



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 287 788**

(51) Int. Cl.:

C07C 381/00 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04797535 .4**

(86) Fecha de presentación : **03.11.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1685096**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

(54) Título: **Pentafluorosulfanil-benzoilguanidinas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o agente de diagnóstico, así como medicamento que las contiene.**

(30) Prioridad: **13.11.2003 DE 103 53 202**

(73) Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

(72) Inventor/es: **Kleemann, Heinz-Werner**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

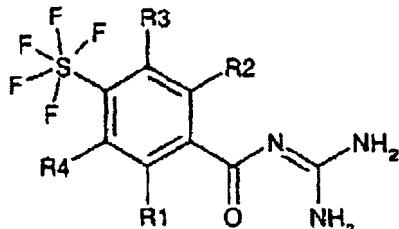
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Pentafluorosulfanil-benzoilguanidinas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o agente de diagnóstico, así como medicamento que las contiene.

5

Pentafluorosulfanilbenzoilguanidinas de la fórmula I



10

15

20

25

en que R1 a R4 tienen los significados indicados en las reivindicaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiportador celular de sodio-protónes (intercambiador Na^+/H^+ , NHE). Debido a las propiedades inhibidoras del NHE, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del o NHE activado, y de enfermedades provocadas en segundo plano por la lesión relacionada con el NHE.

30

En comparación con compuestos conocidos, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por una actividad extremadamente elevada en la inhibición del intercambio de Na^+/H^+ y por propiedades ADMET mejoradas. La estructura xenobiótica (en particular la introducción de los sustituyentes SF₅ más bien “no naturales/hechos por el hombre”) influye ventajosamente en la distribución del tejido. Esto conduce, entre otros, a exposiciones incrementadas *in vivo*. Esto no implica ninguna influencia significativa sobre las características de absorción y se conserva la elevada biodisponibilidad de las acilguanidinas.

35

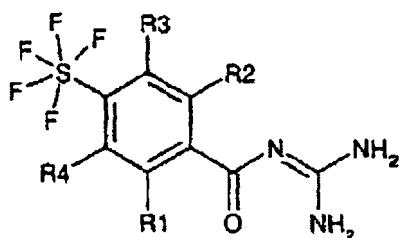
En contraposición con algunas acilguanidinas descritas en la bibliografía (por ejemplo en el documento EP 0 486 627), los compuestos de la fórmula I descritos en esta memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables no muestran propiedades salidiuréticas no deseadas y desventajosas.

La invención se refiere a pentafluorosulfanilbenzoilguanidinas de la fórmula I

40

45

50



en la que significan

55

R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

R5 y R6,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

60

m cero, 1 ó 2

n, o, p, q, r y s,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

65

R2 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₇R₈, -O_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃ o -(SO_w)_x-(CH₂)_y-(CF₂)_z-CF₃;

ES 2 287 788 T3

R7 y R8,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

5 w cero, 1 ó 2

t, u, v, x, y y z,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

10 R3 Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR9R10, -O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

15 R9 y R10,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

20 a, b y c,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

d cero, 1 ó 2;

e cero ó 1:

25 f cero, 1, 2, 3 ó 4;

g cero ó 1;

30 O

R3 -(CH₂)_h-fenilo o -O-fenilo,

en que los radicales fenilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

35 j cero ó 1;

40 k cero, 1, 2 ó 3;

h cero, 1, 2, 3 ó 4;

O

45 R3 -(CH₂)_{aa}-heteroarilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

50 bb cero ó 1;

cc cero, 1, 2 ó 3;

aa cero, 1, 2, 3 ó 4;

55 R4 hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR11R12, -O_{dd}-(CH₂)_{ee}-(CF₂)_{ff}-CF₃, -(SO_{gg})_{hh}-(CH₂)_{jj}-(CF₂)_{kk}-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

60 R11 y R12,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

dd, ee y ff,

65 independientemente uno de otro, cero ó 1;

gg cero, 1 ó 2;

ES 2 287 788 T3

hh cero ó 1;

jj cero, 1, 2, 3 ó 4;

5 kk cero ó 1;

o

R4 -(CH₂)_{ll}-fenilo o -O-fenilo,

10 en que los radicales fenilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{mm}-(CH₂)_{nn}-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

15 mm cero ó 1;

nn cero, 1, 2 ó 3;

ll cero, 1, 2, 3 ó 4;

20 o

R4 -(CH₂)_{oo}-heteroarilo,

25 que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{pp}-(CH₂)_{rr}-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

pp cero ó 1;

rr cero, 1, 2 ó 3;

oo cero, 1, 2, 3 ó 4;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

40 R5 y R6,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

m cero, 1 ó 2

45 n, o, p, q, r y s,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

R2 hidrógeno o F;

50 R3 Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR₉R₁₀, -O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

55 R9 y R10,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

a, b y c,

60 independientemente uno de otro, cero ó 1;

d cero, 1 ó 2;

e cero ó 1;

65 f cero, 1, 2, 3 ó 4;

ES 2 287 788 T3

g cero ó 1;

o

5 R3 -(CH₂)_h-fenilo o -O-fenilo,

en que los radicales fenilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

10

j cero ó 1;

k cero, 1, 2 ó 3;

15

h cero, 1, 2, 3 ó 4;

o

R3 -(CH₂)_{aa}-heteroarilo,

20

que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

bb cero ó 1;

25

cc cero, 1, 2 ó 3;

aa cero, 1, 2, 3 ó 4;

30

R4 hidrógeno o F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

35

R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR5R6, -O-CH₂-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃;

R5 y R6,

40

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

m cero, 1 ó 2

q y r,

45

independientemente uno de otro, cero ó 1;

R2 hidrógeno o F;

50

R3 Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR9R10, -O-CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

R9 y R10,

55

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

d cero, 1 ó 2;

e cero ó 1:

60

R3 fenilo,

65

que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

ES 2 287 788 T3

j cero ó 1;

k cero, 1, 2 ó 3;

5 o

R3 heteroarilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

bb cero ó 1;

cc cero, 1, 2 ó 3;

15 R4 hidrógeno o F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, metoxi, etoxi, F, Cl, NR₅R₆, $-O-CH_2-CF_3$ o $-(SO_m)_q-(CH_2)_r-CF_3$;

25 R5 y R6,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o $-CH_2-CF_3$;

m cero, 1 ó 2

30 q y r,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

R2 hidrógeno o F;

35 R3 Cl, -CN, $-SO_2CH_3$, metoxi, etoxi, NR₉R₁₀, $-O-CH_2-CF_3$, $-(SO_d)_e-CF_3$, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

40 R9 y R10,

independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo o $-CH_2-CF_3$;

d cero, 1 ó 2;

45 e cero ó 1:

o

50 R3 fenilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, $-O_j-(CH_2)_k-CF_3$, metoxi, etoxi, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

55 j y k,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

o

60 R3 heteroarilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$, metoxi, etoxi, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

65 bb y cc,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

R4 hidrógeno o F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En una forma de realización se da preferencia a este respecto los compuestos de la fórmula I, en que R1 se describe por hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR5R6, en que R5 y R6 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃ o -O-CH₂-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_rCF₃, en que m es cero, 1 ó 2 y q y r son, independientemente uno de otro, cero ó 1; se da particular preferencia a compuestos en que R1 se describe por hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, metoxi, etoxi, F, Cl, NR5R6, en que R5 y R6 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃, -O-CH₂-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_rCF₃, en que m es cero, 1 ó 2 y q y r son, independientemente uno de otro, cero ó 1; se da muy particular preferencia a los compuestos en que R1 se describe por hidrógeno, metilo, etilo, CF₃-CH₂-O-, F, Cl o CF₃. En una forma de realización adicional, se da preferencia a compuestos en que R1 se describe por hidrógeno, metilo o etilo, en particular metilo o etilo.

10 15 En una forma de realización adicional, se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en que R2 se describe por hidrógeno o F; se da particular preferencia a compuestos en que R2 se describe por hidrógeno.

En una forma de realización adicional se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en que R3 se describe por 20 Cl, -CN, -SO₂CH₃, metoxi, etoxi, NR9R10, en que R9 y R10 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo o -CH₂-CF₃ o -O-CH₂-CF₃ o -(SO_d)_e-CF₃, en que d es cero, 1 ó 2 y e es cero ó 1, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor, fenilo que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, en que j es cero ó 1 y k es cero, 1, 2 ó 3, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃, o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido 25 con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, en que bb es cero ó 1 y cc es cero, 1, 2 ó 3, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃; se da particular preferencia a compuestos, en que R3 se describe por Cl, -CN, -SO₂CH₃, metoxi, etoxi, NR9R10, en que R9 y R10 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo o -CH₂-CF₃ o -O-CH₂-CF₃ o -(SO_d)_e-CF₃, en que d es 30 cero, 1 ó 2 y e es cero ó 1, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor, fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1-2 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, en que j y k son, independientemente uno de otro, cero ó 1, metoxi, etoxi, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃; o heteroarilo que no está sustituido o está sustituido con 1-2 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, en que bb y cc son, independientemente uno de otro, cero ó 1, metoxi, etoxi, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃; se da muy particular preferencia a compuestos en que R3 se describe por Cl, -CN o -SO₂CH₃.

En una forma de realización adicional, se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en que R4 se describe por hidrógeno y F, con particular preferencia por compuestos en que R4 se describe por hidrógeno.

40 45 En una forma de realización adicional, se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en que p, t, a y dd son, independientemente uno de otro, 1.

Si los sustituyentes R1 a R4 contienen uno o más centros de asimetría, éstos pueden tener, independientemente uno de otro, tanto la configuración S como R. Los compuestos pueden estar en forma de isómeros ópticos, de diastereoisómeros, de racematos o de sus mezclas.

La presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

50 Radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica si éstos llevan sustituyentes o aparecen en forma de 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. Radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquier posiciones. Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquier posiciones.

55 60 Radicales fenilo pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos una o más veces, por ejemplo una vez, dos veces o tres veces, por radicales idénticos o diferentes. Si un radical fenilo está sustituido, éste tiene preferiblemente uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Esto se aplica igualmente a radicales fenilo sustituidos en grupos tales como, por ejemplo, fenilalquilo o feniloxi. El sustituyente en radicales fenilo monosustituidos puede estar en posición 2, posición 3 o posición 4. Fenilo disustituido puede estar sustituido en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. Los sustituyentes en radicales fenilo trisustituidos pueden estar en la posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,4,5, posición 2,4,6, posición 2,3,6 o posición 3,4,5.

65 Radicales heteroarilo son compuestos de anillo aromáticos, en los que uno o más átomos del anillo son átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno,

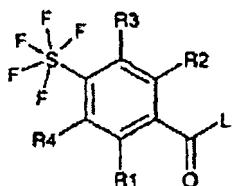
ES 2 287 788 T3

1 ó 2 átomos de azufre o una combinación de diversos heteroátomos. Los radicales heteroarilo pueden estar fijados por todas las posiciones, por ejemplo por la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. Radicales heteroarilo pueden estar no sustituidos o pueden estar sustituidos una o más veces, por ejemplo una vez, dos veces o tres veces, por radicales idénticos o diferentes. Esto se aplica de igual modo a radicales heteroarilo tales como, por ejemplo, en el radical heteroarilalquilo. Ejemplos de heteroarilo son furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y cinolinilo.

