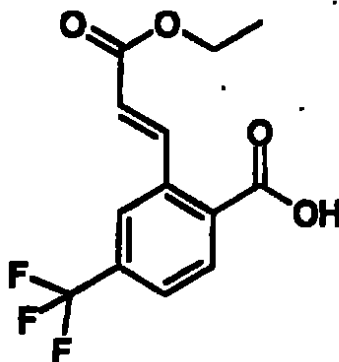
b) Ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico



Se disolvieron 250 g de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (1,06 mol) en 1 l de EtOH y se agregaron 7,5 g de Pd/C (al 5%). La mezcla se hidrogenó bajo 1-2,5 bar de presión de hidrógeno. Durante la captación de hidrógeno, la temperatura aumentó temporalmente desde 10°C hasta 104°C. Después de 2 h, la incorporación de hidrógeno se completó. Subsiguientemente, se separó por filtración el catalizador y el disolvente se separó bajo presión reducida para obtener 215 g (99%) de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 174-176°C.

10

c) Ácido 2-((E)-2-etoxycarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico



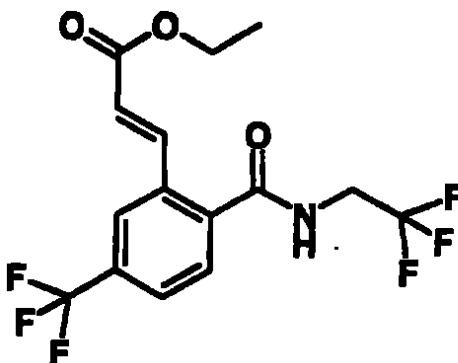
Se disolvieron 520 mg de NaNO₂ (7,6 mmol) en 2 ml de agua y se agregaron, gota a gota, a 0°C a una solución de 1,3 g de ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (6,5 mmol) en 2,6 ml de una solución acuosa al 48% de HBF₄ y 30 ml de etanol. Seguidamente, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, a continuación, se calentó a RT. Se agregaron, entonces, 0,3 ml adicionales de una solución acuosa al 48% de HBF₄, entonces se agregaron 30 ml de etanol, 0,9 g de acrilato etílico (9,0 mmol) y 26,9 mg de Pd(OAc)₂ (0,12 mmol). Subsiguientemente, la mezcla se agitó a 50-60°C durante 1 h. Se separó, entonces, el disolvente bajo presión reducida y el residuo se recogió con 25 ml de EA y se lavó inicialmente con 25 ml de una solución acuosa 1N de HCl y, a continuación, con 25 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo se sus-

pendió en 25 ml de heptano y el producto precipitado se separó por filtración. Rendimiento: 1,3 g (89%) de un sólido de color pardo pálido. Se purificó por cristalización una muestra analítica a partir de heptano/acetato etílico.

El espectro de RMN fue idéntico al del material preparado en el Ejemplo 3a.

5

d) (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoyl)-5-trifluorometil-fenil]-acrilato de etilo



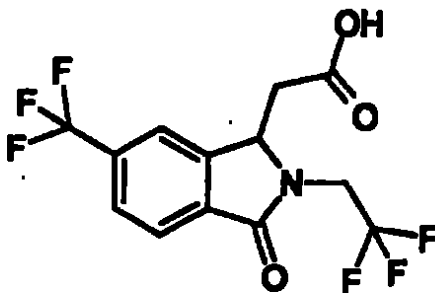
Se disolvieron 1,3 g de ácido 2-(2-etoxicarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico (4,5 mmol) y 453 mg de 2,2,2-trifluoroetilamina (4,5 mmol) en 5 ml de DMF y se agregaron 0,93 g de DCC. La mezcla se agitó a RT durante 4 h. El producto secundario de urea se separó por filtración y, entonces, se separó el disolvente bajo presión reducida. El residuo recristalizó a partir de DIP para obtener 1,6 g (96%) de cristales blancos.

10

El espectro de RMN fue idéntico al del material preparado en el Ejemplo 3b.

e) Ácido (RS)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético

15



Se disolvieron 2,2 g de (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoyl)-5-trifluorometil-fenil]-acrilato de etilo (5,9 mmol) en 10 ml de metanol y se agregaron 1,5 ml de una solución acuosa 5M de NaOH (7,5 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 18 h y a continuación se ajustó a pH 7 usando una solución acuosa de HCl. Se separaron los disolventes bajo presión reducida y el residuo se suspendió en 10 ml de agua. Esta

20

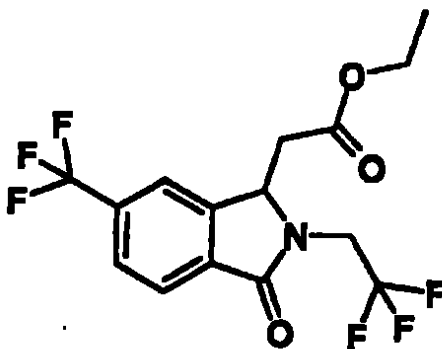
suspensión se ajustó a pH 2 usando una solución acuosa 2N de HCl, y se extrajo 3 veces con sendos 10 ml de EA. El secado se llevó a cabo sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida. El residuo cristalizó con éter dietílico/DIP, p.f.: 202-204°C

5 Rendimiento: 1,8 g (89%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,07 (dd, $J_1=17$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J_1=17$ Hz, $J_2=5$ Hz, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 5,08 (t, $J=5$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 12,50 (bs, 1 H) ppm.

10 Análisis de combustión: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_9\text{NO}_3$ (341,2): calc. C 45,76, H 2,66, N 4,10; hallado C 45,71, H 2,43, N 4,11.

f) (R,S)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetato de etilo

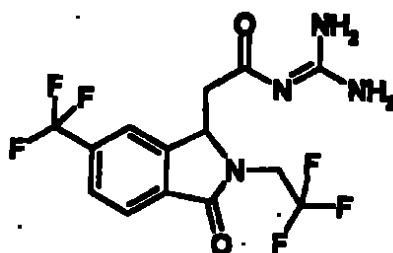


15 Se disolvieron 2,6 ml de SOCl_2 (35 mmol) en 20 ml de etanol y, a -10°C , se agregaron 3,4 g de ácido (R,S)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acético (10 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 18 h y, subsiguientemente, se separaron los componentes volátiles bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando 3:1 HEP/EA. Rendimiento: 3,0 g

20 (81%) de un aceite incoloro que cristalizó a partir de heptano en forma de sólido de color beige.

El espectro de RMN fue idéntico al del material preparado en el Ejemplo 4.

25 g) (R,S)-N-[2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina



- Se disolvió hidrocloreuro de guanidina (11,5 g, 120 mmol) en NMP (45 ml) y se agregó KOtBu (11,2 g, 100 mmol) con agitación, y se dejó la mezcla bajo agitación a RT durante 1,5 h y se filtró. A RT y bajo agitación, se agregó el filtrado, gota a gota, a una solución de (RS)-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetato de etilo (7,38 g, 20 mmol) en NMP (12 ml) y se agitó durante 60 min adicionales a RT. Subsiguientemente, se agregó agua helada (270 ml), la mezcla se ajustó a pH 7 usando HCl 2N, se agregó acetato de etilo (60 ml) y, subsiguientemente, se ajustó el pH a 8-8,5 mediante la adición de una solución de NaHCO₃. La mezcla se agitó vigorosamente a RT durante 1 h y el precipitado formado se separó por filtración con succión y se lavó con agua. Se obtuvieron 7,06 g (83%) de (R,S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3—dihidro-H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, un compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de acetato de etilo, en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f. 160-161°C con calentamiento gradual, escape de acetato de etilo desde aproximadamente 90°C.