10 Radicales heteroarilo son, en particular, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó -5-ilo, 1- ó 5-tetrazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o -5-ilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-ilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo. Están abarcados también los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

20 Radicales heteroaromáticos particularmente preferidos son 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-pirazinilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo y 3- ó 4-piridazinilo.

25 La invención se refiere, además, a un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I, que comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II



35 en que R1 a R4 poseen el significado establecido, y L representa un grupo lábil que puede sufrir sustitución nucleofila, con guanidina.

40 Los derivados de ácido activados de la fórmula II, en que L es un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo fenoxi, un grupo feniltio, metilito, 2-piridiltio, un heterociclo nitrogenado, preferiblemente 1-imidazolilo, se obtienen ventajosamente de una manera conocida por los expertos en la técnica a partir de los cloruros de carbonilo en los que se basan (fórmula II; L = Cl) que, a su vez, pueden prepararse por sí mismos de una manera conocida a partir de los ácidos carboxílicos en los que se basan (fórmula II, L = OH), por ejemplo utilizando cloruro de tionilo.

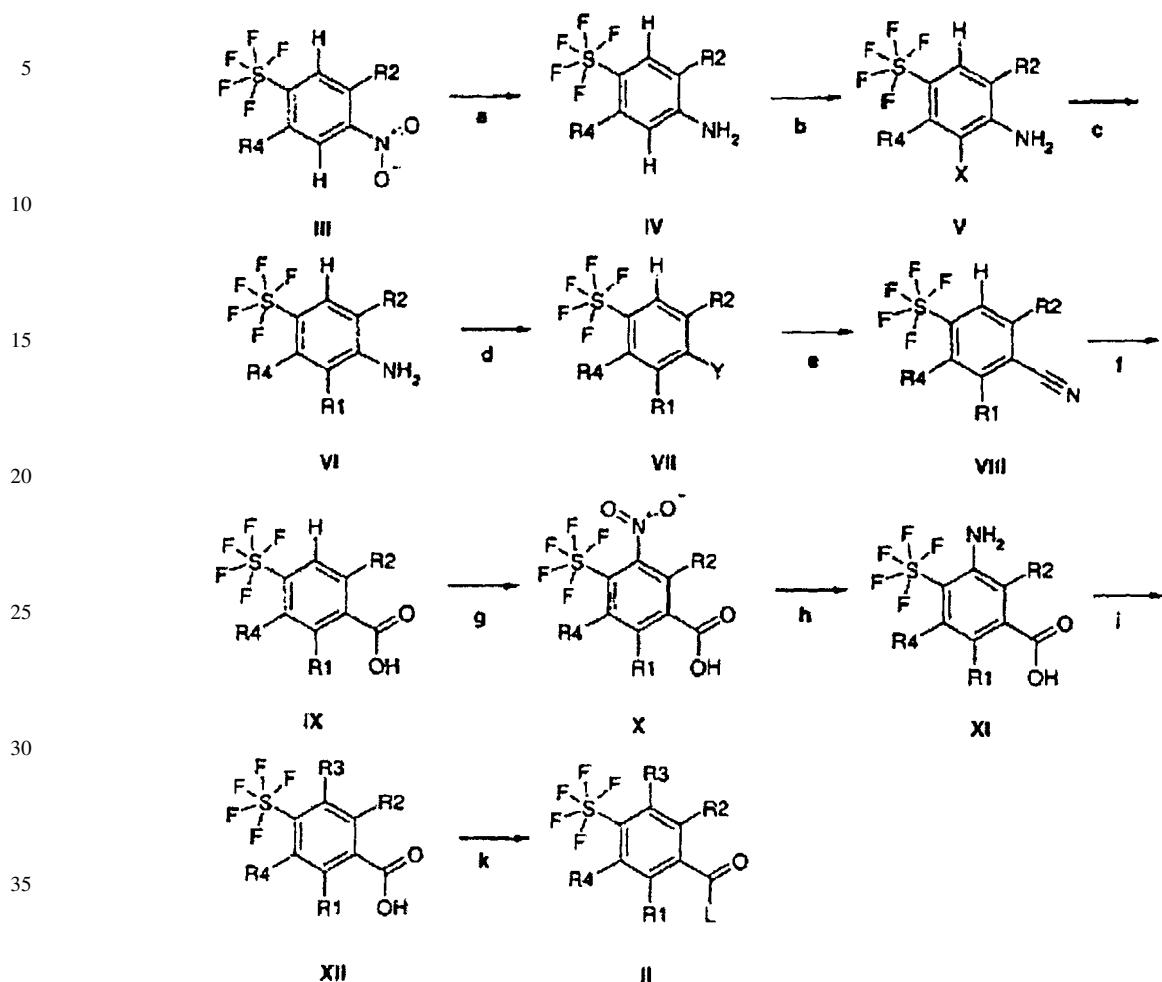
45 Además de los cloruros de ácidos carboxílicos de la fórmula II (L = Cl), también es posible preparar otros derivados de ácido activados de la fórmula II de una manera conocida, directamente a partir de los ácidos benzoicos en que se basan (fórmula II; L = OH), tales como los ésteres metílicos de la fórmula II con L = OCH₃, mediante tratamiento con HCl gaseoso en metanol, las imidazolidas de la fórmula II mediante tratamiento con carbonildiimidazol, los anhídridos mixtos de la fórmula II mediante tratamiento con Cl-COOCH₂H₅ o cloruro de tosilo en presencia de trietilamina en un disolvente inerte, así como son también posibles activaciones de ácidos benzoicos con dícciclohexilcarbodiimida (DCC) o con tetrafluoroborato de O-[ciano(etoxicarbonil)metileno]amino]-1,1,3,3-tetrametiluronio ("TOTU"). Se indica una serie de métodos adecuados para preparar derivados de ácido carboxílico activados de la fórmula II, con indicación de la bibliografía fuente, en J. March, Advanced Organic Chemistry, tercera edición (John Wiley & Sons, 1985, página 350).

50 La reacción de un derivado de ácido carboxílico activado de la fórmula II con guanidina tiene lugar, preferiblemente, de una manera conocida en un disolvente orgánico prótico o aprótico, polar pero inerte. Los que han demostrado ser adecuados para la reacción de los ésteres metílicos del ácido benzoico (fórmula II; L = OCH₃) con guanidina son metanol, isopropanol o THF, a temperaturas de 20°C hasta el punto de ebullición de estos disolventes. La mayoría de las reacciones de compuestos de la fórmula II con guanidina exenta de sales se lleva a cabo, por ejemplo, en disolventes inertes apróticos tales como THF, dimetoxietano, dioxano. Sin embargo, también es posible utilizar agua en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaOH como disolvente en la reacción de compuestos de la fórmula II con guanidina.

55 60 65 Si L tiene el significado de Cl, es ventajoso añadir un agente depurador de ácidos, por ejemplo en forma de guanidina en exceso, para fijar el ácido hidrohálico.

ES 2 287 788 T3

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar como sigue,



- 40 a) reducir un derivado de pentafluoruro de 4-nitrofenilazufre de la fórmula III en la amina de la fórmula IV,
- b) halogenar el compuesto de la fórmula IV en la posición orto con respecto al grupo amino con un agente halogenante para dar el compuesto de la fórmula V,
- 45 c) reemplazar el sustituyente halógeno en el compuesto de la fórmula V por un nucleófilo adecuado o un compuesto organoelemento, por ejemplo un compuesto de alquilboro, en caso apropiado con catálisis, por un sustituyente R1, y
- d) reemplazar la función amino en el compuesto de la fórmula VI por un sustituyente halógeno,
- 50 e) reemplazar el sustituyente halógeno en el compuesto de la fórmula VII por una función nitrilo,
- f) hidrolizar la función nitrilo con un compuesto de la fórmula VIII para dar el ácido carboxílico,
- 55 g) nitrar el compuesto de la fórmula IX en la posición orto con respecto al grupo pentafluorosulfanilo, para dar el compuesto de la fórmula X,
- h) reducir el compuesto nitro de la fórmula X en la anilina,
- i) reemplazar la función amino en el compuesto de la fórmula XI por R3 utilizando un nucleófilo adecuado
- 60 y
- 65 k) convertir el compuesto de la fórmula XII en el compuesto de la fórmula II, en que en los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII
- R1 a R4 se definen como en la fórmula I

ES 2 287 788 T3

L se define como en la fórmula II y

X e Y son, independientemente uno de otro, F, Cl, Br o I.

5 El proceso para preparar los compuestos de la fórmula II es, inicialmente, en la etapa a, convertir los compuestos de la fórmula III, por métodos conocidos para la reducción de compuestos nitro aromáticos en aminas aromáticas, en compuestos de la fórmula IV. Métodos de este tipo se describen, por ejemplo, en: R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, Nueva York, Weinheim, 1999, 821-828 y la bibliografía citada en él.

10 Subsiguentemente (etapa b), los compuestos de la fórmula IV se disuelven en un disolvente orgánico A y se hacen reaccionar con un agente halogenante, por ejemplo un agente bromante. La temperatura de reacción en este caso es generalmente de -30°C a +150°C, de preferencia 0°C a 40°C. El tiempo de reacción es generalmente de 10 min a 20 h, dependiendo de la composición de la mezcla y del intervalo de temperaturas elegido. La mezcla de reacción 15 resultante se puede tratar mediante filtración subsiguiente a través de una capa de gel de sílice, lavando con disolvente orgánico A y, después de la separación del disolvente en vacío, purificando el producto por métodos de purificación convencionales tal como recristalización, destilación o cromatografía.

20 De 0,1 a 10 mol del compuesto de la fórmula IV, por ejemplo, se disuelven en 1000 ml de disolvente orgánico A. Por ejemplo, de 0,8 a 1,2 equivalentes del agente halogenante se utilizan por 1 mol del compuesto de la fórmula IV a halogenar.

25 La expresión "agente halogenante" significa, por ejemplo, halógenos elementales, complejos de halógeno y amina, carboxamidas y carboximidas N-halogenadas, cíclicas y acíclicas, así como ureas, según se describe, por ejemplo, en R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, Nueva York, Weinheim, 1999, 614-628 y en la bibliografía citada en él, o M.B. Smith y J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, Nueva York, 2001, 704-707, y la bibliografía citada en él tal como, por ejemplo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, HBr en H_2SO_4 ó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona. La expresión "agente bromante" significa, por ejemplo, bromo elemental, complejos de bromo 30 y amina, carboxamidas y carboximidas N-bromadas, cíclicas y acíclicas, y ureas, según se describe, por ejemplo, en R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, Nueva York, Weinheim, 1999, 622-624 y en la bibliografía citada en él, o M.B. Smith y J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, Nueva York, 2001, 704-707, y la bibliografía citada en él tal como, por ejemplo, N-bromosuccinimida, HBr en H_2SO_4 ó 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, siendo este último capaz de transferir 2 átomos de bromo por molécula.