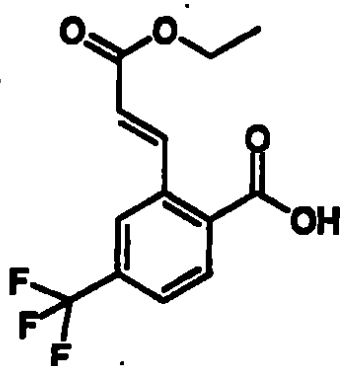
R_f (acetato de etilo/metanol) = 0,45

RMN H^1 (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,54 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 3,09 (dd, $J_1=4$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 4,25 (m, 1H), 4,64 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 6,65 (bs, 2 H), 7,75 (bs, 2 H), 7,88 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H) ppm.

- $C_{14}H_{12}F_6N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_8O_2$ (426,33): calc. C 45,08, H 3,78, N 13,14; hallado C 45,07, H 3,79, N 13,01.

Ejemplo 3

a) Ácido 2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico (variante del Ejemplo 2c)

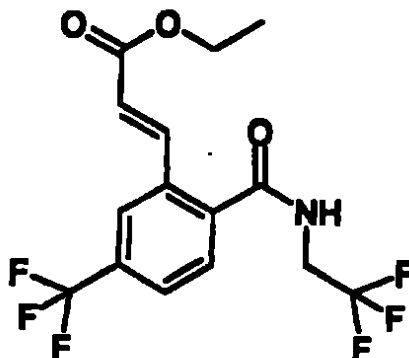


Se agregaron 658 ml de una solución acuosa al 48-50% de HBF_4 , a RT, a 339 g de ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (1.65 mol) en 6,8 l de EtOH (anhidro). La temperatura aumentó desde 21°C a 26°C. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C y se agregó, gota a gota, una solución de 125 g de NaNO_2 en 500 ml de agua a entre 0°C y 5°C durante 17 minutos. La solución de color inicialmente amarillo pálido se tornó en una suspensión de color inicial anaranjado-rojo y, finalmente, en una suspensión de color amarillo claro. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC (método B; ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico, $r_t = 6,4$ min; intermedio: sal de 2-carboxi-5-trifluorometil-bencenodiazonio = 1,1 min.). En el plazo de 30 min, la conversión a la sal de 2-carboxi-5-trifluorometil-bencenodiazonio estuvo completa en > 99%. Entonces, se agregó la mezcla a 231 g de acrilato de etilo (2,31 mol), 11,1 g de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (49 mmol) y 6,8 l de etanol (anhidro) y se calentó la mezcla de reacción a 49-51°C. Se observó una evolución uniforme de aumento de nitrógeno al aumentar la temperatura. La reacción se monitorizó por HPLC (método B: ácido 2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico, $r_t = 16,4$ min). Después de 45 min, el grado de conversión fue superior a 99%. Entonces, la mezcla se enfrió a RT y se separó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recogió en 3 l de EA y se separó por filtración. Se lavó, entonces, el filtrado inicialmente 3 veces con sendos 2,1 l de una solución acuosa de HCl, y, a continuación, con 1 l de una solución acuosa saturada de NaCl. El secado se efectuó sobre Na_2SO_4 y se separó el disolvente bajo presión reducida para obtener 449 g de un sólido de color pardo claro. Teniendo en consideración una impureza (ácido 4-trifluorometil-benzoico; 6,3%) y residuos de disolvente (EA; 4%), se obtuvo un rendimiento de 83%. Se purificó una muestra analítica por cristalización a partir de heptano/acetato de etilo. P.f.: 1322-133°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,36$ (t, $J=7$ Hz, 3 H), 4,31 (q, $J=7$ Hz, 2 H), 6,41 (d, $J=16$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,21 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J=16$ Hz, 1 H), 8,5-9,5 (bs, 1 H) ppm.

Análisis de combustión: $C_{13}H_{11}F_3O_4$ (288,23): calc. C 54,17, H 3,85; hallado C 54,24, H 3,74.

b) (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoil)-5-trifluorometilfenil]-acrilato de etilo



5

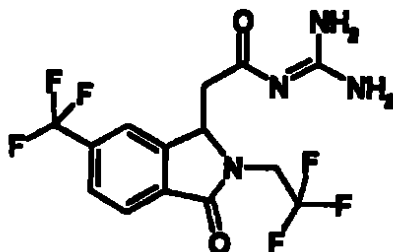
A una temperatura entre 15 y 16°C y durante 24 min, se agregaron 315 g de cloruro de oxalilo (2,48 mol) a una mezcla de 650 g de ácido 2-((E)-2-etoxycarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico (2,25 mol), 33 ml de DMF y 7,8 l de CH_2Cl_2 . Durante la adición, se observó la evolución de gas. La mezcla se agitó a RT durante 1 h y, a continuación, se enfrió a 5°C y se agregaron, entonces, 285 g de Et_3N (2,81 mol) a una temperatura entre 5°C y 10°C durante un período de 27 min. La mezcla se agitó a 5°C durante 10 min adicionales, seguidamente, se agregaron 279 g de 2,2,2-trifluoroetilamina (2,81 mol) a una temperatura entre 9°C y 20°C durante un período de 27 min. La mezcla se agitó a RT durante 10 min, en el curso de los cuales precipitó un espeso precipitado y, para mejorar la agitabilidad de la mezcla, se agregó 1 l adicional de CH_2Cl_2 . La reacción se monitorizó por HPLC (método C: ácido 2-((E)-2-etoxycarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico, $rt = 5,9$ min; (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenil]-acrilato de etilo, $rt = 13,2$ min). Después de agitar a RT durante 50 min adicionales, la reacción se completó. Los constituyentes volátiles de la mezcla de reacción se separaron entonces bajo presión reducida, y el residuo se recogió con 12 l de EA y se lavó 3 veces con sendos 2,5 l de agua y, a continuación, dos veces con sendos 2,5 l de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y, finalmente, con 1,5 l de una solución acuosa saturada de $NaCl$. El secado se realizó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se separó bajo presión reducida para obtener 802 g de (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoil)-5-trifluorometil-fenil]-acrilato de etilo en forma de sólido de color pardo. Esta sustancia bruta se combinó con el producto bruto de otro lote (177 g) y se disolvió a 60-70°C en 3 l de EA y se agregaron 14 l de HEP a esta temperatura en porciones de 1 l. Se calentó, entonces, la mezcla a 80°C y se agitó a esta temperatura

durante 1,5 h. Esta mezcla se agregó, entonces, a 5,6 l de HEP a 70°C y, a continuación, la mezcla se enfrió a RT con agitación, durante un período de 5 h. El producto se separó por filtración, se lavó con 3 l de HEP y se secó al aire para obtener 689 g de (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoi)-5-trifluorometil-fenil]-acrilato de etilo (67%) en forma de sólido de color pardo claro. P.f.: 161,5-162°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,33 (t, J=7 Hz, 3 H), 4,05 (m, 2 H), 4,26 (q, J=7 Hz, 2 H), 6,19 (bs, 1 H), 6,46 (d, J=16 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,90 (d, J=16 Hz, 1 H) ppm.

Análisis de combustión: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_8\text{NO}_3$ (369,27): calc. C 48,79, H 3,55, N 3,79; hallado C 48,93, H 3,51, N 3,92.

c) (R,S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



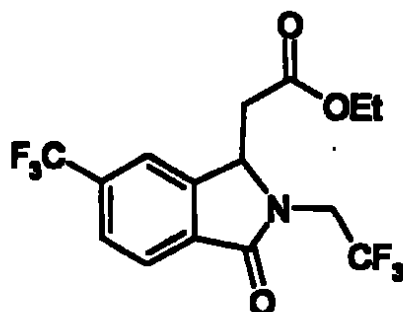
Se suspendieron 386 g de (E)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoi)-5-trifluorometil-fenil]-acrilato de etilo (1,05 mol) en 600 ml de DMF, y se agregó lentamente, en porciones y a una temperatura entre 5°C y 15°C a 4,7 g de KOtBu (42 mmol). La ciclación a la isoindolona se monitorizó por TLC (HEP/EA = 2:1; acrilato de etilo: R_f = 0,32; isoindolona: R_f = 0,41). Después de una hora, la reacción estuvo completa. En el período intermedio, se suspendieron 587 g de KOtBu en 2,2 l de DMF y se agregaron 600 g de cloruro de guanidinio a una temperatura entre 20°C y 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h y, entonces, se separó por filtración el KCl. El filtrado que comprende la guanidina liberada se agregó, seguidamente, a la mezcla de reacción que comprende la isoindolona y se agitó a RT durante 2 h. La conversión a la acilguanidina se monitorizó por HPLC (método b; longitud de onda 230 nm y 254 nm; isoindolona: r_t = 15,1 min; acilguanidina: r_t = 2,9 min). Subsiguientemente, la mezcla de reacción se vertió sobre 14 l de agua helada, se ajustó a pH 8,5-9,0 usando una solución acuosa de HCl y se extrajo 4 veces con sendos 3 l de EA. Entonces, se lavó la mezcla 3 veces con sendos 3 l de una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se separó bajo presión reducida. Se obtuvieron 329 g (82%)

de un sólido de color pardo. El producto se combinó con otros 3 lotes del mismo procedimiento de preparación; cantidad total, 842 g. Estos 842 g (2,2 mol) se digirieron en 2 l de EA y 5 l de Et₂O a 30°C durante 2 h. A continuación, se separó el sólido por filtración, se lavó 2 veces con sendos 2 l de Et₂O y se secó bajo presión reducida. Se obtuvieron 693 g (82% de recuperación) de un sólido de color casi blanco. El compuesto cristalizó a partir de 2-propanol como compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de 2-propanol.

El espectro de RMN fue idéntico al del enantiómero S preparado en el Ejemplo 5b.

Ejemplo 4

(RS)-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-yl)-acetato de etilo, por reacción de un único recipiente a partir de ácido 2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico



A temperatura ambiente, se agregó SOCl₂ (1,98 g, 27,2 mmol) a una suspensión de ácido 2-((E)-2-etoxicarbonilvinil)-4-trifluorometil-benzoico (2,9 g, 10,1 mmol) en tolueno (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se calentó a 105°C (temperatura del baño) en un plazo de 30 min. A aproximadamente 70°C, se inició la evolución de gas. La mezcla se agitó a 105°C durante 3 h, entonces, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con succión a través de una capa de tierra de diatomeas (2,5 x 0,5 cm) y se lavó con tolueno, y el filtrado se concentró por evaporación bajo presión reducida. El cloruro ácido se obtuvo en forma de un aceite de color rojo-pardo (3,34 g). Se disolvieron 2,2,2-trifluoroetilamina (1,2 g, 12,1 mmol) y trietilamina (2,58 g, 25,3 mmol) a 5°C en diclorometano (15 ml), y el cloruro ácido, disuelto en diclorometano (20 ml), se agregó, gota a gota, con enfriamiento con hielo a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo entre 5°C y 10°C. Se retiró, entonces, el baño de hielo y se separaron por destilación el exceso de trifluoroetilamina y una porción del diclorometano bajo vacío suave. Subsiguientemente, la mez-

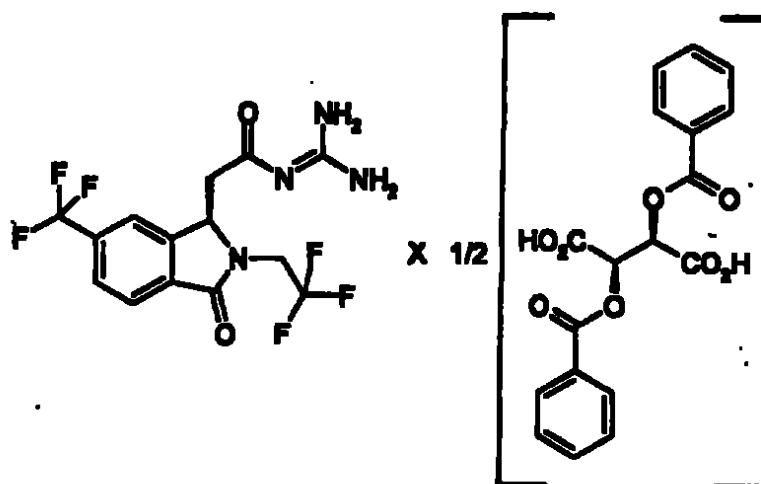
cia se calentó a ebullición bajo reflujo durante 10 h. Después de enfriarla, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se extrajo dos veces con una solución acuosa 2N de HCl (50 ml cada vez), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. Se obtuvo
 5 (RS)-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-3-oxo-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetato de etilo (3,51 g, 94%) en forma de aceite de color pardo oscuro, que se purificó por cristalización a partir de n-heptano. P.f.: 54,5-55,5°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (t, $J=7$ Hz, 3 H), 2,85 (dd, $J_1=6$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 3,01 (dd, $J_1=5$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,12 (q, $J=7$ Hz, 2 H), 4,73 (m, 1 H), 5,17 (t, $J=6$ Hz, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 8,01 (d, $J=8$ Hz, 1 H) ppm.
 10

Análisis de combustión: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_9\text{NO}_3$ (369,27): calc. C 48,79, H 3,55, N 3,79; hallado C 48,54, H 3,49, N 3,79.

Ejemplo 5

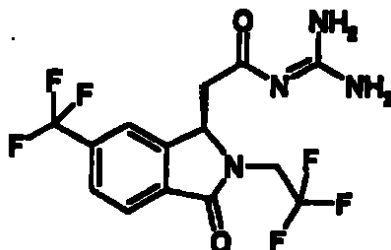
15 a) (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, sal del ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico



Se cargaron inicialmente como sólidos (RS)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina (compuesto de inclusión con acetato de etilo, contenido de 87,06% por RMN, 44 g, 100 mmol) y ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico (11,2 g, 31 mmol), y se agregó, gota a gota, 2-propanol (500 ml) con agitación. Después de 30 min, la mezcla se calentó a 70°C. Se obtuvo, una vez más, una solución casi transparente. Se la dejó enfriar a temperatura ambiente en un plazo de 4 h y, subsiguientemente, se agitó a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla se agitó a 10°C durante 4 h y, entonces, se filtró con succión.
 25 El residuo se lavó dos veces con 2-propanol (100 ml cada vez) y se secó al aire. Se

- obtuvieron 28,05 g de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, sal del ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico (rendimiento de 74% basado en el enantiómero (S)), con una pureza enantiómera de 82% ee por HPLC (Chiracel OD/21, 250 x 4,6 mm, 50:5:2 n-heptano/etanol/metanol, 1 ml/min, 30°C, en forma de cristales incoloros. Se cargaron inicialmente 20 g (14,6 mmol) de estos cristales y se agregó, gota a gota, 2-propanol (400 ml). La mezcla se calentó a 80°C con agitación y, entonces, se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h adicionales y, a continuación, se filtró con succión, y el residuo se lavó dos veces con 2-propanol (50 ml cada vez), y se secó al aire. Se obtuvieron 16,3 g (rendimiento de 100% basado en el enantiómero (S)) de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, sal del ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico, en forma de cristales incoloros, p.f. 192-193°C, pureza enantiómera > 97% ee por HPLC (condiciones como las anteriores).
- 15 Análisis de combustión: $C_{14}H_{12}F_6N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} C_{18}H_{14}O_8$ (561,43): calc. C 49,21, H 3,41, N 9,98; hallado C 49,17, H 3,30, N 9,97.

b) (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina



20

- Se disolvió (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, sal del ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico (113 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de agua (1 ml) y acetato etílico (5 ml), y se agregó una solución de $NaHCO_3$ (50 mg) en agua (7,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, se extrajo tres veces con acetato etílico (5 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se agitaron una vez con una solución de $NaHCO_3$ (50 mg) en agua (20 ml) y, seguidamente, con agua pura (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron por evaporación bajo presión reducida. Se obtuvieron 75 mg (97%) de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina. El producto cristalizó a partir de 2-propanol en forma de
- 25
- 30

compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de 2-propanol, p.f.: 80-82°C. La sustancia puede recrystalizar a partir de acetato etílico y cristaliza con 0,5 equivalentes de acetato etílico, p.f.: 121,5-122°C.