40 La expresión "disolvente orgánico A" significa preferiblemente disolventes apróticos tales como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, pentano, hexano, heptano, octano, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-dicloroetano, tricloroetíleno o acetonitrilo.

45 HX eventualmente producido en la reacción puede ser atrapado por bases orgánicas o inorgánicas.

En la etapa c, los compuestos de la fórmula V se disuelven subsiguientemente en un disolvente orgánico B y se hacen reaccionar con un nucleófilo $R1^-$ o un compuesto elemento que comprende al sustituyente R1, para dar 50 compuestos de la fórmula VI. En este caso, es posible añadir una base A y añadir una sal metálica catalizante A.

La temperatura de reacción en este caso oscila generalmente entre -20°C y +150°C, de preferencia entre 30°C y 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 20 h, dependiendo de la composición de la mezcla y del intervalo de temperaturas elegido. La mezcla de reacción resultante se puede elaborar mediante filtración subsiguiente a través de una capa de gel de sílice, lavando con un disolvente orgánico B y, después de la separación del disolvente en vacío, purificando el producto por procedimientos de purificación convencionales tales como recristalización, cromatografía, por ejemplo sobre gel de sílice, destilación o destilación con vapor de agua.

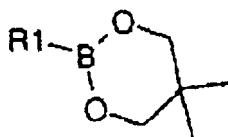
55 De 0,1 a 10 moles del compuesto de la fórmula V, por ejemplo, se disuelven en 1000 ml de disolvente orgánico B. Por ejemplo, de 0,8 a 3 equivalentes del nucleófilo $R1^-$ o del compuesto elemento que comprende el sustituyente R1 se utilizan por 1 mol del compuesto de partida de la fórmula V.

60 La expresión "nucleófilo $R1^-$ " significa compuestos que resultan tras la desprotonización de un compuesto $R1-H$ con bases fuertes tales como, por ejemplo, compuestos de alquil- o aril-litio, compuestos de organomagnesio, alcoholatos o diisopropilamida de litio.

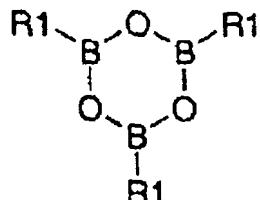
65 "Compuestos organoelementos que comprenden el sustituyente R1" significa, por ejemplo, compuestos de organolitio $R1-Li$, compuestos de organomagnesio $R1-Mg-Hal$, siendo Hal = Cl, Br, I, compuestos de organoboro tales como

ES 2 287 788 T3

R1-B(OH)₂, ésteres R1-borónicos, tales como, por ejemplo,



10 anhídridos R1-borónicos tales como, por ejemplo,



o compuestos de organozinc R1-Zn-Z, con Z = Cl, Br, I.

La expresión “base A” significa bases tales como las utilizadas como bases auxiliares en reacciones de acoplamiento cruzado y mencionadas, por ejemplo, en A. Suzuki *et al.*, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 o M. Lamine *et al.*, Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 o S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263-303 y la bibliografía citada en ellas en cada caso, por ejemplo Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, NaOH, K₃PO₄, N(ethilo)₃.

La expresión “disolvente orgánico B” significa disolventes próticos o apróticos tales como dietil-éter, dimetoxietano, THF, alcoholes, agua o sus mezclas. En una realización, se prefieren mezclas con agua.

La expresión “sal de metal catalizante A” significa, entre otros, catalizadores de Pd y Ni tales como los utilizados para las reacciones de Suzuki y Negishi y descritos, por ejemplo, en A. Suzuki *et al.*, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 o M. Lamine *et al.*, Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 o S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263 o G.C. Fu *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10099 o G.C. Fu *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13662 y la bibliografía citada en cada caso, incluyendo los ligandos añadidos tales como Pd(OAc)₂, PdCl₂(dpfpf) o Pd₂(dba)₃.

En la etapa d, los compuestos de la fórmula VI se convierten subsiguentemente en los compuestos de la fórmula VII mediante un procedimiento de diazotización-halogenación con un agente diazotizante-halogenante, por ejemplo con un agente diazotizante-bromante según se describe para otras aminas aromáticas para reemplazar la función amina por una función halógeno, por ejemplo en M.B. Smith y J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, Nueva York, 2001, 935-936 o R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, Nueva York, Weinheim, 1999, 678-679 y la bibliografía citada en él, por ejemplo por la reacción de Sandmeyer o Gattermann. Se prefiere el procedimiento de M. Doyle *et al.*, J. Org. Chem. 1977, 42, 2426 o de S. Oae *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1065.

En la etapa e, los compuestos de la fórmula VII se hacen reaccionar en un disolvente C con un agente cianurante, por ejemplo con adición de una sal metálica catalizante B. La temperatura de reacción es generalmente de 20°C a 200°C, preferiblemente 80°C a 150°C. El tiempo de reacción es generalmente de 1 h a 20 h, dependiendo de la composición de la mezcla y del intervalo de temperaturas elegido. Las mezclas de reacción resultantes se pueden filtrar con succión a través de una capa de gel de sílice o tierra de diatomeas y el filtrado se puede elaborar mediante extracción acuosa. Después de la evaporación del disolvente en vacío, el compuesto de la fórmula VIII se purifica por procedimientos de purificación convencionales tales como recristalización, cromatografía sobre gel de sílice, destilación o destilación con vapor de agua. De 0,1 a 10 moles del compuesto de la fórmula VII, por ejemplo, se disuelven en 1000 ml de disolvente orgánico C. Por ejemplo, de 1 a 10 equivalentes del agente cianurante se utilizan por 1 mol del compuesto de partida de la fórmula VII que ha de reaccionar.

La expresión “agente cianurante” significa, por ejemplo, cianuros de metales alcalinos o Zn(CN)₂ ya sea solo o mezclado con zinc metálico, preferiblemente en forma de polvo de zinc.

60 La expresión “disolvente orgánico C” significa preferiblemente disolventes polares apróticos tales como, por ejemplo, DMF, dimetilacetamida, NMP, DMSO.

La expresión “sal metálica catalizante B” significa, entre otros, catalizadores de Pd y Ni como los empleados en la reacción de Suzuki y descritos, por ejemplo, en A. Suzuki *et al.*, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 o M. Lamine *et al.*, Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 o S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263 y la bibliografía citada en ella, por ejemplo PdCl₂(dpfpf), Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃.

ES 2 287 788 T3

Los compuestos obtenidos de la fórmula VIII se hidrolizan subsiguiamente en la etapa f para formar los ácidos carboxílicos de la fórmula IX, por ejemplo en presencia de una base. Esto puede tener lugar mediante procedimientos conocidos por el trabajador experto para hidrolizar nitrilos aromáticos, según se describe, por ejemplo, en R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, VCH Publishers, Nueva York, Weinheim, 1999, 1986-1987 o M.B. Smith y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, Nueva York, 2001, 1179-1180 y la bibliografía citada en ellos.

En la etapa g, compuestos de la fórmula IX se nitratan con un agente nitrante según se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* 4^a edición, *Organo-Stickstoff-Verbindungen IV*, parte 1, editorial Georg Thieme Stuttgart 1992, páginas 262-341.

En la etapa h, los compuestos nitro de la fórmula X se convierten en compuestos de la fórmula XI por métodos conocidos en principio para reducir compuestos nitro aromáticos en aminas aromáticas. Métodos de este tipo se describen, por ejemplo en: R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: a Guide to Functional Group Preparations*, VCH Publishers, Nueva York, Weinheim, 1999, 821-828 y la bibliografía allí citada.

En la etapa i, las anilinas de la fórmula XI se convierten, mediante la vía de diazotización-reemplazamiento, en compuestos de la fórmula XII con reemplazamiento del grupo amina por R3. Métodos de este tipo se conocen por el trabajador experto y se describen, por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* 4^a edición, *Organo-Stickstoff-Verbindungen IV*, parte 2, editorial Georg Thieme Stuttgart 1990, páginas 1087-1136 y las referencias allí citadas.

Por ejemplo, una anilina de la fórmula XI se puede convertir mediante la vía de diazotización-reemplazamiento en un sulfocloruro de la fórmula XII ($R_3 = SO_2Cl$) según se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* 4^a edición, *Organo-Stickstoff-Verbindungen IV*, parte 2, editorial Georg Thieme Stuttgart 1985, páginas 1069-1070.

En la etapa k, los compuestos de la fórmula XII se derivatizan en los compuestos de la fórmula II por métodos conocidos por el trabajador experto y según se describe anteriormente.

Es posible en esta etapa, por ejemplo, que los sulfocloruros de la fórmula XII ($R_3 = SO_2Cl$) sean convertidos inicialmente en los correspondientes ácidos sulfónicos (según se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* 4^a edición, *Organo-Stickstoff-Verbindungen*, parte 1, editorial Georg Thieme Stuttgart 1985, páginas 620-621 y Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie, Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen*, editorial Georg Thieme Stuttgart 1955, páginas 304-309) y, subsiguentemente, sean alquilados para dar la metilsulfona según se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* 4^a edición, *Organo-Stickstoff-Verbindungen*, parte 2, editorial Georg Thieme Stuttgart 1985, páginas 1145-1149. Tiene lugar la esterificación simultánea del ácido carboxílico para dar el éster metílico.

Compuestos de la fórmula I, en que R1 es hidrógeno, se preparan llevando a cabo la síntesis sin las etapas b y c.

Compuestos de la fórmula I, en que R3 es NR9R10 se preparan llevando a cabo la síntesis sin la etapa i.

Grupos funcionales en los compuestos de partida también pueden estar presentes en forma protegida o en forma de precursores, y luego se pueden convertir en los grupos deseados en los compuestos de la fórmula II preparados por el procedimiento descrito anteriormente. Por el trabajador experto son conocidas correspondientes técnicas de grupos protectores.

Asimismo, es posible que grupos funcionales apropiados se derivaticen por métodos conocidos por el trabajador experto. Por ejemplo, compuestos en que R3 es NH_2 se pueden convertir, mediante reacción con haluros de alquilo apropiados o haluros de 2,2,2-trifluoroetilo, por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de 2,2,2-trifluoroetilo, en compuestos en que R3 es NR9R10, en que R9 y R10 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o $-CH_2-CF_3$ y ambos no son simultáneamente hidrógeno.

Las pentafluorosulfanilbenzoilguanidinas de la fórmula I son generalmente bases débiles y son capaces de fijar ácidos para formar sales. Sales por adición de ácidos adecuadas son sales de todos los ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros, en particular hidrocloruros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos.

Los compuestos de la fórmula I son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiportador celular de sodio-protones (intercambiador de Na^+/H^+ , NHE), en particular el subtipo NHE1.

Debido a las propiedades inhibidoras del NHE, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del o causadas por un NHE activado, y de enfermedades provocadas en segundo plano por la lesión relacionada con NHE.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden utilizar para tratar y prevenir enfermedades al inhibir sólo parcialmente el NHE, por ejemplo mediante el uso de una baja dosificación.