Pureza enantiómera >97% por HPLC (Chiracel OD/21, 250-4,6 mm, 4:1 n-heptano/2-propanol, 1 ml/min, 30°C).

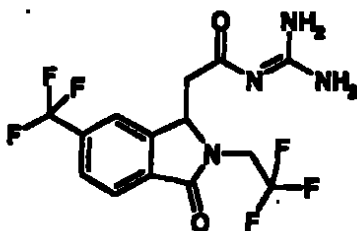
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,54 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 3,09 (dd, $J_1=4$ Hz, $J_2=16$ Hz, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 6,65 (bs, 2 H), 7,75 (bs, 2 H), 7,88 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H) ppm.

Análisis de combustión (compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de 2-propanol):

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (412,32): calc. C 45,15, H 3,91, N 13,59; hallado C 45,23, H 4,27, N 13,10.

Ejemplo 6

(RS)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina por racemización de (R)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina



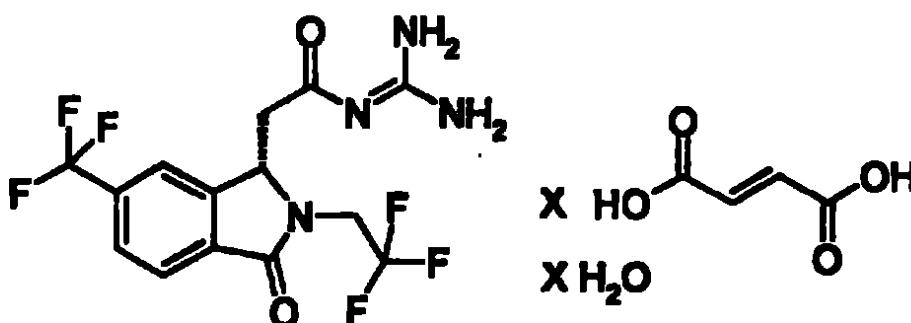
Se disolvió (R)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina (compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de 2-propanol ($M=412,3$), 43 g, 104 mmol; obtenido por la concentración del licor madre que se obtuvo en la concentración de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil]-guanidina, sal del ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico en el Ejemplo 5a, y tratamiento con NaHCO_3 , según se ha descrito en el Ejemplo 5b)), en 2-propanol (1,8 l) y, a temperatura ambiente, se agregó una solución de KOH, al 85%, 660 mg, 10 mmol) en 2-propanol (400 ml), con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y, entonces, se acidificó usando ácido acético glacial (720 mg, 1,5 ml), y se concentró por evaporación bajo presión reducida, a una temperatura máxima del baño de 40°C, y el residuo se fraccionó entre agua (500 ml) y acetato etílico (400 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato etílico (300 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se agitaron con una solución de NaHCO_3 (10 g) en agua (500 ml) y, una vez más, con agua pura. La fase orgánica se

secó sobre Na_2SO_4 y se concentró por evaporación bajo presión reducida, a una temperatura máxima de baño de 40°C . Se obtuvieron 39,8 g de (RS)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, contenido de 87% por RMN, compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de acetato etílico, en forma de cristales de color amarillo pálido, rendimiento: 87%. P.f.: $164-166^\circ\text{C}$ tras calentamiento suave, escape de acetato etílico desde aproximadamente 100°C .

Relación enantiómera 49:51 por HPLC (Chiracel OD/21, 250 x 4,6 mm, 4:1 n-heptano/2-propanol, 1 ml/min, 30°C).

10 Ejemplo 7

Hidrógeno-fumarato de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina hidrato



Se disolvió (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina [compuesto de inclusión con 0,5 equivalentes de 2-propanol, (M=412,3), 110 g, 266 mmol] en dimetoxietano (2 l) y se mezcló con una solución de ácido fumárico (0,5M en 9:1 dimetoxietano/agua, 512 ml), y la solución transparente formada se concentró por evaporación bajo presión reducida. El residuo se recogió con diclorometano (2 l) y la mezcla se concentró nuevamente por evaporación bajo presión reducida. El residuo se suspendió en agua (1,5 l), se filtró con succión a temperatura ambiente, y se secó al aire a temperatura ambiente durante la noche. Se obtuvieron 125,9 g (95%) de hidrógeno-fumarato de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina hidrato, en forma de cristales incoloros, p.f. 210°C .

25

Determinación de la inhibición de NHE

La concentración inhibitoria CI_{50} para la inhibición de NHE-1 se determinó del modo siguiente:

La CI_{50} de inhibición de NHE-1 se determinó en un ensayo de FLIPR, midiendo la recuperación en pH_i en líneas de células transfectadas, que expresan NHE-1 humano.

El ensayo se llevó a cabo en un FLIPR (siglas en inglés de lector de placa de imágenes fluorescentes) con placas de microtitulación de 96 pocillos de paredes negras y base transparente. Las líneas celulares transfectadas que expresan los diferentes subtipos de NHE (la línea celular parental LAP-1 no exhibe actividad NHE endógena como consecuencia de mutagénesis y subsiguiente selección), se sembraron el día anterior, con una densidad de ~25.000 células/pocillo. El medio de crecimiento para las células transfectadas (Iscove + suero de ternero fetal al 10%) contuvo, adicionalmente, G418 como antibiótico de selección para garantizar la presencia de las secuencias transfectadas.

El ensayo real se inició con la separación del medio de crecimiento y la adición de 100 μ l de tampón de carga por pocillo (BCECF-AM 5 μ M [éster acetoximetílico de 2',7'-bis(carboxietil)-5- (y -6-) carboxifluoresceína] en NH_4Cl 20 mM, cloruro de colina 115 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). Seguidamente, las células se incubaron a 37°C durante 20 minutos. Esta incubación dio lugar a la carga de las células con la tinción fluorescente, cuya intensidad de fluorescencia depende del pH_i , y con NH_4Cl , que toma las células ligeramente alcalinas.

El precursor no fluorescente de la tinción BCECF-AM es, al igual que el éster, permeable a las membranas. En el interior de las células, las esterasas liberaron la tinción BCECF real, que es impermeable a las membranas.

Después de esta incubación durante 20 minutos, se separó el tampón de carga que contuvo NH_4Cl y BCECF-AM libre lavando tres veces en un lavador de células (Tecan Columbus), con 400 μ l en cada caso de tampón de lavado (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, $MgCl_2$ 1,25 mM, $CaCl_2$ 1,25 mM, K_2HPO_4 0,97 mM, KH_2PO_4 0,23 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). El volumen residual que permaneció en los pocillos fue de 90 μ l (50-125 μ l posible). Esta etapa de lavado retiró el BCECF-AM libre y condujo, como consecuencia de la separación de los iones de NH_4^+ externos, a una acidificación intracelular (~ pH_i 6,3-6,4).

Dado que el equilibrio de NH_4^+ intracelular con NH_3 y H^+ resultó alterado por la separación del NH_4^+ extracelular, así como por el subsiguiente pasaje instantáneo del NH_3 a través de las membranas celulares, el proceso de lavado dio lugar a que H^+ se mantuviera en el interior de las células, lo que fue la causa de la acidificación intracelu-

lar. Eventualmente, ésta puede conducir a la lisis celular si persiste el tiempo suficiente. En este punto, fue importante que el tampón de lavado estuviera exento de sodio (< 1 mM), dado que los iones sodio extracelulares conducirían a la recuperación instantánea en el pH_i como consecuencia de la actividad de las isoformas de NHE clonadas.

5 Resultó igualmente importante que todos los tampones utilizados (tampón de carga, tampón de lavado, tampón de recuperación) no contuvieran iones HCO_3^- , puesto que la presencia de bicarbonato daría lugar a la activación de los sistemas reguladores del pH_i dependientes del bicarbonato, que interferirían, y que se encuentran presentes en la línea celular LAP-1 parental.

10 A continuación, las placas de microtitulación con las células acidificadas (hasta 20 minutos después de la acidificación) se transfirieron al FLIPR. En el FLIPR, la tinción fluorescente intracelular se excitó por la luz con una longitud de onda de 488 nm, generada por un láser de argón, y se seleccionaron los parámetros medidos (potencia del láser, tiempo de iluminación y apertura de la cámara CCD incorporada en el
15 FLIPR), de forma que la señal media de fluorescencia por pocillo estuviera entre 30.000 y 35.000 unidades de fluorescencia relativa.

La verdadera medición en el FLIPR se inició tomando la cámara CCD una imagen cada dos segundos, bajo control de software. Después de 10 segundos, se inició la recuperación del pH intracelular mediante la adición de 90 μl de tampón de recuperación (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, MgCl_2 1,25 mM, CaCl_2 1,25 mM, K_2HPO_4 0,97
20 mM, KH_2PO_4 0,23 mM, HEPES 10 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con NaOH]) por medio de la pipeta de 96 pocillos incorporada en el FLIPR.

Los controles positivos (actividad de NHE de 100%) usados fueron pocillos a los que se había agregado tampón de recuperación puro, en tanto que los controles
25 negativos (actividad de NHE de 0%) recibieron tampón de lavado. Se agregó tampón de recuperación con el doble de concentración de la sustancia de ensayo a todos los demás pocillos. La medición en el FLIPR finalizó después de 60 mediciones (dos minutos).

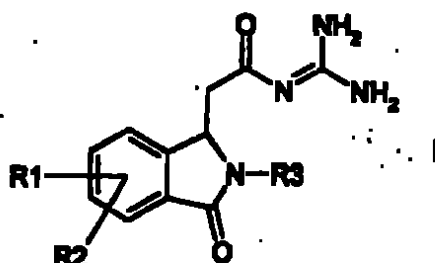
Los datos brutos se exportaron al programa ActivityBase. Este programa calculó en primer lugar las actividades de NHE para cada concentración de sustancia anali-
30 zada y, a partir de éstas, los valores de CI_{50} para las sustancias. Puesto que la evolución de la recuperación del pH_i no fue lineal a lo largo de todo el experimento, sino que disminuyó más bien hacia el final, debido a la reducción de la actividad de NHE con valores superiores de pH_i , fue importante seleccionar, para la evaluación de la medi-

ción, la parte en la que el incremento de fluorescencia de los controles positivos fue lineal.

Sustancia	CI ₅₀ de inhibición de NHE-1 [nM]
(S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-di-hidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina	0,3

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I



- 5 en la que
R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

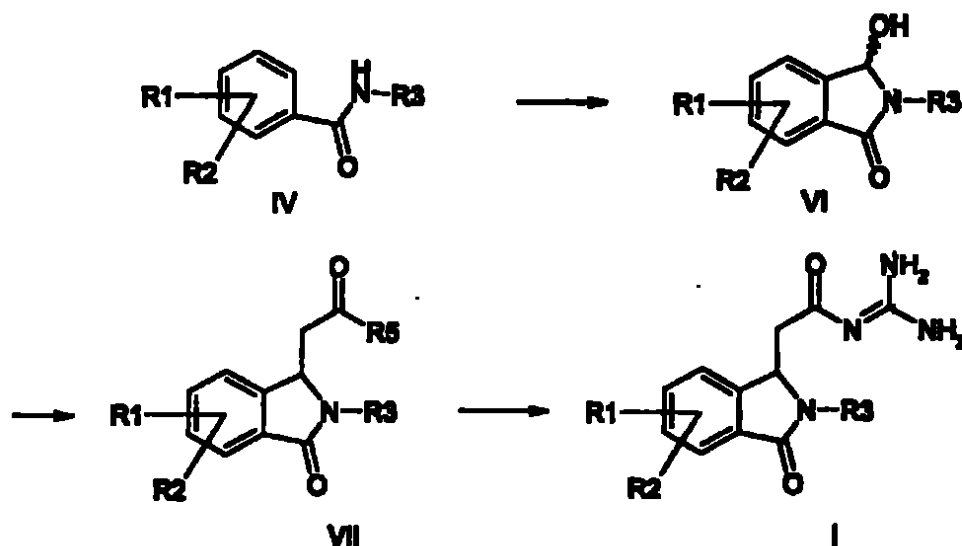
- 10 R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales,

- 15 que comprende



- a) formar la amida de la fórmula IV y, a continuación, ciclar al compuesto de la fórmula VI,

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI con un alcóxicarbonilmetilentrifenilfosforano, con un 1-alcoxi-1-trimetilsiloxietileno o con un fosfonoacetato de trialquilo, para dar el compuesto de la fórmula VII, y

c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII con guanidina para dar el compuesto de la fórmula I,

en donde, en los compuestos de las fórmulas IV, VI y VII,

R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y

R5 es alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y sus sales.

10

2. El procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

15

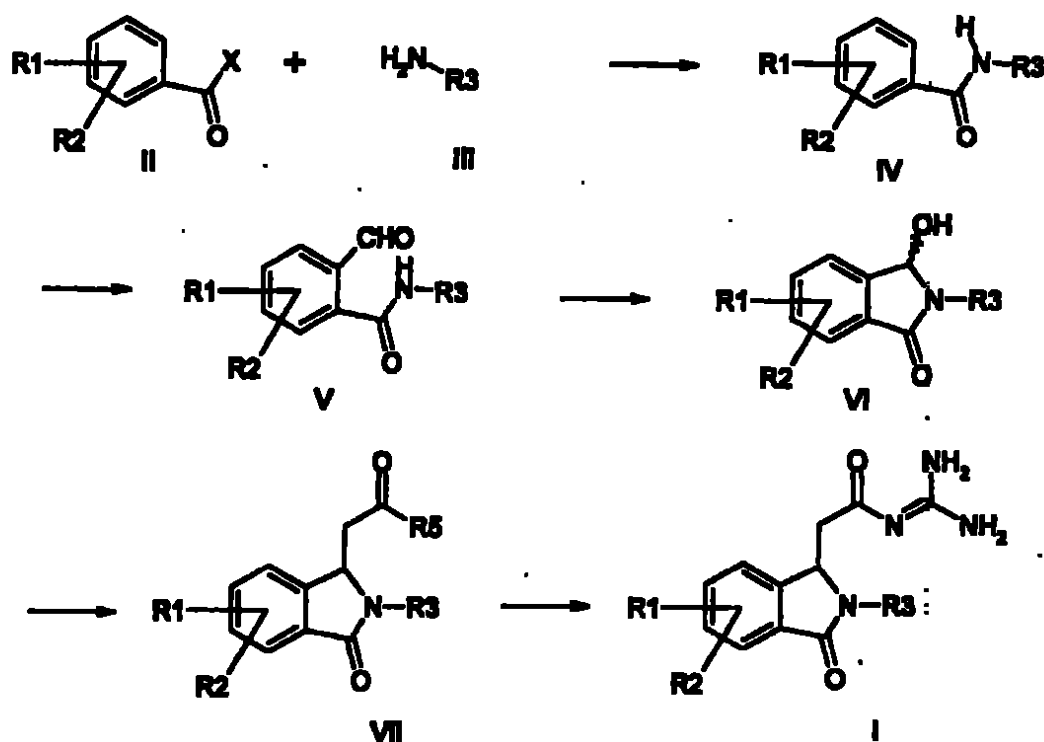
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

20

y sus sales;
en donde



- a) el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con la amina de la fórmula III para dar la amida de la fórmula IV,
- b) la amida de la fórmula IV se formula en posición orto en la función amida para dar la formil-amida de la fórmula V,
- 5 c) la formil-amida de la fórmula V se cicla en el compuesto de la fórmula VI,
- d) el compuesto de la fórmula VI se hace reaccionar con un alcoxycarbonilmetilentrifenilfosforano, con un 1-alcóxi-1-trimetilsiloxietileno o con un fosfonoacetato de trialquilo, para dar el compuesto de la fórmula VII, y
- 10 e) el compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con guanidina para dar el compuesto de la fórmula I,
- en donde, en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII,
- R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I,
- R5 es alcóxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono, y
- 15 X es Cl, Br, OH o alcóxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- y sus sales.