Dado que los inhibidores del NHE actúan predominantemente a través de su efecto sobre la regulación del pH celular, éstos se pueden combinar generalmente de manera beneficiosa con otros compuestos que regulan el pH intracelular, siendo participantes en la combinación adecuados inhibidores del grupo de enzima anhidrasa carbónica, inhibidores de sistemas transportadores de iones bicarbonato, tales como el co-transportador de bicarbonato de sodio (NBC) o el intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE) e inhibidores del NHE con un efecto inhibidor sobre otros subtipos de NHE, ya que es posible reforzar o modular a través de ellos los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores del NHE descritos en esta memoria.

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

Así, los inhibidores de NHE de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades provocadas por isquemia y por reperfusión.

Los compuestos descritos en esta memoria son adecuados debido a sus propiedades farmacológicas en calidad de medicamentos antiarrítmicos. Debido a su componente cardioprotector, los inhibidores del NHE son extraordinariamente adecuados para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto y para el tratamiento de la angina de pecho, casos en los que también inhiben de manera preventiva o reducen grandemente los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de la lesión inducida por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias cardíacas inducidas por isquemia. Debido a sus efectos protectores contra situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizados de acuerdo con la invención pueden utilizarse debido a la inhibición del mecanismo de intercambio celular de Na^+/H^+ , como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones inducidas por isquemia, agudas o crónicas, o enfermedades inducidas de manera principal o secundaria por las anteriores.

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

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

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar cuando se realizan operaciones de derivación (bypass), por ejemplo operaciones de derivación en vasos coronarios en el injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG).

Dependiendo de su actividad con relación a la lesión inducida por isquemia, los compuestos I de acuerdo con la invención pueden utilizarse de manera similar en la reanimación después de una parada cardíaca

Los compuestos de acuerdo con la invención son de interés para medicamentos para arritmias que amenazan la vida. Se termina la fibrilación ventricular y se restaura el ritmo sinusoidal fisiológico del corazón.

Dado que inhibidores del NHE1 de tejido y órganos humanos, especialmente el corazón, protegen de manera eficaz no solamente frente a la lesión provocada por isquemia y reperfusión, sino también frente al efecto citotóxico de medicamentos como los utilizados, en particular, en la terapia del cáncer y la terapia de enfermedades autoinmunes, la administración combinada con compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables es adecuada para inhibir los efectos secundarios citotóxicos, especialmente cardiotóxicos de dichos compuestos. La reducción en los efectos citotóxicos, especialmente la cardiotoxicidad, que resulta de la co-medicación con inhibidores del NHE1, hace posible adicionalmente incrementar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos. Los beneficios terapéuticos de una terapia citotóxica de este tipo pueden ser incrementados considerablemente mediante la combinación con inhibidores del NHE.

Además, los inhibidores del NHE1 de acuerdo con la invención de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar cuando existe una supraproducción, que lesiona al corazón, de hormonas tiroideas, tirotoxicosis, o en un suministro externo de hormonas tiroideas. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son así adecuados para mejorar la terapia con medicamentos cardiotóxicos.

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

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son también adecuados para la terapia y la profilaxis de enfermedades y trastornos inducidos por una supraexcitabilidad del sistema nervioso central, en particular para el tratamiento de trastornos epilépticos, espasmos clónicos y tónicos inducidos de modo central, estados de depresión psicológica, trastornos de ansiedad y psicosis. En estos casos, es posible utilizar los inhibidores del NHE descritos en esta memoria solos o en combinación con otras sustancias con una actividad antiepileptica o ingredientes

ES 2 287 788 T3

activos antipsicóticos, o inhibidores de anhidrasa carbónica, por ejemplo con acetazolamida, y con otros inhibidores del NHE o del intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente de sodio (NCBE).

Los compuestos utilizados de acuerdo con la invención de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adicionalmente también adecuados para el tratamiento de tipos de choque tales como, por ejemplo, choque alérgico, cardiogénico, hipovolémico y bacteriano.

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse igualmente para la prevención y el tratamiento de trastornos trombóticos, debido a que, en calidad de inhibidores del NHE, son capaces de inhibir por si mismos la agregación de plaquetas. Adicionalmente, son capaces de inhibir o prevenir una liberación excesiva, que se produce después de la isquemia y reperfusión, de mediadores de la inflamación y coagulación, especialmente del factor von Willebrand y de proteínas selectina trombogénicas. Así, es posible reducir y eliminar el efecto patógeno de importantes factores trombogénicos. Los inhibidores del NHE de la presente invención pueden combinarse, por lo tanto, con otros ingredientes activos anticoagulantes y/o trombolíticos tales como, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejido recombinante o natural, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de trombina, antagonistas de factor Xa, sustancias medicinales con actividad fibrinolítica, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. Es particularmente beneficioso el uso combinado de los presentes inhibidores del NHE con inhibidores del NCBE y/o con inhibidores de anhidrasa carbónica tales como, por ejemplo, con acetazolamida.

Los inhibidores del NHE1 se distinguen, adicionalmente, por un fuerte efecto inhibidor sobre la proliferación de células, por ejemplo la proliferación de fibroblastos y la proliferación de células de la musculatura vascular lisa. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, adecuados como valiosos agentes terapéuticos para enfermedades para las que la proliferación representa una causa primaria o secundaria y, por lo tanto, se pueden utilizar como agentes antiateroescleróticos para el fallo renal crónico, cánceres.

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

Los inhibidores del NHE1 se distinguen, además, por un retardo o prevención de trastornos fibróticos. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son, así, adecuados como agentes para el tratamiento de fibrosis cardíacas, y de fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otros trastornos fibróticos. Así, se pueden utilizar para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo del corazón y de la próstata. Por lo tanto, son adecuados, para la prevención y el tratamiento de fallo del corazón (fallos del corazón congestivo = CHF) y para el tratamiento y la prevención de la hiperplasia de la próstata o la hipertrofia de la próstata.

Dado que existe un significativo aumento en el NHE en hipertensos esenciales, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de la hipertensión sanguínea y para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. En estos casos se pueden utilizar solos o en una combinación adecuada y un participante en la formulación para el tratamiento de la hipertensión sanguínea y para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Así, por ejemplo, se pueden combinar uno o más diuréticos con una acción similar a tiamina, diuréticos del asa de Henle, antagonistas de aldosterona y pseudoaldosterona tales como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona. Los inhibidores del NHE de la presente invención pueden utilizarse, además, en combinación con bloqueadores del canal del calcio tales como verapamil, diltiazem, amlodipina o nifedipina, así como con inhibidores de la ACE tales como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captoperil. Participantes en la combinación beneficiosos adicionales son también bloqueadores beta tales como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de angiotensina y sus subtipos de receptor tales como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, agonistas del receptor de adenosina, inhibidores y activadores del canal del potasio tales como glibenclamida, glimepirida, diazoxida, cromacalim, minoxidil y sus derivados, activadores del canal del potasio sensibles a ATP mitoK(ATP)), inhibidores de Kv1.5, etc.

Ha surgido el hecho de que inhibidores del NHE1 tienen un significativo efecto antiinflamatorio y, así, pueden utilizarse como fármacos antiinflamatorios. A este respecto, es digno de mención la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación. Así, los compuestos se pueden utilizar solos o en combinación con un fármaco antiinflamatorio para la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Participantes en la combinación ventajosamente utilizados son fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Los compuestos de la invención pueden emplearse adicionalmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades provocadas por protozoos, tales como malaria y coccidiosis en aves de corral.

Adicionalmente, se ha encontrado que inhibidores de NHE1 muestran un beneficioso efecto sobre las lipoproteínas del suero. Se reconoce, en general, que niveles de grasa en sangre que son demasiado elevados, denominados hiperlipoproteinemas, representan un factor de riesgo esencial para el desarrollo de lesiones vasculares arterioescleróticas, especialmente enfermedad del corazón coronaria. La reducción de lipoproteínas del suero elevadas tiene, por lo tanto, una importancia excepcional para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas. Junto a la reducción en el colesterol total en suero, es particularmente importante reducir la proporción de fracciones de lípidos aterogénicas

específicas de este colesterol total, en particular de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), debido a que estas fracciones de lípidos representan un factor de riesgo aterogénico. En contraposición, una función protectora frente a la enfermedad de corazón coronaria se adscribe a las lipoproteínas de alta densidad. Por consiguiente, los hipolipidémicos deberían ser capaces de reducir no sólo el colesterol total,

- 5 sino, en particular, las fracciones de colesterol en suero de VLDL y LDL. Se ha encontrado ahora que inhibidores de NHE1 muestran valiosas propiedades terapéuticamente utilizables en relación con la influencia sobre los niveles de lípidos en el suero. Así, reducen significativamente las concentraciones elevadas en suero de LDL y VLDL según se observan, por ejemplo, debido a una ingesta dietética incrementada de una dieta rica en colesterol y lípidos o, en casos de alteraciones del metabolismo patológicas, por ejemplo hiperlipidemias genéticamente relacionadas. Por lo tanto, se
- 10 pueden utilizar para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas al eliminar un factor de riesgo causal. Se incluyen en este caso no sólo las hiperlipidemias primarias, sino también determinadas hiperlipidemias secundarias que se producen, por ejemplo, en asociación con la diabetes. Además, los inhibidores de NHE1 conducen a una acusada reducción en los infartos inducidos por anomalías metabólicas y, en particular, a una significativa reducción en el tamaño del infarto inducido y en su gravedad.

- 15
 - 20 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan, por lo tanto, ventajosamente para producir un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia; para producir un medicamento para la prevención de la aterogénesis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por niveles elevados de colesterol, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por la disfunción endotelial, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la hipertensión inducida por aterosclerosis, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de trombosis inducidas por aterosclerosis, para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de lesiones por reperfusión post-isquémica inducida por hipercolesterolemia e inducida por disfunción endotelial, para producir un medicamento para la
 - 25
 - 30
 - 35
- prevención y el tratamiento de hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías inducidas por hipercolesterolemia e inducidas por disfunción endotelial y de fallo cardíaco congestivo (CHF), para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de vasospasmos coronarios e infartos de miocardio inducidos por hipercolesterolemia e inducidos por disfunción endotelial, para producir un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos en combinación con sustancias hipotensoras, preferiblemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor de angiotensina. Una combinación de un inhibidor de NHE de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con un ingrediente activo que reduce los niveles de grasa en sangre, preferiblemente con un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo lovastatina o pravastatina), logrando este último un efecto hipolipídico e incrementando, así, las propiedades hipolipídicas del inhibidor de NHE de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, demuestra ser una combinación favorable con un efecto reforzado y un uso reducido de ingredientes activos.

- 40 Así, compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables conducen a una protección eficaz frente a la lesión endotelial de diversos orígenes. Esta protección de los vasos frente al síndrome de la disfunción endotelial significa que los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son medicamentos valiosos para la prevención y el tratamiento de vasospasmos coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular claudicación intermitente, aterogénesis y aterosclerosis, hipertrofia del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía dilatada y enfermedades trombóticas.

- 45 Se ha encontrado, adicionalmente, que inhibidores del NHE1 son adecuados en el tratamiento de diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), quedando restringida la resistencia a la insulina. A este respecto, puede ser beneficioso, con el fin de reforzar la actividad antidiabética y la calidad del efecto de los compuestos de la invención, combinarlos con una biguanida, tal como metformina, con una sulfonilurea antidiabética, tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un inhibidor de glucosidasa, con un agonista de PPAR, tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto de insulina de diferente forma de administración, con un inhibidor DB4, con un sensibilizador de insulina o con meglitinida.

- 55 Junto a los efectos antidiabéticos agudos, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables actúan en contra del desarrollo de complicaciones tardías de la diabetes y, por lo tanto, se pueden utilizar como medicamentos para la prevención y el tratamiento de una lesión tardía procedente de diabetes, tal como nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y otros trastornos que se producen como consecuencia de la diabetes. A este respecto, se pueden combinar ventajosamente con los medicamentos antidiabéticos que se acaban de describir bajo tratamiento con NIDDM. A este respecto, debería ser particularmente importante la combinación con una forma de dosificación beneficiosa de insulina.

- 60 Los inhibidores del NHE1 muestran, junto a los efectos protectores frente a sucesos isquémicos agudos y los siguientes sucesos de reperfusión estresante igualmente agudos, también efectos terapéuticamente utilizables de forma directa frente a enfermedades y trastornos de todo el organismo del mamífero que están asociados con las manifestaciones del proceso de envejecimiento crónicamente progresivo y que se producen independientemente de los estados de hipoperfusión aguda y en condiciones normales no isquémicas. Estas manifestaciones patológicas relacionadas con la edad inducidas a lo largo del largo periodo de envejecimiento, tales como enfermedad, invalidez y muerte que, ahora pueden ser sometidas a tratamiento con inhibidores de NHE, son enfermedades y trastornos que son provocados esencialmente por cambios relacionados con la edad en los órganos vitales y su función y se vuelven crecientemente importantes en el organismo en envejecimiento.
- 65

Enfermedades relacionadas con un deterioro funcional relacionado con la edad o con manifestaciones de desgaste de órganos relacionadas con la edad son, por ejemplo, la respuesta inadecuada y la reactividad de los vasos sanguíneos con reacciones de contracción y relajación. Esta disminución en la reactividad de los vasos relacionada con la edad a estímulos de constrictión y relajación, que son un proceso esencial del sistema cardiovascular y, así, de la vida y de la

- 5 salud, se pueden eliminar o reducir significativamente mediante inhibidores del NHE. Una importante función y una medida del mantenimiento de la reactividad de los vasos es el bloqueo o el retardo del progreso, relacionado con la edad, en la disfunción endotelial, que se puede eliminar muy significativamente mediante inhibidores del NHE. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son, así, extraordinariamente adecuados para el tratamiento y la prevención del progreso, relacionado con la edad, de la disfunción endotelial, especialmente de la

10 claudicación intermitente.

Un ejemplo de otra variable que caracteriza el proceso de envejecimiento es la disminución en la contractibilidad del corazón y la disminución en la adaptación del corazón a un rendimiento de bombeo requerido del corazón. Esta eficacia disminuida del corazón como consecuencia del proceso de envejecimiento está relacionada, en la mayoría de

- 15 los casos, con una disfunción del corazón que es provocada, entre otros, por la deposición de tejido conjuntivo en el tejido del miocardio. Esta deposición de tejido conjuntivo se caracteriza por un incremento en el peso del corazón, por un aumento del corazón y por una función cardíaca restrictiva. Fue sorprendente que fuese posible inhibir, casi por completo, un envejecimiento de este tipo del órgano corazón. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son, así, extraordinariamente adecuados para el tratamiento y la prevención del fallo cardíaco,

20 del fallo cardíaco congestivo (CHF).

No sólo es posible curar un cáncer, que ya se ha producido, a través de las inhibiciones de la proliferación, sino que también se da una reducción y un retardo muy significativo de la incidencia relacionada con la edad del cáncer a través de los inhibidores del NHE. Un hallazgo particularmente digno de mención es que los trastornos, que se

- 25 producen como resultado del envejecimiento, de todos los órganos y no sólo de ciertos tipos de cáncer, son suprimidos o se producen con un retardo muy significativo. Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son, así, adecuados para el tratamiento y, en particular, para la prevención de tipos de cáncer relacionados con la edad.

30 Con los inhibidores del NHE se encuentra un retardo, desplazado muy significativamente en el tiempo, en la aparición de trastornos relacionados con la edad de todos los órganos investigados, incluidos el corazón, los vasos, el hígado, etc., y un retardo muy significativo en el cáncer de las personas de mayor edad. Por el contrario, también existe, sorprendentemente, una prolongación de la vida hasta un grado que hasta la fecha no ha sido conseguido por

- 35 ningún otro grupo de medicamentos o por ningún producto natural. Este efecto único de los inhibidores de NHE hace también posible, junto al uso de los ingredientes activos solos en seres humanos y animales, combinar estos inhibidores del NHE con otros principios activos, medidas, sustancias y productos naturales que se utilizan en gerontología y que se basan en un mecanismo diferente de la acción. Clases de este tipo de ingredientes activos utilizadas en la terapia gerontológica son: en particular, vitaminas y sustancias con actividad antioxidante. Ya que existe una correlación entre la carga calórica o la ingesta de alimentos y el proceso de envejecimiento, la combinación con medidas dietéticas

40 puede tener lugar, por ejemplo, con supresores del apetito. También, es posible considerar una combinación con medicamentos hipotensores, tales como inhibidores del ACE, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos, antagonistas de Ca^{+2} , etc. o con medicamentos normalizantes del metabolismo, tales como agentes reductores de colesterol.

45 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son, así, extraordinariamente adecuados para la prevención de cambios en los tejidos relacionados con la edad y para prolongar la vida, al tiempo que se mantiene una alta calidad de vida.

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores eficaces del antiportador celular de sodio-protónes

- 50 (intercambiador de Na^+/H^+) que en un gran número de enfermedades (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.) está también incrementado en células que se pueden someter fácilmente a mediciones tales como, por ejemplo, en eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Los compuestos utilizados de acuerdo con la invención son adecuados, por lo tanto, como extraordinarias y simples herramientas científicas, por ejemplo en su uso como agentes de diagnóstico para determinar diferentes tipos de hipertensión, pero también de aterosclerosis, diabetes y las complicaciones tardías

55 de diabetes, trastornos proliferantes, etc.

Se reivindica también una medicina para uso en seres humanos, veterinaria o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos o medicamentos.

Medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse, a este respecto, por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, transdermal o por inhalación, dependiendo la administración preferida de las características particulares del trastorno. Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse, además de ello, solos o junto con excipientes farmacéuticos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana. Generalmente, los medicamentos comprenden ingredientes activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

ES 2 287 788 T3

Los excipientes adecuados para la formulación farmacéutica deseada son familiares para el trabajador experto sobre la base de su conocimiento experto. Además de disolventes, formadores de geles, bases para supositorios, excipientes para comprimidos y otros vehículos de ingredientes activos, es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, saboreantes, conservantes, solubilizantes o colorantes.

- 5 Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con aditivos adecuados para este fin, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten por métodos convencionales en formas de dosificación adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes que se pueden utilizar son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. Además, es posible que la preparación tenga lugar tanto en forma de gránulos secos como en forma de gránulos húmedos. Ejemplos de vehículos o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.
- 10 15 Para la administración por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos utilizados se convierten, si se desea con las sustancias habituales para este fin, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros excipientes, en una solución, suspensión o emulsión. Ejemplos de disolventes adecuados son: agua, solución salina fisiológica o alcoholos, por ejemplo etanol, propanol, glicerol, así como soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o también una mezcla de los diversos disolventes mencionados.
- 20 25 Adecuadas como formulación farmacéutica para la administración en forma de aerosoles o sprays son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, en particular, etanol o agua, o en una mezcla de disolventes de este tipo. Si se requiere, la formulación puede también contener otros excipientes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizantes, así como un gas propelente. Una preparación de este tipo contiene normalmente al ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.
- 30 La dosificación del ingrediente activo de la fórmula I a administrar y la frecuencia de la administración dependen de la potencia y de la duración de la acción de los compuestos utilizados; adicionalmente, también de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del mamífero a tratar.
- 35 Por término medio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables para un paciente que pese aproximadamente 75 kg es de al menos 0,001 mg/kg, de preferencia 0,01 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg/kg, preferiblemente 1 mg/kg de peso corporal. Para episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo inmediatamente después de sufrir un infarto de miocardio, pueden ser también necesarias dosificaciones mayores y, en particular, más frecuentes, por ejemplo hasta 4 dosis individuales al día. Pueden ser necesarios hasta 700 mg al día, en particular tras la administración i.v., por ejemplo para un paciente con infarto en la unidad de cuidados intensivos, y los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por infusión.

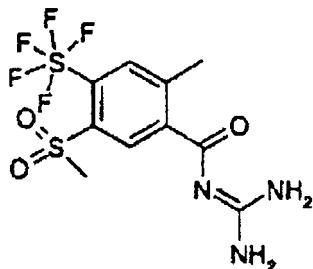
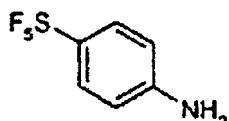
40 Lista de abreviaturas

ADMET	absorción - distribución - metabolismo - excreción - toxicología
45 CDI	diimidazol-1-ilmetanona
dba	dibencilidenaacetona
DIP	diisopropil-éter
50 DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
55 DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
AE	acetato de etilo
60 eq.	equivalente
HOAc	ácido acético
65 KOTBu	2-metilpropan-2-oxalato de potasio
MeOH	metanol

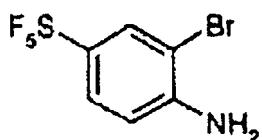
p.f.	punto de fusión
MTB	terc.-butil-metil-éter
5 NMP	N-metil-2-pirrolidona
OAc	acetato
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
10 TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
15 TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina

Parte experimental

20 Ejemplo 1

N-(5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanilbenzoil)guanidina35 a) *Pentafluoruro de 4-aminofenilazufre*

Una solución de cloruro de estaño (II) (1465 g, 7,73 mol) en solución acuosa de HCl concentrada (al 32 por ciento) se calentó con agitación hasta 80°C y luego, con enfriamiento con hielo, se introdujo en 8 porciones, a lo largo de 1 h, pentafluoruro de 4-nitrofenilazufre (584 g, 2,344 mol). La temperatura interna se mantuvo por debajo de 100°C durante ello. Subsiguentemente, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 85°C durante 1,5 h y luego se enfrió hasta 45°C a lo largo de una hora adicional. Se preparó una mezcla de hielo (12 kg), NaOH (2 kg) y diclorometano (1,5 l), y se añadió a la mezcla de reacción con agitación vigorosa. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo 3 veces con 1 L de diclorometano cada vez, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron en vacío. Se obtuvieron 510 g de pentafluoruro de 4-aminofenilazufre en forma de un polvo cristalino amarillo pálido, p.f. 63-65°C.