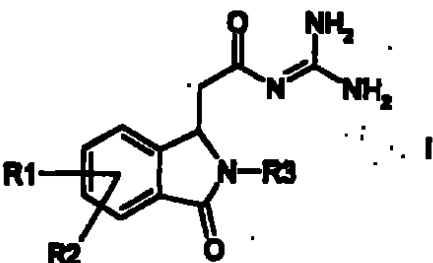
3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2, en el que las etapas del procedimiento se llevan a cabo, cada una de forma independiente, de manera continua o discontinua.

20

4. El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el compuesto de la fórmula I se define como N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

5. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I



en la que
R1 y R2

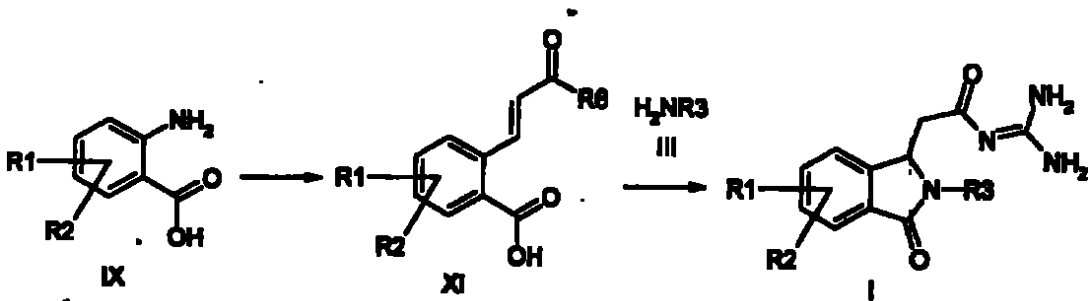
10 son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

15 R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;
que comprende



20 a) hacer reaccionar la amina de la fórmula IX, a través de una sal de diazonio, con un acrilato de alquilo para dar el derivado del ácido cinámico de la fórmula XI,
b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XI con la amina de la fórmula III y con guanidina para dar la acilguanidina de la fórmula I,
en donde, en los compuestos de las fórmulas III, IX y XI,

R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y

R6 es alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y sus sales.

- 5 6. El procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 5, en el que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

10

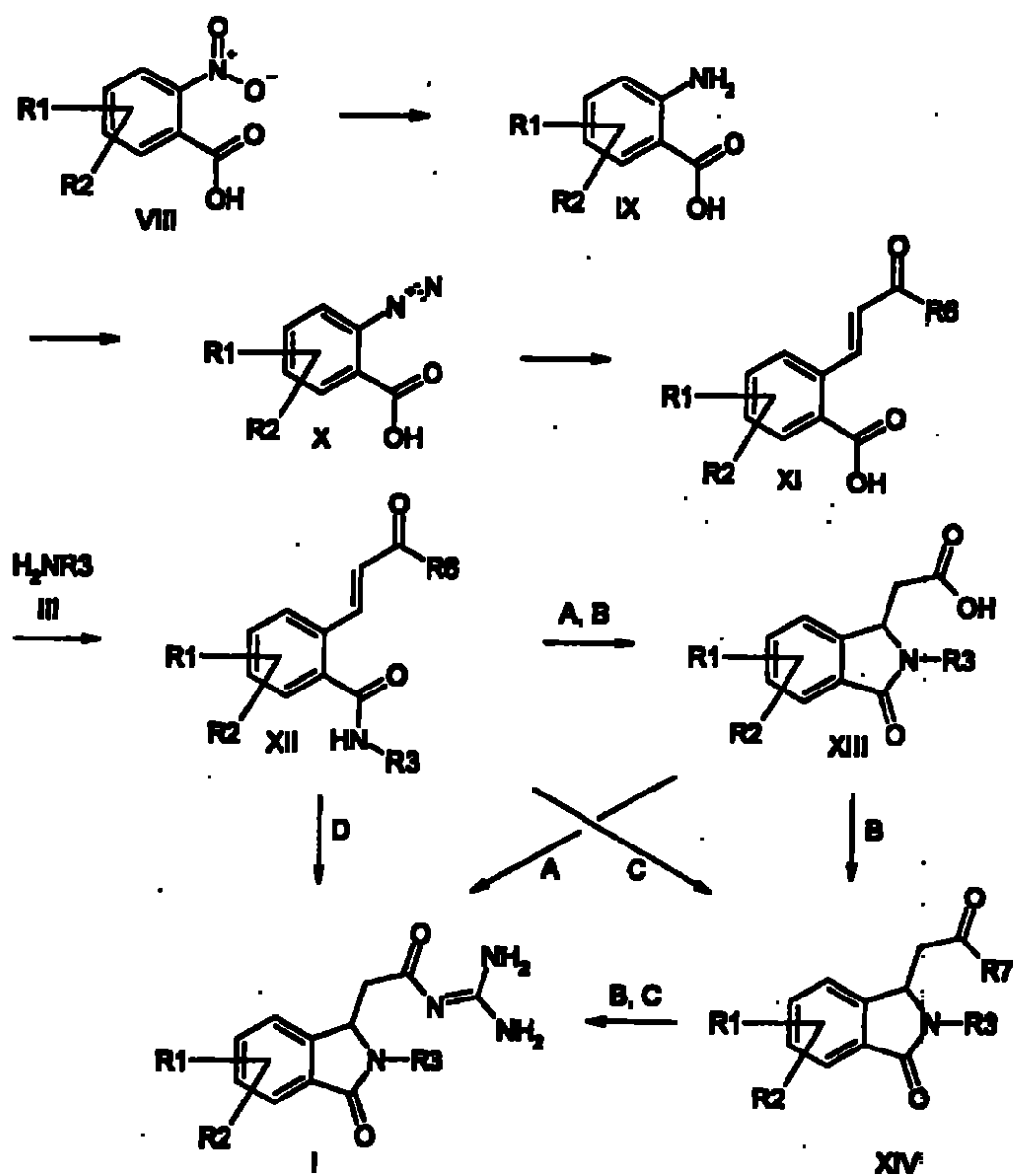
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

15 y sus sales;

en donde



- a) se convierten los compuestos nitrogenados de la fórmula VIII en la amina de la fórmula IX,
- 5 b) se convierte la amina de la fórmula IX en la sal de diazonio de la fórmula X,
- c) se hace reaccionar la sal de diazonio de la fórmula X con un acrilato de alquilo para dar el derivado de ácido cinámico de la fórmula XI,
- d) se convierte el compuesto de la fórmula XI en la amida de la fórmula XII, y
- e) se convierte el compuesto de la fórmula XII en la acilguanidina de la fórmula I, ya sea convirtiendo el compuesto de la fórmula XII, en presencia de una base, en el derivado de isoindolona de la fórmula XIII y, subsiguientemente, por reacción con guanidina, con activación, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa A), o,
- 10

tras la formación del derivado de isoindolona de la fórmula XIII, en presencia de una base, desde el compuesto de la fórmula XII, por conversión del compuesto de la fórmula XIII en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con guanidina, para dar la acilguanidina de la fórmula I (alternativa B), o

5 por conversión del compuesto de la fórmula XII en presencia de una base fuerte en el éster de la fórmula XIV y, subsiguientemente, haciéndolo reaccionar con guanidina, en la acilguanidina de la fórmula I (alternativa C), o

haciendo reaccionar directamente el compuesto de la fórmula XII con guanidina, en presencia de una base, con una guanilación y ciclación simultáneas, para dar la isoindolona de la fórmula I (alternativa D),

10 en donde, en los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X, XI, XII, XIII y XIV,

R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en la fórmula I, y

R6 y R7 son, cada uno de forma independiente, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

15 y sus sales.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que en la etapa e) del procedimiento se utiliza la alternativa D.