55 b) *Pentafluoruro de 4-amino-3-bromofenil-azufre*

Pentafluoruro de 4-aminofenilazufre (510 g, 2,327 mol) se disolvió en diclorometano (7 L), la solución se enfrió hasta 5°C y, al tiempo que se agitaba, se introdujo en varias porciones, con enfriamiento con hielo, 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (326 g, 1,14 mol), de modo que la temperatura interna se mantuvo a 3-8°C (aprox. 1 h). Después, la mezcla se dejó agitar y se calentó hasta la temperatura ambiente sin enfriamiento externo durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (volumen, aproximadamente 1 L) y se lavó con diclorometano

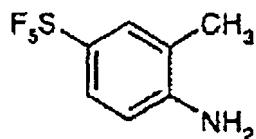
ES 2 287 788 T3

(5,5 L), y el filtrado se evaporó en vacío. Se obtuvieron aproximadamente 700 g de una masa cristalina pardo rojiza y se disolvieron en n-heptano (600 mL) a 60°C y luego se cristalizaron en un refrigerador a 4°C. La filtración con succión dio como resultado 590 g (85%) de pentafluoruro de 4-amino-3-bromofenilazufre en forma de cristales parduzcos, p.f. 59-59,5°C.

5

c) *Pentafluoruro de 4-amino-3-metilfenilazufre*

10



15

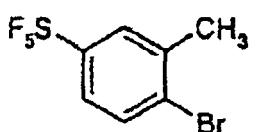
Una mezcla de Cs_2CO_3 (794 g, 2,7 mol), dimetoxietano (2 L), agua (300 mL) y trimetilboroxina (solución al 50 por ciento en THF, 225 g, 0,9 mol) se calentó hasta 70°C, se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37 g, 45 mmol), y una solución de pentafluoruro de 4-amino-3-bromofenilazufre (270 g, 0,9 mol) en dimetoxietano (400 mL) se añadió gota a gota en el transcurso de 2 h, al tiempo que la mezcla de reacción se calentaba a refluxo. Subsiguentemente, se calentó a refluxo durante 3 h adicionales y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con MTB-éter (500 mL), se filtró a través de una columna de gel de sílice (14 x 7 cm, 70-200 μm) y se lavó con MTB-éter (2500 mL). El filtrado se evaporó en vacío. Se obtuvieron 490 g de una masa semicristalina negra que se sometió a destilación con vapor de agua. Se recogieron un total de 5,5 L de condensado del que se separaron los cristales del producto. El condensado se extrajo 3 veces con MTB, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron en vacío. Pentafluoruro de 4-amino-3-metilfenilazufre (181 g, 76%) se obtuvo en forma de cristales incoloros, p.f. 65-66°C.

20

25

d) *Pentafluoruro de 4-bromo-3-metil-fenil-azufre*

30



35

Una mezcla de nitrito de terc.-butilo (90 por ciento puro, 37 mL, 280 mmol) y CuBr_2 (35,8 g, 160 mmol) en acetonitrilo (260 mL) se dispuso a 5°C y, al tiempo que se agitaba y se enfriaba con hielo, se añadió gota a gota, a 5-8°C y a lo largo de 1 h, una solución de pentafluoruro de 4-amino-3-metilfenilazufre (30,9 g, 132,5 mmol) en MTB (140 mL). El desprendimiento de nitrógeno se inició después de aproximadamente 2 min. Despues, la mezcla se dejó calentar con agitación hasta temperatura ambiente en el transcurso de 1 h, se añadió una mezcla de hielo (250 g) solución acuosa de NH_3 al 26 por ciento (50 mL) y MTB-éter (250 mL), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las fases se separaron, la acuosa se extrajo 3 veces con MTB (150 mL cada vez) y las fases orgánicas reunidas se sacudieron una vez con 400 mL de agua. El secado con Na_2SO_4 y la evaporación de la fase orgánica dio como resultado 39 g de pentafluoruro de 4-bromo-3-metil-fenil-azufre en forma de un aceite pardo rojizo que estaba contaminado con 8% en moles de 4,5-dibromo-3-metilfenilazufre, pero se utilizó ulteriormente sin purificación adicional. Rendimiento, 89% basado en una pureza del 90%.

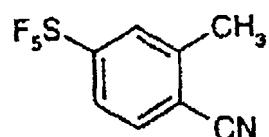
40

45

e) *Pentafluoruro de 4-ciano-3-metil-fenil-azufre*

50

55



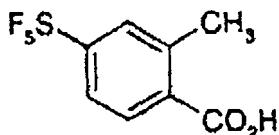
Una mezcla de pentafluoruro de 4-bromo-3-metil-fenil-azufre (136,4 g, pureza del 80%, 0,367 mol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (72,8 g, 0,62 mol) y polvo de Zn (7,2 g, 0,11 mol) en dimetilacetamida (900 mL) y agua (40 mL) se calentó con agitación y gasificación con nitrógeno hasta 125°C, y se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32,7 g, 40 mmol). Despues de agitar a 125°C durante una hora, se añadieron de nuevo $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16,3 g, 20 mmol) y polvo de Zn (3,6 g, 55 mmol) y la agitación se continuó a 125°C durante 2 h. Despues, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con n-heptano (400 mL) y se agitó vigorosamente con adición de solución acuosa de NH_4Cl 5 N (250 mL) y agua (450 mL) durante 15 min. La mezcla se filtró con succión a través de una capa de tierra de diatomeas, las fases se separaron, y la acuosa se extrajo 2 veces con n-heptano (200 mL). Las fases orgánicas reunidas se sacudieron con agua (450 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron en vacío. El residuo negro resultante se disolvió en 200 mL de n-heptano, se filtró y se evaporó de nuevo en vacío. Se obtuvieron 78 g de un líquido pardo oscuro y se purificaron mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (7 x 55 cm, 60-200 μm , n-heptano/diclorometano 4:1 a

3:2). La primera fracción obtenida consistía en 6,5 g de pentafluoruro de 4-bromo-3-metilfenilazufre (precursor) en forma de un líquido amarillento, y luego 71,1 g (80%) de pentafluoruro de 4-ciano-3-metilfenilazufre en forma de un aceite amarillo pálido.

5

f) *Ácido 2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico*

10

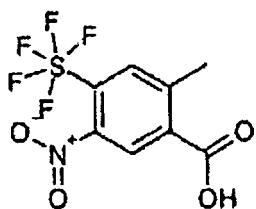


15 Una mezcla de pentafluoruro de 4-ciano-3-metil-fenil-azufre (41,2 g, 169,4 mmol), NaOH (20,4 g, 510 mmol) y agua (60 ml) en etilenglicol (160 ml) se calentó hasta 130°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con MTB (150 mL) y agua (250 mL), y la mezcla se filtró con succión. Las fases del filtrado se separaron y la acuosa se acidificó con solución acuosa concentrada de HCl, y el sólido precipitado se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 41,1 g (93%) de ácido 2-metil-4-pentafluorosulfanilbenzoico en
20 forma de cristales incoloros, p.f. 138-139°C.

25

g) *Ácido 2-metil-5-nitro-4-pentafluorosulfanilbenzoico*

30



35 6,0 g de ácido 2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico se disolvieron en 60 ml de una solución acuosa de HNO3 al 90% y, a TA, se añadieron gota a gota 6 ml de H2SO4 al 96%. Se dejó reposar a TA durante 28 h y luego se vertió en 300 g de hielo, se añadieron 300 mL de agua y, después de agitar durante 1 h, el producto se separó por filtración. El secado al aire dio como resultado 6,5 g de un sólido amarillo pálido, p.f. 218-220°C.

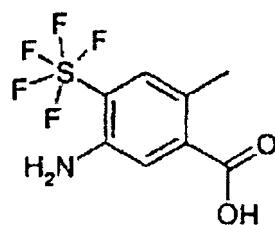
40

$$R_f \text{ (DIP/HOAc al 2\%)} = 0,27 \quad \text{MS(ES)}^-: 306.$$

45

h) *Ácido 5-amino-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico*

50



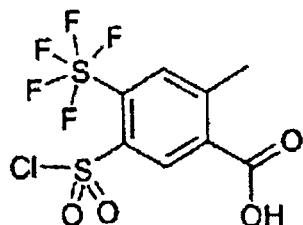
55 6,5 g de ácido 2-metil-5-nitro-4-pentafluorosulfanil-benzoico se disolvieron en 100 mL de MeOH y se añadieron 20 mL de HOAc y 500 mg de Pd al 10%/C. La hidrogenación se llevó a cabo bajo hidrógeno a la presión atmosférica y TA durante 20 h. La reacción era incompleta y, por lo tanto, se continuó con la hidrogenación bajo una presión de hidrógeno de 6 bar y a TA durante 48 h. Luego, el catalizador se separó por filtración y los disolventes se separaron en vacío. Se obtuvieron 5,7 g de un sólido gris pálido, p.f. 187-189°C.

60

$$R_f \text{ (DIP/HOAc al 2\%)} = 0,23 \quad \text{MS(ES)}^-: 276.$$

65

i) Ácido 5-clorosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico

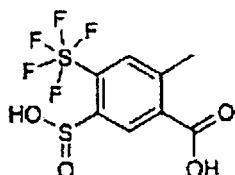


1,0 g de ácido 5-amino-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico se disolvieron en 30 mL de HOAc y se añadieron 30 g de hielo y 30 mL de una solución acuosa saturada de HCl. A continuación, a 0°C, se añadió gota a gota, a lo largo de un minuto, una solución de 274 mg de NaNO₂ en 1 mL de agua. se agitó a 0°C durante 15 minutos. A continuación, la suspensión resultante se añadió en porciones a una suspensión, enfriada hasta 0°C, de 6,1 mg de CuCl y 61,5 mg de CuCl₂ x 2H₂O en 30 mL de una solución saturada de SO₂ en HOAc. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo subsiguientemente 3 veces con 200 mL de dietil-éter cada vez. Para el secado se utilizó MgSO₄, y los constituyentes volátiles se separaron en vacío. Se obtuvieron 1,3 g del producto y se hicieron reaccionar adicionalmente de manera inmediata.

15

20

k) Ácido 2-metil-5-sulfino-4-pentaflurosulfanil-benzoico



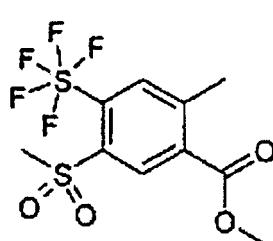
1,2 g de ácido 5-clorosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico se añadieron en porciones a una solución, calentada hasta 70°C, de 4,2 g de Na₂SO₃ en 50 mL de agua y, durante esto, el pH de la solución se mantuvo entre pH = 9 y pH = 11 con solución acuosa 2N de NaOH. Se agitó a 70°C durante 20 minutos, se enfrió hasta TA y se ajustó hasta pH = 1-2 con una solución acuosa de HCl. Se dejó reposar a TA durante 16 h y luego el producto se separó por filtración y se secó en vacío. Se obtuvieron 1,0 g de un sólido blanco, p.f. 288-290°C (con descomposición).

35

40

$$R_f \text{ (AE/MeOH 1:1)} = 0,52.$$

l) Éster metílico del ácido 5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico



55 1,0 g de ácido 2-metil-5-sulfino-4-pentaflurosulfanil-benzoico se suspendieron en 10 mL de agua y se añadieron 3,1 mL de una solución acuosa 2N de NaOH (fenolftaleína: básica). El agua se separó en vacío y luego se co-evaporó dos veces con 20 mL de tolueno cada vez. Despues, la sal disódica se disolvió en 40 mL de DMF anhidra y, después de la adición de 0,69 mL de yoduro de metilo, se agitó inicialmente a 60°C durante 4 h y luego a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua y se separó por filtración con succión una primera porción del producto (500 mg). El filtrado se ajustó a pH = 2 con solución acuosa de HCl y se extrajo 3 veces con 30 mL de AE cada vez. Para el secado se utilizó MgSO₄, y el disolvente se separó en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con DIP proporcionó 460 mg adicionales de cristales blancos. p.f. 127°C.

60

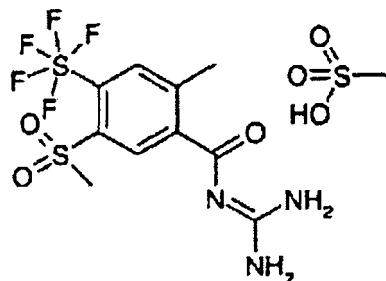
$$R_f \text{ (DIP)} = 0,36.$$

m) *N*-(5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina

0,70 g de cloruro de guanidina y 0,68 g de KOtBu se agitaron en 20 mL de DMF anhidra a TA durante 30 minutos. A continuación, esta suspensión se añadió a 0,43 g de éster metílico del ácido 5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoico y se agitó a TA durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 200 mL de agua, se ajustó a pH = 8 con solución acuosa de HCl y se extrajo 3 veces con 100 mL de AE cada vez. Para el secado se utilizó MgSO₄, y el disolvente se separó en vacío. El residuo se suspendió en 5 mL de CH₂Cl₂ y el producto se separó por filtración. Se obtuvieron 190 mg de cristales incoloros, p.f. 254-256°C.

10 R_f (AE) = 0,22 MS(ES⁺): 382.

Ejemplo 2

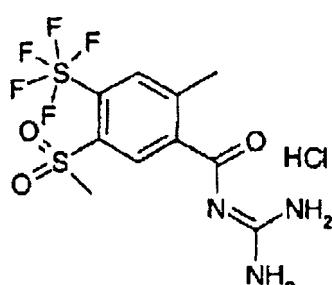
15 Sal de ácido *N*-(5-metanosulfonil-2-metil-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina-metanosulfónico

20

25

30 9,3 g del compuesto del título del Ejemplo 1 se suspendieron en 100 mL de agua y se añadió una solución de 2,3 g de ácido metanosulfónico en 10 mL de agua. Subsiguientemente, la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y luego el agua se separó en vacío para obtener 11,7 g de la sal de ácido metanosulfónico, que se recristalizó subsiguientemente en 110 ml de agua para obtener 10,0 g de sal de ácido *N*-(5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina-metanosulfónico en forma de cristales blancos, p.f. 230°C.

35 Ejemplo 3

Hidrocloruro de N-(5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina

40

45

50

300 mg del compuesto del título del Ejemplo 2 se suspendieron en 50 mL de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajeron dos veces con 40 mL de AE cada vez. La fase en AE se secó subsiguientemente sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 mL de MeOH y se mezcló con 2 mL de una solución acuosa al 10% de HCl. Los componentes volátiles se separaron en vacío para dejar 230 mg de cristales blancos, p.f. 276-278°C.

Determinación de la inhibición del NHE

La concentración inhibidora CI₅₀ para la inhibición del NHE1 se determinó como sigue:

60

La CI₅₀ para la inhibición del NHE1 se determinó en un ensayo FLIPR midiendo la recuperación de pH_i en líneas de células transfectadas que expresan NHE1 humano.

65 El ensayo se llevó a cabo en un FLIPR (lector de placas con formación de imágenes fluorométricas) con placas de microtitulación de 96 pocillos de paredes negras con bases transparentes. Las líneas de células transfectadas que expresan los diversos subtipos de NHE (la línea de células parental LAP-1 no muestra actividad de NHE endógena como resultado de la mutagénesis y la subsiguiente selección) se sembraron el día anterior a una densidad de ≈ 25.000 células/pocillo.

ES 2 287 788 T3

El medio de crecimiento para las células transfectadas (Iscove + suero de ternero fetal al 10%) contenía adicionalmente G418 como antibiótico de selección con el fin de asegurar la presencia de las secuencias transfectadas.

El ensayo real se inició con la retirada del medio de crecimiento y la adición de 100 μ l de tampón de carga por pocillo (5 μ m de BCECF-AM [éster acetoximetílico de 2',7'-bis(carboxietil)-5-(y-6)-carboxifluoresceína] en NH₄Cl 20 mM, cloruro de colina 115 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). A continuación, las células se incubaron a 37°C durante 20 minutos. Esta incubación condujo a la carga de las células con el colorante fluorescente, cuya intensidad de fluorescencia depende del pH_i, y con NH₄Cl que convierte las células en ligeramente alcalinas.

10 El precursor del colorante no fluorescente BCECF-AM es, en calidad de éster, permeable a la membrana. El colorante real BCECF no es permeable a la membrana, pero se libera en el interior de las células por parte de esterasas.

15 Después de esta incubación durante 20 minutos, el tampón de carga que contenía NH₄Cl y BCECF-AM libre se retiró mediante lavado durante tres veces en un lavador de células (Tecan Columbus), con en cada caso 400 μ l de tampón de lavado (cloruro de colina 133,8 mM, mM, KCl 4,7 mM, MgCl₂ 1,25 mM, CaCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). El volumen residual que permanecía en los pocillos era de 90 μ l (50-125 μ l posible). Esta etapa de lavado separó el BCECF-AM libre y resulta, 20 como consecuencia de la separación de los iones NH₄⁺ externos, en una acidificación intracelular (\approx pH_i 6,3-6,4).

25 Dado que el equilibrio de NH₄⁺ intracelular con NH₃ y H⁺ se perturbó por la separación del NH₄⁺ extracelular y por el subsiguiente paso momentáneo del NH₃ a través de la membrana de la célula, el proceso de lavado dio como resultado que NH₄⁺ permaneciera dentro de las células, lo cual fue la causa de la acidificación intracelular. Esto puede conducir finalmente a la muerte de la célula si persiste durante un tiempo suficientemente largo.

30 Era importante en este punto que el tampón de lavado estuviese exento de sodio (<1 mM), dado que los iones sodio extracelulares conducirían a una recuperación momentánea del pH_i a través de la actividad de las isoformas de NHE clonadas. También era importante que todos los tampones utilizados (tampón de carga, tampón de lavado, tampón de recuperación) no contuvieran iones HCO₃⁻, ya que la presencia de bicarbonato conduciría a la activación de sistemas reguladores de bicarbonato dependientes de pH_i interferentes en la línea de células LAP-1 parental.

35 Las placas de microtitulación con las células acidificadas se transfirieron luego (hasta 20 minutos después de la acidificación) al FLIPR. En el FLIPR, el colorante fluorescente intracelular se excitó mediante la luz a una longitud de onda de 488 nm generada por un láser de argón, y los parámetros medidos (potencia del láser, tiempo de iluminación y apertura de la cámara CCD incorporada en el FLIPR) se eligieron de modo que la señal de fluorescencia media por pocillo fuese entre 30.000 y 35.000 unidades de fluorescencia relativa.

40 La medición real en el FLIPR comenzó con una fotografía tomada por la cámara de CCD cada dos segundos bajo control de software. Después de diez segundos, la recuperación del pH intracelular se inició añadiendo 90 μ l de tampón de recuperación (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, MgCl₂ 1,25 mM, CaCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, HEPES 10 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con NaOH]) por medio del pipeteador de 96 pocillos incorporado en FLIPR.

45 Pocillos control positivos (100% de actividad de NHE) eran aquellos a los que se añade tampón de recuperación puro, mientras que los controles negativos (0% de actividad de NHE) recibieron tampón de lavado. El tampón de recuperación con el doble de la concentración de la sustancia de ensayo se añadió a todos los otros pocillos. La medición en el FLIPR terminó después de 60 mediciones (dos minutos).

50 Los datos brutos se exportan al programa ActivityBase. Este programa calcula primeramente las actividades de NHE para cada concentración de sustancia ensayada y, a partir de éstas, los valores CI₅₀ para las sustancias. Dado que el progreso de la recuperación de pH_i no era lineal a lo largo del experimento, sino que caía al final debido a una actividad decreciente de NHE a valores de pH_i mayores, era importante seleccionar, para la evaluación de la medición, la parte en la que el incremento en la fluorescencia de los controles positivos era lineal.

55

Ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de NHE1 [nM]
1	49

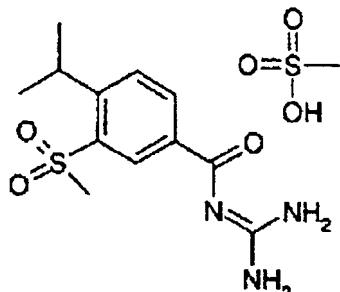
65

ES 2 287 788 T3

Farmacocinética in vivo - perfilado con el "n en un método"

Los datos de exposición y los volúmenes de distribución se determinaron como datos farmacocinéticos característicos como sigue:

5 El inhibidor del NHE1 del Ejemplo 1 de la invención y, como sustancia de referencia, la cariporida inhibidora del NHE1 conocida con la fórmula



10 se disolvieron en un medio acuoso ligeramente ácido (agua, pH 4, ajustado con ácido clorhídrico 1 M). La concentración de la formulación acuosa preparada de este modo era de aproximadamente 1,5 mg de cada sustancia por 1 g de solución. 10 ml de esta formulación se administraron en forma de un bolo sencillo mediante catéter en la vena yugular 15 de un perro beagle macho en ayunas (dosis, aproximadamente 1 mg de cada sustancia administrada por kg del peso corporal del perro). Se tomaron muestras de sangre por medio de un segundo catéter al cabo de 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h, y plasma heparinizado se preparó mediante centrifugación a 1000 G en tubos de plasma apropiados.

20 30 Las muestras de plasma se elaboraron y, después de una separación por HPLC, se cuantificaron mediante MS/MS. La alta especificidad de este método permitió una determinación simultánea de una pluralidad de sustancias. Las exposiciones se pudieron calcular utilizando el programa de ordenador WinNonlin a partir de las gráficas de concentración-tiempo (véase la figura 1) y se compararon con la exposición de la sustancia de referencia NHE1 conocida. Dado que 25 las diversas sustancias se midieron en el mismo animal al mismo tiempo, el resultado era una comparación fiable de 30 los compuestos y fue posible una clasificación de los volúmenes de distribución.

Compuesto	Volumen de distribución [l/kg de peso corporal]
Ejemplo 1	1,67
Sustancia de referencia cariporida	2,94

40 45 50 Es claramente evidente a partir de las gráficas de concentración-tiempo en la figura 1 que el compuesto de la invención queda retenido en la sangre también a lo largo de un mayor período y, así, la exposición es aproximadamente 2-3 veces mayor que con la sustancia de referencia cariporida. La cariporida no es detectable en el plasma al cabo de 24 horas.

Los encabezamientos y signos en la figura eran como sigue:

55 60 Fig.1: gráficas de concentración-tiempo en el plasma sanguíneo de perros después de administración en cada caso de aproximadamente 1 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 y de cariporida.

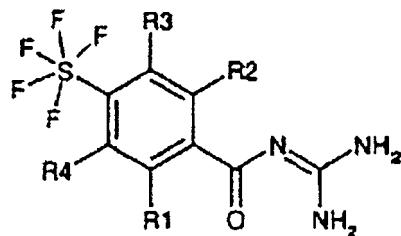
Eje y: concentración del compuesto medido en $\mu\text{g}/\text{ml}$ en plasma

65 Eje x: tiempo en h

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I

5



10

15

en la que significan

20 R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

R5 y R6,

25 independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

m cero, 1 ó 2

n, o, p, q, r y s,

30 independientemente uno de otro, cero ó 1;

R2 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₇R₈, -O_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃ o -(SO_w)_x-(CH₂)_y-(CF₂)_z-CF₃;

35

R7 y R8,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

w cero, 1 ó 2

40

t, u, v, x, y y z,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

45

R3 Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR₉R₁₀, -O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

R9 y R10,

50

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

a, b y c,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

55

d cero, 1 ó 2;

e cero ó 1:

60

f cero, 1, 2, 3 ó 4;

g cero ó 1;

o

65

R3 -(CH₂)_h-fenilo o -O-fenilo,

ES 2 287 788 T3

en que los radicales fenilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-O_j-(CH_2)_k-CF_3$, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

- 5 j cero ó 1;
- k cero, 1, 2 ó 3;
- h cero, 1, 2, 3 ó 4;

10 o

R3 $-(CH_2)_{aa}$ -heteroarilo,

15 que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

- 20 bb cero ó 1;
- cc cero, 1, 2 ó 3;
- aa cero, 1, 2, 3 ó 4;

25 R4 hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CN, $-SO_2CH_3$, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR11R12, $-O_{dd}-(CH_2)_{ee}-(CF_2)_{ff}-CF_3$, $-(SO_{gg})_{hh}-(CH_2)_{jj}-(CF_2)_{kk}-CF_3$, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

30 R11 y R12,

35 independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o $-CH_2-CF_3$;

 dd, ee y ff,

- independientemente uno de otro, cero ó 1;
- gg cero, 1 ó 2;
- hh cero ó 1:
- jj cero, 1, 2, 3 ó 4;
- kk cero ó 1;

40 o

45 R4 $-(CH_2)_{ll}$ -fenilo o $-O$ -fenilo,

50 en que los radicales fenilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-O_{mm}-(CH_2)_{nn}-CF_3$, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

- 55 mm cero ó 1;
- nn cero, 1, 2 ó 3;
- ll cero, 1, 2, 3 ó 4;

60 o

R4 $-(CH_2)_{oo}$ -heteroarilo,

65 que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-O_{pp}-(CH_2)_{rr}-CF_3$, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y $-SO_2CH_3$;

- pp cero ó 1;
- rr cero, 1, 2 ó 3;
- oo cero, 1, 2, 3 ó 4;

ES 2 287 788 T3

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que significan:

- 5 R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;
- 10 R5 y R6,
independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;
- m cero, 1 ó 2
n, o, p, q, r y s,
- 15 independientemente uno de otro, cero ó 1;
- R2 hidrógeno o F;
- 20 R3 Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR₉R₁₀, -O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;
- 25 R9 y R10,
independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;
- a, b y c,
independientemente uno de otro, cero ó 1;
- 30 d cero, 1 ó 2;
e cero ó 1:
f cero, 1, 2, 3 ó 4;
35 g cero ó 1;
- o
- 40 R3 -(CH₂)_h-fenilo o -O-fenilo,
en que los radicales fenilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;
- 45 j cero ó 1;
k cero, 1, 2 ó 3;
50 h cero, 1, 2, 3 ó 4;
- o
- 55 R3 -(CH₂)_{aa}-heteroarilo,
que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;
- 60 bb cero ó 1;
cc cero, 1, 2 ó 3;
aa cero, 1, 2, 3 ó 4;
- 65 R4 hidrógeno o F;
- así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 287 788 T3

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que significan:

- R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O-CH₂-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃;
- 5 R5 y R6,
independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;
- 10 m cero, 1 ó 2
q y r,
independientemente uno de otro, cero ó 1;
- 15 R2 hidrógeno o F;
- R3 Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, alcoxi con 1, 2, 3, ó 4 átomos de C, NR₉R₁₀, -O-CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;
- 20 R9 y R10,
independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;
- 25 d cero, 1 ó 2;
e cero ó 1:
- 30 R3 fenilo,
que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;
- 35 j cero ó 1;
k cero, 1, 2 ó 3;
- 40 R3 heteroarilo,
que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, alcoxi con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;
- 45 bb cero ó 1;
cc cero, 1, 2 ó 3;
- 50 R4 hidrógeno o F;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que significan:
- 55 R1 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, metoxi, etoxi, F, Cl, NR₅R₆, -O-CH₂-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃;
- 60 R5 y R6,
independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;
- 65 m cero, 1 ó 2
q y r,
independientemente uno de otro, cero ó 1;

5 R2 hidrógeno o F;

R3 Cl, -CN, -SO₂CH₃, metoxi, etoxi, NR₉R₁₀, -O-CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C ó cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C, en que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

R9 y R10,

independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo o -CH₂-CF₃;

10 d cero, 1 ó 2;

e cero ó 1:

15 o

R3 fenilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

j y k,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

25 o

R3 heteroarilo,

que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

bb y cc,

independientemente uno de otro, cero ó 1;

35

R4 hidrógeno o F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

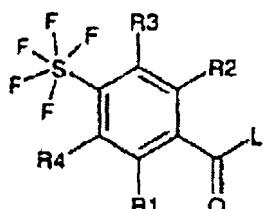
40

5. Compuestos de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionados de: N-(5-metanosulfonil-2-metil-4-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

45

6. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5 o sus sales farmacéuticamente aceptables, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

55



II

60

en que R1 a R4 tienen el significado establecido en las reivindicaciones 1 a 4, y L representa un grupo lábil que puede sufrir sustitución nucleófila, con guanidina.

65

7. Compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento.

8. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de lesión aguda o crónica, enfermedades o secuelas indirectas de órganos y tejidos provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión, para el tratamiento o

profilaxis de arritmias, de fibrilación ventricular cardíaca que amenaza la vida, de infarto de miocardio, de angina de pecho, para el tratamiento o profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de apoplejía o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o profilaxis de estados de choque, de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, de cáncer, de metástasis, de hipertrofia de la próstata y de hiperplasia de la próstata, de ateroesclerosis o de perturbaciones del metabolismo de los lípidos, de hipertensión sanguínea, de hipertensión esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades que resultan de una supraexcitabilidad del SNC, epilepsia o convulsiones inducidas centralmente, de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o lesión tardía procedente de diabetes, de trombosis, de enfermedades que resultan de una disfunción endotelial, de claudicación intermitente, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas de órganos internos, enfermedades fibróticas del hígado, enfermedades fibróticas del riñón, enfermedades fibróticas de los vasos y enfermedades fibróticas del corazón, para el tratamiento o profilaxis del fallo del corazón o del fallo del corazón congestivo, de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, de enfermedades provocadas por protozoos, de malaria y de coccidiosis en aves de corral, y para el uso para operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para preservar y almacenar trasplantes para procesos quirúrgicos, para uso en operaciones de derivación (bypass), para uso en la reanimación después de una parada cardíaca, para prevenir el cambio de los tejidos relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y la reducción de efectos cardiotóxicos en tirotoxicosis o para producir un coadyuvante de diagnóstico.

9. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de lesión aguda o crónica, enfermedades o secuelas indirectas de órganos y tejidos provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión, para el tratamiento o profilaxis de arritmias, de fibrilación ventricular cardíaca que amenaza la vida, de infarto de miocardio, de angina de pecho, para el tratamiento o profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de apoplejía o de estados isquémicos de órganos y tejidos periféricos, para el tratamiento o profilaxis de estados de choque, de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, de cáncer, de metástasis, de hipertrofia de la próstata y de hiperplasia de la próstata, de ateroesclerosis o de perturbaciones del metabolismo de los lípidos, de hipertensión sanguínea, de hipertensión esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o profilaxis de diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o lesión tardía procedente de diabetes, de trombosis, de trastornos que resultan de una disfunción endotelial, de claudicación intermitente, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas de órganos internos, enfermedades fibróticas del hígado, enfermedades fibróticas del riñón, enfermedades fibróticas de los vasos y enfermedades fibróticas del corazón, para el tratamiento o profilaxis del fallo del corazón o del fallo del corazón congestivo, de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, de enfermedades provocadas por protozoos, de malaria y de coccidiosis en aves de corral, y para el uso para operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para preservar y almacenar trasplantes para procesos quirúrgicos, para uso en operaciones de derivación (bypass), para uso en la reanimación después de una parada cardíaca, para prevenir el cambio de los tejidos relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y la reducción de efectos cardiotóxicos en tirotoxicosis o para producir un coadyuvante de diagnóstico.

10. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 9 en combinación con medicamentos o ingredientes activos cardiotóxicos y citotóxicos para producir un medicamento con propiedades cardiotóxicas y citotóxicas reducidas.

11. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos según la reivindicación 8 y/o 9 para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de lesión aguda o crónica, enfermedades o secuelas indirectas de órganos y tejidos causados por sucesos isquémicos o de reperfusión.

12. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos según la reivindicación 8 y/o 9 para producir un medicamento para el tratamiento de fibrilación ventricular cardíaca que amenaza la vida.

13. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos según la reivindicación 8 y/o 9 para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de metástasis.

14. Uso de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos según la reivindicación 8 y/o 9 para producir un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos fibróticos del corazón, de fallo del corazón o de fallo del corazón congestivo.

15. Medicina para uso humano, veterinario o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 287 788 T3

16. Medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, en combinación con otros ingredientes farmacológicamente activos o medicamentos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