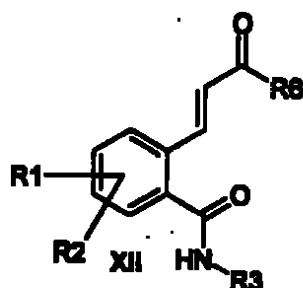
20 8. El procedimiento según las reivindicaciones 6 y/o 7, en el que las etapas d) y e) del procedimiento se llevan a cabo como procedimientos de un único recipiente.

9. El procedimiento según las reivindicaciones 5 y/o 6, en el que las etapas del procedimiento se llevan a cabo, cada una de forma independiente, de manera continua o discontinua.

25 10. El procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el compuesto de la fórmula I se define como N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de la fórmula XII

57



en el que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

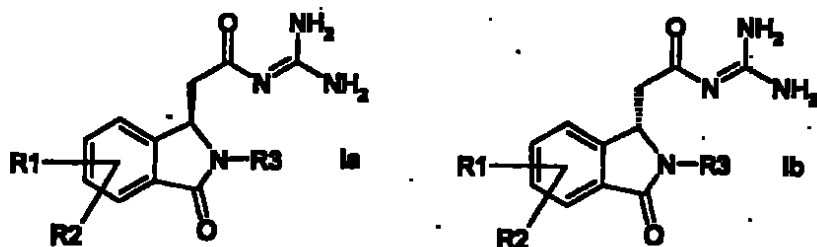
R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

R6 es alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

y sus sales.

12. Un compuesto de la fórmula XII según la reivindicación 11, para utilizar como intermedio sintético.

13. Un procedimiento para aislar compuestos de las fórmulas Ia y Ib



en que

R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

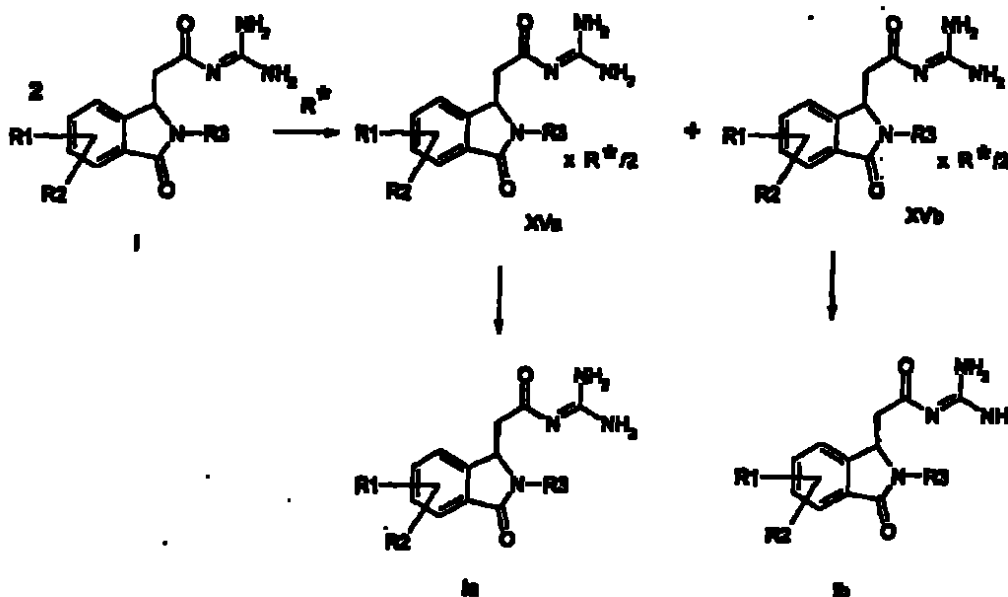
R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

y sus sales;

que comprende



5

a) convertir el compuesto de la fórmula I en sales de un ácido D- o L-tartárico 2,3-O-acilado y obtener las dos sales de las fórmulas XVa y XVb de forma separada por cristalización, y

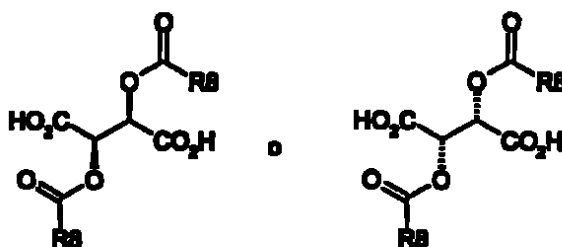
b) liberar las bases libres de las fórmulas Ia y Ib de las dos sales de las fórmulas XVa y XVb, respectivamente,

10

en donde, en los compuestos de las fórmulas I, XVa y XVb,

R1 a R3 son, cada uno, como se han definido en las fórmulas Ia y Ib,

R* es

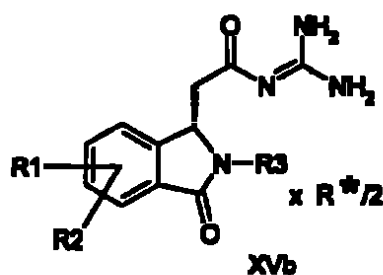
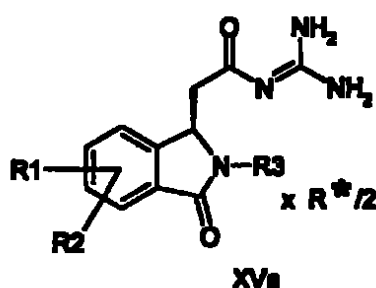


15 R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el enantiómero no deseado de la fórmula Ia o Ib se vuelve a racemizar.

15. El procedimiento según las reivindicaciones 13 y/o 14, en el que los compuestos de las fórmulas Ia y Ib son (R)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina y (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina.

16. Un compuesto de las fórmulas XVa y/o XVb



10

en las que
R1 y R2

son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, F, Cl, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

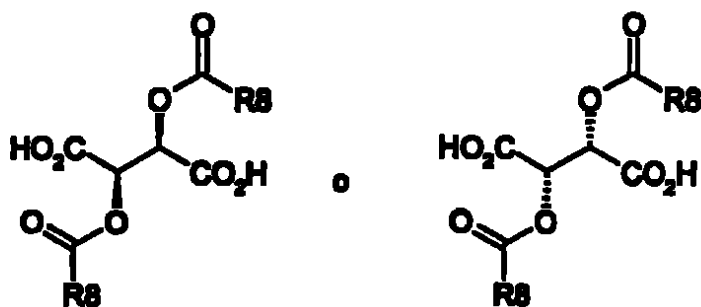
15

R3 es Alk-R4 o trifluorometilo;

Alk es alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

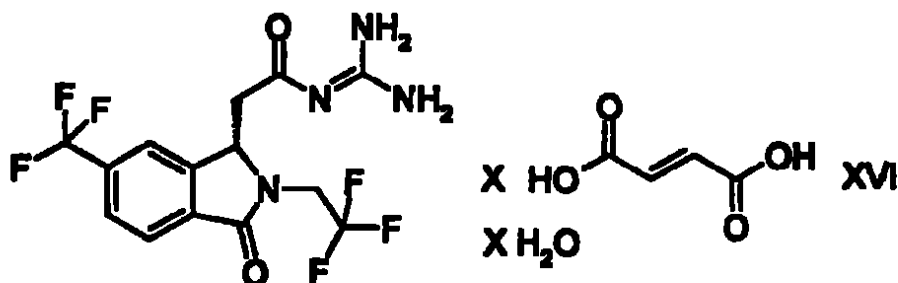
R4 es hidrógeno, trifluorometilo o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono;

20 R* es



R8 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono o fenilo, que está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes del grupo de F, Cl, Br, I, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

- 5 17. Hidrógeno-fumarato de (S)-N-{2-[3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-acetil}-guanidina hidrato de la fórmula XVI



- 10 18. Un compuesto de la fórmula XVa o XVb según la reivindicación 16, o de la fórmula XVI según la reivindicación 17, para utilizar como fármaco.

- 15 19. El uso de un compuesto de las fórmulas XVa y/o XVb según la reivindicación 16, o de la fórmula XVI según la reivindicación 17, solo o en combinación con otros fármacos o ingredientes activos, para preparar un fármaco para el tratamiento o la profilaxis de lesiones agudas o crónicas, trastornos o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por episodios de isquemia o reperfusión, para el tratamiento o la profilaxis de arritmias, de la fibrilación ventricular cardíaca amenazante para la vida, del infarto de miocardio, de la angina de pecho, para el tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central, o del ictus, o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o la profilaxis de estados de choque, de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria de cáncer, de metástasis, de hipertrofia prostática y de hiperplasia prostática, de aterosclerosis o de trastornos del metabolismo de los lípidos, de la hipertensión arterial, de la hipertensión esencial, de trastornos del sistema nervioso central, de trastornos resultantes de una sobre-excitabilidad del SNC, epilepsia o convulsiones de inducción central, de trastornos del sistema nervioso central, en especial, de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), o lesiones tardías de la diabetes, de trombosis, de trastornos resultantes de la disfunción endotelial, de la claudicación intermitente, para el trata-
- 20
- 25
- 30

miento o la profilaxis de trastornos fibróticos de órganos internos, trastornos fibróticos del hígado, trastornos fibróticos del riñón, trastornos fibróticos de vasos sanguíneos y trastornos fibróticos del corazón, para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca o de la insuficiencia cardíaca congestiva, de trastornos inflamatorios agudos o crónicos, de trastornos causados por protozoos, de la malaria o de la coccidiosis en aves de corral, y para usar en intervenciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para conservar y almacenar trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para usar en operaciones de bypass, para usar en la resucitación tras un paro cardíaco, para prevenir los cambios tisulares relacionados con la edad, para preparar un fármaco dirigido contra el envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y reducción de los efectos cardiotóxicos en la tirotoxicosis, o para preparar una ayuda diagnóstica.

20. Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula XVa o XVb, según la reivindicación 16, junto con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

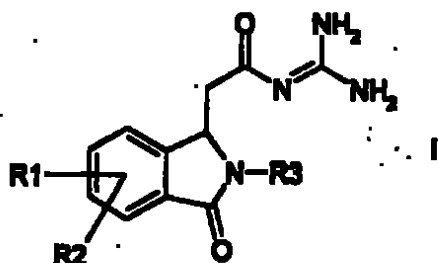
21. Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula XVa o XVb, según la reivindicación 16, junto con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros ingredientes activos farmacológicos o medicamentos.

22. Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula XVI, según la reivindicación 17, junto con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

23. Una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula XVI, según la reivindicación 17, junto con excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros ingredientes activos farmacológicos o medicamentos.

Resumen**MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE (3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-IL)-ACETILGUANIDINA****5**

La invención se refiere a métodos para producir derivados de (3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-acetilguanidina de la fórmula (I)



10 utilizando derivados de 3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona o derivados del éster acrílico de 3-(2-carbamoylfenilo) como fases intermedias, a un método de resolución de racematos y a productos intermedios del método según la invención.

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 / 0 1 3 1 5 3

Internationales Aktenzeichen

19 NOV 2004
Internationales Anmeldedatum

(19.11.2004)

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) DEAV2003/0084

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur Herstellung von (3-Oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acetylguanidin-Derivaten

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
65928 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungnr. 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.)

SCHUBERT, Gerrit
Feldbergstraße 2a
65779 Kelkheim
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:

(069) 305-13891

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungnr. 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*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

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

RIEKE-ZAPP, Joerg
 Arndtstr. 50
 60325 Frankfurt
 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsländer



Alle Bestimmungsländer 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.)

KEIL, Johannes
 Johannesallee 12
 65929 Frankfurt

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsländer



Alle Bestimmungsländer 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.)

KLEEMANN, Heinz-Werner
 Mainstraße 29
 65474 Bischofsheim
 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsländer



Alle Bestimmungsländer 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.)

HANNA, Reda
 1043 Treeline Drive
 Allentown, Pennsylvania, 18103
 VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

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):

US

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsländer



Alle Bestimmungsländer mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<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.) HUANG, Bao-Guo 10 Shields Lane, Bridgewater, New Jersey, 08807 VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA	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): CN	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (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.) WU, Xiao-Dong 58 Bond St. Bridgewater, NJ 08807 VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA	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): US	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (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.) GOURAUD, Yves 87 Avenue des pervenches 93370 MONTFERMEIL FRANKREICH	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): FR	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (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 Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. VBESTIMMUNGEN

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. VIPRIORITÄTSANSPRUCH

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:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 2. December 2003 (02.12.2003)	10356717.8	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. VIIINTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchebehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchebehörden für die Ausführung der internationalen Recherchезuständig 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 Recherchebehördebeantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIIIERKLÄRUNGEN

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

		Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	:

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

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 5
 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 55
 Ansprüche: : 13
 Zusammenfassung: : 1
 Zeichnungen: :
 Teilanzahl: : 74
 Sequenzprotokoll :
 Diesbezügliche Tabellen :
 (für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer-lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))
 Gesamtanzahl: : 74

(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle:☐ diesbezügliche Tabellen:

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): :
 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: 7-6-6-7 :
 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :
 10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :
 11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):

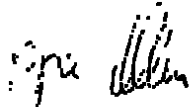
Anzahl

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Wein

Dr. Kujath

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

19 NOV 2004

(19.11.04)

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:☐ nicht eingegangen:

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/
(falls zwei oder mehr zuständig sind):6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

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

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

500

PATENT COOPERATION TREATY

115

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 22)

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 80195929 Frankfurt
Germany

SRD

Date of mailing (day/month/year)

12 December 2005 (12.12.2005)

Eing.: 21 Dez 2005

Applicant's or agent's file reference

DEAV2003/0084

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/013153

International filing date (day/month/year)

19 November 2004 (19.11.2004)

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
95929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 / 305-13891

Facsimile 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
95929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 / 305-13891

Facsimile 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 8688

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 28 January 2005 (28.01.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 19 November 2004 (19.11.2004) Priority date (day/month/year) 02 December 2003 (02.12.2003)
Applicant's or agent's file reference DEAV2003/0084	
International application No. PCT/EP04/013153 ✕ Ⓢ	
International publication date (day/month/year)	
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 the priority document, Rule 17.1(c) 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
02 December 2003 (02.12.2003)	103 56 717.8	DE	18 January 2005 (18.01.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer König Elisabeth Facsimile No. +41 22 338 89 70 Telephone No. +41 22 338 8748
--	--

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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 al 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:


Mayo 30 de 2006

118

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 51702
	Solicitud internacional	EP2004/013153
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8798

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. 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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpa11