



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 305**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **03740255 .9**
86 Fecha de presentación : **16.06.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1517687**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

54 Título: **Medicamento para el tratamiento del “síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica”.**

30 Prioridad: **20.06.2002 DE 102 27 668**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 172
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Ries, Uwe;**
Wienen, Wolfgang y
Schüly, Uwe

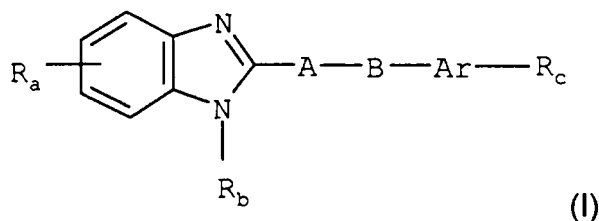
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

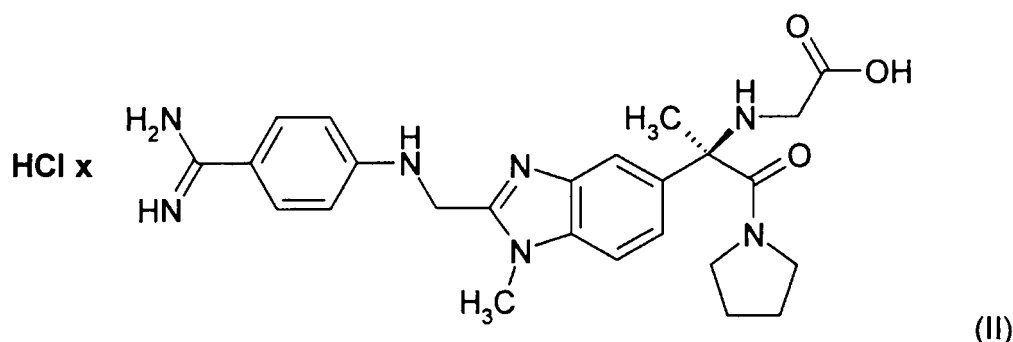
DESCRIPCIÓN

Medicamento para el tratamiento del “síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica”.

La presente invención se refiere a la utilización de determinados bencimidazoles de fórmula general (I)



y, en particular, del compuesto de la fórmula (II)



para la preparación de un medicamento para el tratamiento del “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica”.

El “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (“síndrome una reacción de inflamación sistémica”, en lo que sigue abreviado “SIRS”; Bone R.C. *et al.*: “Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis”, ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, Chest (1992) 101: 1644) se observa en relación con insultos (ataques) o traumas del más diverso tipo. En este caso, se manifiestan los síntomas típicos de una reacción de inflamación sistémica tales como, en particular:

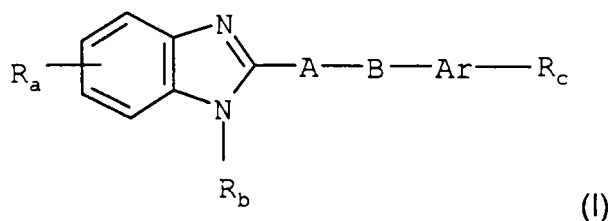
- (a) una temperatura del cuerpo aumentada o disminuida por encima de 38°C o bien por debajo de 36°C,
- (b) una frecuencia cardíaca de más de 90 pulsaciones por minuto,
- (c) una respiración acelerada con una frecuencia de respiración superior a 20 por minuto o una hiperventilación con una PaCO₂ menor que 32 mm de Hg,
- (d) variaciones en el cuadro de glóbulos blancos con números de leucocitos superiores a 12.000/mm³ y/o 4.000 mm³ o la presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros.

Las causas de la aparición de la aparición de SIRS son múltiples. Una causa importante son infecciones, en particular aquellas provocadas por bacterias gram-positivas o gram-negativas, hongos, virus u organismos unicelulares eucarióticos, así como infecciones mixtas con diferentes agentes patógenos (Balk R.A.: “Severe Sepsis and Septic Shock”, Critical Care Clinics (2000) 16: 179; Riewald M., Riess H.: “Treatment Options for Clinically Recognized Disseminated Intravascular Coagulation”, Seminars in Thrombosis and Hemostasis (1998) 24:53). En este caso, se manifiesta frecuentemente también el cuadro clínico de la sepsis o septicemia. La sepsis se define como una infección general con fenómenos patológicos los cuales, como consecuencia de una siembra constante o periódica de microorganismos desde un foco, aparecen en el torrente circulatorio. Agentes patógenos de la sepsis que se presentan frecuentemente son agentes patógenos gram-negativos tales como, por ejemplo, *Escherichia coli* y otras enterobacteriáceas (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, *Serratia* y *Bacteroides*. Agentes patógenos gram-positivos son, por ejemplo, estafilococos, estreptococos, neumococos, enterococos y *Clostridium perfringens*. Síntomas clínicos de la sepsis son, típicamente, una fiebre alta e intermitente, escalofríos y un estado general claramente perjudicado que llega hasta la demencia. En el transcurso ulterior de la enfermedad puede producirse un aumento del bazo (blando) e hígado, así como lesiones infecciosas-tóxicas en órganos internos (riñón, pulmones, corazón). La terapia consiste esencialmente en un tratamiento antibiótico, orientándose la elección del antibiótico en función del agente patógeno (a menudo cefalosporinas o penicilinas resistentes a penicilinas en combinación con un aminoglicósido). El pronóstico es grave, incluso en el caso de utilizar medidas médicas intensas.

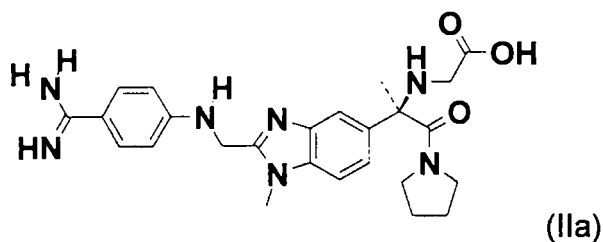
La letalidad ronda en torno al 50%. Están afectados de modo particularmente crítico pacientes mayores, enfermos o inmunocomprometidos.

Ejemplos de causas no infecciosas para la aparición de SIRS son: pancreatitis, isquemias sistémicas y delimitadas a órganos, traumas de diversa naturaleza (por ejemplo fracturas múltiples de huesos), lesiones de tejidos, quemaduras de gran superficie, operaciones prolongadas, choque de diferentes causas, incluido el choque por hemorragia y un estado después de fallo circulatorio del corazón hasta la falta de pulso y estado después de reanimación, el fallo de órganos inducido inmunológicamente y reacciones inflamatorias que son inducidas por la administración de mediadores potenciales de un proceso de inflamación tales como, por ejemplo, “factor de necrosis de tumores” y otras citoquinas.

Compuestos de la fórmula general (I)

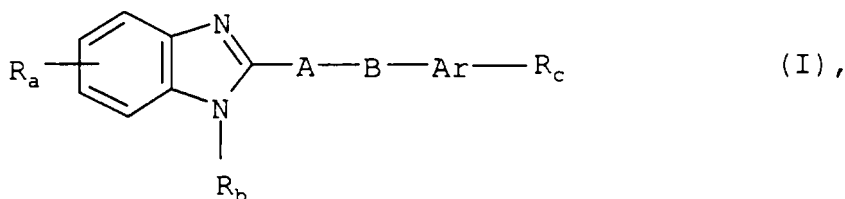


y, en particular, el compuesto (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidino-carbonil)-etil]-bencimidazol de la fórmula (IIa)



son conocidos a partir del documento WO 00/01704. Asimismo, a partir del documento WO 00/01704 es conocido su efecto antitrombótico.

Sorprendentemente, se encontró que bencimidazoles de la fórmula general (I)



en la que

Ar significa un grupo fenileno o naftileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃,

un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C₁₋₃,

A significa un grupo alquilenos C₁₋₃,

B significa un átomo oxígeno o azufre, un grupo metileno, carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, en el que la parte de alquilo puede estar mono- o di-sustituida con un grupo carboxi,

R_a significa un grupo R₁-CO-cicloalquilo C₃₋₅, en el que

R₁ representa un grupo alcoxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₄-amino o di-(alquil C₁₋₄)-amino, en los que en cada caso la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo carboxi,

ES 2 289 305 T3

un grupo cicloalquilenimino o cicloalquenilenimino de 4 a 7 miembros, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo, al mismo tiempo, con un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-amino, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilamino, 1-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, 3-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, 1,3-di-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino,

un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, sustituido con un grupo hidroxilo,

un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , al cual puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo morfolino, piperazino, N-(alquil C_{1-3})-piperazino, pirrolino, 3,4-deshidropiperidino o pirrol-1-ilo,

un grupo R_2 -CX-cicloalquilo C_{3-5} , en el que

R_2 representa un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , conteniendo el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de nitrógeno, y pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo, precedentemente mencionado, con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-carboxi-alquil C_{1-3} -amino, y

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquil C_{1-3} -imino, alcoxi C_{1-3} -imino, alquil C_{1-3} -hidrazino, di-(alquil C_{1-3})-hidrazino, alcanoil C_{2-4} -hidrazino, N-(alquil C_{1-3})-alcanoil C_{2-4} -hidrazino o alquilideno C_{1-3} , que en cada caso en la parte de alquilo o alcanoil o en la parte de alquilo y alcanoil pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} sustituido con un grupo imidazol o imidazolona, en los que

el anillo de imidazol puede estar sustituido con un grupo fenilo o carboxi y con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con uno, dos o tres grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar sustituido uno de los sustituyentes de alquilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, y

el anillo de imidazolona puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino y,

adicionalmente a los anillos de imidazol e imidazolona precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo o piridina a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo imidazolidin-2,4-dion-5-ilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo al mismo tiempo con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido

con un grupo alquil C_{1-3} - Y_1 -alquilo C_{1-3} , $HOOC$ -alquil C_{1-3} - Y_1 -alquilo C_{1-3} , tetrazolil-alquil C_{1-3} - Y_2 , R_3NR_4 o R_3NR_4 -alquilo C_{1-3} y

con un grupo isoxazolidinilcarbonilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , con un grupo pirrolinocarbonilo, 3,4-deshidropiperidinocarbonilo, pirrol-1-il-carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar sustituida la parte de cicloalquilenimino en los grupos precedentemente mencionados con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} y al mismo tiempo, en cada caso, una parte de alquilo o sustituyente de alquilo de los grupos alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo precedentemente mencionados puede estar sustituida con un grupo carboxi, y los átomos de hidrógeno remanentes del grupo alquilo C_{1-4} pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, en los que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-3} - Y_1 -alquil C_{1-3} - Y_2 , carboxi-alquil C_{1-3} - Y_1 -alquil C_{1-3} - Y_2 , alquil C_{1-3} - Y_2 o carboxi-alquil C_{1-3} - Y_2 o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, representa un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} , en los que

ES 2 289 305 T3

Y_1 representa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, -NH, -NH-CO o -NH-CO-NH e

Y_2 representa un enlace carbono-nitrógeno o un grupo carbonilo, sulfonilo, imino o -NH-CO, estando enlazado el grupo carbonilo del grupo -NH-CO con el átomo de nitrógeno del grupo R_3NR_4 , y los grupos imino que se presentan en la definición de los radicales Y_1 e Y_2 pueden estar sustituidos, en cada caso, adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} sustituidos con un grupo R_5NR_6 , en los que

R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilcarbonilo, fenilsulfonilo o piridinilo y

R_6 representa un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} o carboxi-alquil C_{1-3} -carbonilo,

un grupo alquilo C_{1-3} que está sustituido con un grupo alcanofilo C_{2-4} o cicloalcanofilo C_{5-7} y con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un átomo de cloro, bromo o yodo,

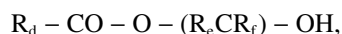
R_b significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

R_c significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , en donde

los grupos carboxi mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar reemplazados, además, por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, o

los grupos amino e imino mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar sustituidos, además, por un radical separable *in vivo*, entendiéndose

por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el que la parte de alcohol es un alcohol C_{1-6} , un fenil-alcohol C_{1-3} , un cicloalcohol C_{3-9} , pudiendo estar sustituido un cicloalcohol C_{5-8} adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalcohol C_{5-8} , en el que un grupo metileno en posición 3 ó 4 está reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenil-alcoxi C_{1-3} -carbonilo o alcanofilo C_{2-6} , y la parte de cicloalcohol puede estar sustituida adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalquenol C_{4-7} , un alquenol C_{3-5} , un fenil-alquenol C_{3-5} , un alquinol C_{3-5} o un fenil-alquinol C_{3-5} , con la condición de que ningún enlace en el átomo de nitrógeno parta de un átomo de carbono que porta un doble o triple enlace, un cicloalquil C_{3-8} -alcohol C_{1-3} , un bicicloalcohol con un total de 8 a 10 átomos de carbono que en la parte de bicicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol o un alcohol de la fórmula



en el que

R_d representa un grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,

R_e representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} o fenilo y

R_f representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas se entiende un grupo tetrazol-5-ilo, fenilcarbonilaminocarbonilo, trifluorometilcarbonilaminocarbonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilamino, fenilsulnilamino, bencilsulfonilamino, trifluorometilsulfonilamino, alquil C_{1-6} -sulfonil-aminocarbonilo, fenilsulnilaminocarbonilo, bencilsulfonilaminocarbonilo o perfluoro-alquil C_{1-6} -sulfonil-aminocarbonilo,

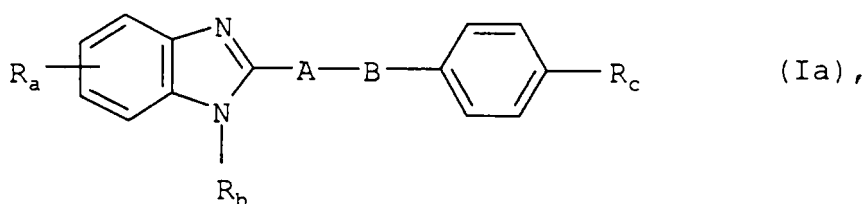
y por un radical separable *in vivo* de un grupo imino o amino se entiende un grupo hidroxilo, un grupo benzoilo mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, un grupo piridinilo o un grupo alcanofilo C_{1-16} , un grupo 3,3,3-tricloropropionilo o aliloxicarbonilo, un grupo alcoxi C_{1-16} -carbonilo o alquil C_{1-16} -carbonilo, en los que átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor o cloro, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6} -carbonilo, un grupo 3-amino-propionilo, en el que el grupo amino puede estar mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} , y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo alquil C_{1-3} -sulfonil-alcoxi C_{2-4} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{2-4} -alcoxi C_{2-4} -carbonilo, R_d -CO-O-(R_dCR_f)-O-CO, alquil C_{1-6} -CO-NH-(R_gCR_h)-O-CO o alquil C_{1-6} -CO-O-(R_gCR_h)-(O-CO), en los que R_d a R_f están definidos como se menciona precedentemente y

R_g y R_h , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C_{1-3} ,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, pueden utilizarse también para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del SIRS, del fallo circulatorio agudo del corazón, del fallo de los órganos después de reanimación, del fallo pulmonar agudo y del síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS - siglas en inglés) y, en particular, de la sepsis.

Por consiguiente, la invención se refiere a la utilización de bencimidazoles de la fórmula (I) antes indicada, en la que R_a , R_b , R_c , A, B y Ar tienen los significados antes mencionados, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del SIRS, de la bacteriemia y/o de la sepsis, incluida la “sepsis severa”, del fallo circulatorio agudo del corazón, del fallo de los órganos después de reanimación, del fallo pulmonar agudo y del ARDS.

Preferiblemente, se utilizan bencimidazoles de la fórmula general (Ia)



en la que

A significa un grupo alquileo C_{1-3} ,

B significa un átomo oxígeno o azufre, un grupo metileno, carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que la parte de alquilo puede estar mono- o di-sustituida con un grupo carboxi,

R_a significa un grupo R_1 -CO-cicloalquilo C_{3-5} , en el que

R_1 representa un grupo alcoxi C_{1-3} , amino, alquil C_{1-4} -amino o di-(alquil C_{1-4})-amino, en los que en cada caso la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo carboxi,

un grupo cicloalquilenimino o cicloalquenilenimino de 4 a 7 miembros, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo, al mismo tiempo, con un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-amino, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilamino, 1-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, 3-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino ó 1,3-di-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino,

un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, sustituido con un grupo hidroxilo,

un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , al cual puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo morfolino, piperazino, N-(alquil C_{1-3})-piperazino, pirrolino, 3,4-deshidro-piperidino o pirrol-1-ilo,

un grupo R_2 -CX-cicloalquilo C_{3-5} , en el que

R_2 representa un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , conteniendo el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de nitrógeno, y pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo, precedentemente mencionado, con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-carboxi-alquil C_{1-3} -amino, y

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquil C_{1-3} -imino, alcoxi C_{1-3} -imino, alquil C_{1-3} -hidrazino, di-(alquil C_{1-3})-hidrazino, alcanoil C_{2-4} -hidrazino, N-(alquil C_{1-3})-alcanoil C_{2-4} -hidrazino o alquilideno C_{1-3} , que en cada caso en la parte de alquilo o alcanoil o en la parte de alquilo y alcanoil pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} sustituido con un grupo imidazol o imidazolona, en los que

el anillo de imidazol puede estar sustituido con un grupo fenilo o carboxi y con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con uno, dos o tres grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar sustituido uno de los sustituyentes de alquilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, y

el anillo de imidazolona puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino y,

adicionalmente a los anillos de imidazol e imidazolona precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo o piridina a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo imidazolidin-2,4-dion-5-ilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo al mismo tiempo con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido

con un grupo alquil C_{1-3} - Y_1 -alquilo C_{1-3} , $HOOC$ -alquil C_{1-3} - Y_1 -alquilo C_{1-3} , tetrazolil-alquil C_{1-3} - Y_2 , R_3NR_4 o R_3NR_4 -alquilo C_{1-3} y

con un grupo isoxazolidin-1-ilcarbonilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , con un grupo pirrolinocarbonilo, 3,4-deshidro-piperidinocarbonilo, pirrol-1-il-carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar sustituida la parte de cicloalquilenimino en los grupos precedentemente mencionados con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} y al mismo tiempo, en cada caso, una parte de alquilo o sustituyente de alquilo de los grupos alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo precedentemente mencionados puede estar sustituida con un grupo carboxi, y los átomos de hidrógeno remanentes del grupo alquilo C_{1-4} pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, en los que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-3} - Y_1 -alquil C_{1-3} - Y_2 , carboxi-alquil C_{1-3} - Y_1 -alquil C_{1-3} - Y_2 , alquil C_{1-3} - Y_2 o carboxi-alquil C_{1-3} - Y_2 o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, representa un grupo ciclo-alquilenimino de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} , en los que

Y_1 representa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, $-NH$, $-NH-CO$ o $-NH-CO-NH$ e

Y_2 representa un enlace carbono-nitrógeno o un grupo carbonilo, sulfonilo, imino o $-NH-CO$, estando enlazado el grupo carbonilo del grupo $-NH-CO$ con el átomo de nitrógeno del grupo R_3NR_4 , y los grupos imino que se presentan en la definición de los radicales Y_1 e Y_2 pueden estar sustituidos, en cada caso, adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} sustituidos con un grupo R_5NR_6 , en los que

R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilcarbonilo, fenilsulfonilo o piridinilo y

R_6 representa un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} o carboxi-alquil C_{1-3} -carbonilo,

un grupo alquilo C_{1-3} que está sustituido con un grupo alcanoil C_{2-4} o cicloalcanoil C_{5-7} y con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un átomo de cloro, bromo o yodo,

R_b significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R_c significa un grupo ciano o un grupo amidino que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , con uno o dos grupos alcoxi C_{1-8} ,

pudiendo estar sustituidos los grupos carboxi, amino e imino mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados, además, con un radical separable *in vivo* tal como se define antes,

así como sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Además, preferiblemente se utilizan bencimidazoles de la fórmula general Ia antes indicada, en la que

ES 2 289 305 T3

A significa un grupo alquileo C_{1-3} ,

B significa un átomo oxígeno, un grupo metileno, imino o N-(alquil C_{1-3})-imino, en el que la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo carboxi,

R_a significa un grupo cicloalquilo C_{3-5} sustituido con el radical R_1 -CO, en el que

R_1 representa un grupo alcoxi C_{1-3} , amino, alquil C_{1-4} -amino o di-(alquil C_{1-4})-amino, en los que en cada caso la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo carboxi,

un grupo cicloalquilenimino o cicloalquileniminio de 4 a 7 miembros, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo, al mismo tiempo, con un grupo hidroxil, alcoxi C_{1-3} , carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-amino, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilamino, 1-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, 3-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino ó 1,3-di-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino,

un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , al cual puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo morfolino, piperazino, N-(alquil C_{1-3})-piperazino, pirrolino, 3,4-deshidro-piperidino o pirrol-1-ilo,

un grupo cicloalquilo C_{3-5} sustituido en posición 1 con el radical R_2 -CX, en el que

R_2 representa un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , conteniendo el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de nitrógeno, y pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo, precedentemente mencionado, con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-carboxi-alquil C_{1-3} -amino, y

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquil C_{1-3} -imino, alcoxi C_{1-3} -imino o alquilideno C_{1-3} , que en cada caso en la parte de alquilo o alcoxi pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-3} sustituido en posición 1 con un grupo imidazol o imidazolona, en los que

el anillo de imidazol puede estar sustituido con un grupo fenilo o carboxi y con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con uno, dos o tres grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar sustituido uno de los sustituyentes de alquilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, y

el anillo de imidazolona puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino y,

adicionalmente a los anillos de imidazol e imidazolona precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo o piridina a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo imidazolidin-2,4-dion-5-ilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo al mismo tiempo con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-4} , que en posición 1 está sustituido

con un grupo R_3NR_4 o R_3NR_4 -alquilo C_{1-3} y

con un grupo pirrolinocarbonilo, 2,3-deshidro-piperidinocarbonilo, imidazol-1-il-carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, isoxazolidin-1-il-carbonilo o cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar sustituida la parte de cicloalquilenimino en los grupos precedentemente mencionados con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} y al mismo tiempo, en cada caso, una parte de alquilo o sustituyente de alquilo de los grupos alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo precedentemente mencionados puede estar sustituida con un grupo carboxi, y los átomos de hidrógeno remanentes del grupo alquilo C_{1-4} pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, en los que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

ES 2 289 305 T3

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil $C_{1-3}-Y_2$ o carboxi-alquil $C_{1-3}-Y_2$ o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, representa un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido en posición 1 con un grupo carboxi, alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} , en los que

Y_2 representa un enlace carbono-nitrógeno o un grupo carbonilo, imino o $-NH-CO$, estando enlazado el grupo carbonilo del grupo $-NH-CO$ con el átomo de nitrógeno del grupo R_3NR_4 , y el grupo imino que se presenta en la definición del radical Y_2 puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} sustituidos en posición 1 con un grupo R_5NR_6 , en los que

R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilcarbonilo, fenilsulfonilo o piridinilo y

R_6 representa un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} o carboxi-alquil C_{1-3} -carbonilo,

un grupo alquilo C_{1-3} que está sustituido con un grupo

alcanoilo C_{2-4} o cicloalcanoilo C_{5-7} y con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un átomo de cloro, bromo o yodo,

R_b significa un grupo alquilo C_{1-3} y

R_c significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, alcoxi C_{1-8} -carbonilo, acetoximetiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o benzofilo, pudiendo estar mono- o di-sustituida la parte de benzofilo con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , y pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

así como sus ésteres alcanólicos C_{1-3} , sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

En una forma de realización particularmente preferida, para la preparación del medicamento antes mencionado se utilizan bencimidazoles de la fórmula general (Ia) antes indicada, en la que

A significa un grupo metileno,

B significa un átomo oxígeno o un grupo imino,

R_a significa un grupo ciclopropilo sustituido en posición 1 con el radical R_1-CO , en el que

R_1 representa un grupo pirrolidino o piperidino, eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo, en los que en cada caso la parte de metilo o etilo puede estar sustituida con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-carboxi-alquil C_{1-3} -amino,

un grupo ciclopropilo sustituido en posición 1 con el radical R_2-CX , en el que

R_2 representa un grupo fenilo, piridilo o pirazolilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ,

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alcoxi C_{1-3} -imino o alquilideno C_{1-3} , que en cada caso en la parte de alquilo o alcoxi pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-2} sustituido en posición 1 con un grupo imidazol, en el que el anillo de imidazol puede estar sustituido con un grupo fenilo o carboxi y con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o con uno, dos o tres grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar sustituido uno de los sustituyentes de alquilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, pudiendo estar condensado adicionalmente a los anillos de imidazol precedentemente mencionados un anillo de fenilo o piridina a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo alquilo C_{1-2} sustituido en posición 1 con un grupo bencimidazol-1-ilo, pudiendo estar sustituido el anillo de imidazolona con un grupo metilo o etilo, eventualmente sustituido con un grupo carboxi,

un grupo metilo o etilo, que en posición 1 está sustituido

con un grupo R_3NR_4 o R_3NR_4 -alquilo C_{1-3} y

con un grupo di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, con un grupo isoxazolidin-1-ilcarbonilo, con un grupo pirrolidinocarbonilo o piperidinocarbonilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustitui-

ES 2 289 305 T3

do en los grupos precedentemente mencionados en cada caso una parte de alquilo o sustituyente de alquilo con un grupo carboxi, en los que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil $C_{1-3}-Y_2$ o carboxi-alquil $C_{1-3}-Y_2$ o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, representa un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, en los que

Y_2 representa un enlace carbono-nitrógeno, un grupo carbonilo o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquilo C_{1-2} sustituido en posición 1 con un grupo R_5NR_6 , en el que

R_5 representa un grupo piridinilo, fenilcarbonilo o fenilsulfonilo, y

R_6 representa un grupo alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} ,

un grupo n-propilo sustituido en posición 3 con un átomo de cloro, que en posición 1 está sustituido con un grupo ciclopentilcarbonilo,

un grupo ciclopropilo sustituido en posición 1 con un grupo ciclopentilamino, que está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo carboxi-alquil C_{1-3} -carbonilo,

R_b significa un grupo metilo y

R_c significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C_{1-8} -carbonilo, acetoximetiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o benzoílo, o sus ésteres alcanólicos C_{1-3} , sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Además, preferiblemente, se utilizan bencimidazoles de la fórmula general (Ia) antes indicada, en la que

A significa un grupo metileno,

B significa un grupo imino,

R_a significa un grupo ciclopropilo sustituido en posición 1 con el radical R_1-CO , en el que

R_1 representa un grupo pirrolidino o piperidino, eventualmente sustituido con un grupo metilo o etilo, en los que en cada caso la parte de metilo o etilo puede estar sustituida con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-carboxi-alquil C_{1-3} -amino,

un grupo ciclopropilo sustituido en posición 1 con el radical R_2-CX , en el que

R_2 representa un grupo fenilo, piridilo o pirazolilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ,

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alcoxi C_{1-3} -imino o alquilideno C_{1-3} , que en cada caso en la parte de alquilo o alcoxi pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-2} sustituido en posición 1 con un grupo imidazol, en el que el anillo de imidazol puede estar sustituido con 1 a 3 grupos metilo o con dos grupos metilo y un grupo etilo, pudiendo estar sustituido adicionalmente uno de los sustituyentes de metilo o etilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi,

un grupo metilo o etilo, que en posición 1 está sustituido

con un grupo R_3NR_4 o $R_3NR_4-CH_2$ y

con un grupo di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, un grupo pirrolidinocarbonilo o piperidinocarbonilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido en los grupos precedentemente mencionados en cada caso una parte de alquilo o sustituyente de alquilo con un grupo carboxi, en los que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

R_4 representa un grupo alquil $C_{1-3}-Y_2$ o carboxi-alquil $C_{1-3}-Y_2$, en los que

Y_2 representa un enlace carbono-nitrógeno, un grupo carbonilo o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} ,

R_b significa un grupo metilo y

R_c significa un grupo amidino, eventualmente sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₈-carbonilo, acetoximetiloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo o benzoilo, o sus ésteres alcanólicos C₁₋₃, sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

Es muy particularmente preferida la utilización de bencimidazoles de la fórmula general (I) indicada y de los sustituyentes antes indicados, encontrándose el radical R_a en la posición 5 o sus tautómeros, sus estereoisómeros o sus sales.

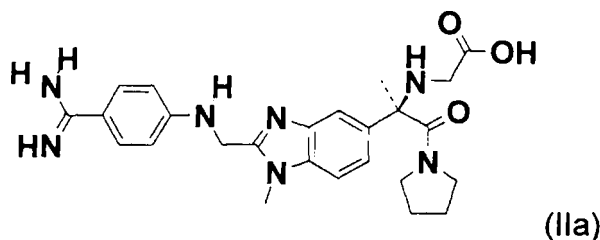
Ejemplos de compuestos preferidos son:

- (a) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-ciclopropil]-bencimidazol,
- (b) (E/Z)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-[(piridin-2-il)-carboximetiloxiimino]metilen]ciclopropil]-bencimidazol,
- (c) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(2-carboxi-etilamino)-1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etil]-bencimidazol,
- (d) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-[2-(2-carboxietil)-pirrolidin-1-il-carbonil]ciclopropil]-bencimidazol,
- (e) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[2-(2-carboxietil)-4,5-dimetil-imidazol-1-il-metil]-bencimidazol,
- (f) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etil]-bencimidazol,
- (g) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(N-metil-carboximetil-carbonilaminometil)-1-metil-1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etil]-bencimidazol,
- (h) 2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol y
- (i) (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, mostrado en la fórmula (IIa),

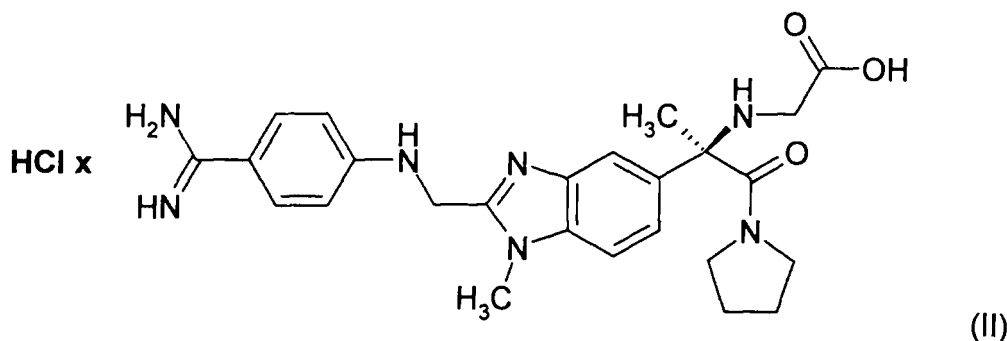
sus ésteres alcanólicos C₁₋₃, sus N-(alcoxi C₁₋₈-carbonil)-, N-benciloxycarbonil- y N-benzoil-amidinas, sus tautómeros, sus estereoisómeros y sus sales.

De esta forma, los mencionados compuestos de bencimidazol pueden emplearse, por ejemplo, como base libre, como ion híbrido o en forma de sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles. Por sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles se entienden, a este respecto, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico, siendo particularmente preferidas las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido acético. Son particularmente preferidas en este caso sales del ácido clorhídrico, por ejemplo el monohidrocloruro o el dihidrocloruro.

De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, en el tratamiento o bien en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas se utiliza el antes mencionado (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol como base libre, mostrada en la fórmula (IIa)



o como monohidrocloruro, mostrado en la fórmula (II)



En solución acuosa, así, por ejemplo, en el caso de la formulación como solución para infusión, este compuesto se presentará típicamente como ion híbrido.

20 Como se menciona precedentemente, el efecto antitrombótico de los compuestos antes mencionados es conocido, por ejemplo, por el documento WO 00/01704. Sorprendentemente, se encontró ahora que los compuestos antes mencionados y, en particular, compuestos de la fórmula (II) o (IIa) son adecuados para el tratamiento de la sepsis o de bacteriemias y, en general, del SIRS, del fallo circulatorio agudo del corazón, del fallo de los órganos después de reanimación, del fallo pulmonar agudo y del ARDS. Por investigaciones en otros principios activos antitrombóticos conocidos en el estado de la técnica era ciertamente conocido que no se da una actividad general de principios activos de este tipo en el caso de la indicación sepsis (véase, por ejemplo, el estudio de Kybersept: Warren *et al.*, JAMA 2001; Knaub S, Keinecke HO, Juers M, Schindel F, Heinrichs H, Opal S: "High-dose antithrombin III in patients with severe sepsis - The kybersept trial" *Thromb. Haemost.* (2001), 6-12 de julio 2001 (Res.P523)), es decir representa una particularidad de los compuestos antes mencionados y, en particular, del (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol.

30 Como ya se indicó en la parte de introducción, el SIRS se puede dividir en varios subgrupos. Un subgrupo importante lo representa el SIRS provocado por infecciones que responden al cuadro patológico de la sepsis (septicemia; "envenenamiento de la sangre"). Otro subgrupo lo serían los SIRS que se manifiestan independientemente de infecciones.

De particular importancia clínica se encuentra, entre las causas no infecciosas, en particular el fallo circulatorio agudo del corazón, ya que se manifiesta en un gran número de pacientes (número estimado en EE.UU. de hasta 450.000 casos mortales), y con una tasa de supervivencia inferior a 5% representa un cuadro patológico extremadamente peligroso (Weisfeldt ML, JAMA 2002; 288: 3035). También en el caso de supervivencia primaria del paro cardiocirculatorio el diagnóstico del paciente es muy grave, en donde el fallo persistente del órgano en estos pacientes contribuye a una tasa de supervivencia muy pequeña, también tras una reanimación con éxito primaria. Este fallo del órgano se mantiene por la combinación de activación del sistema de coagulación durante el paro cardiocirculatorio y la subsiguiente reacción inmune (para los parámetros de la reacción inmune, véase Adrie C, *Circulation* 2002; 106: 562). En virtud de la unión de la activación de la coagulación y reacción inmune es precisamente importante la combinación encontrada a base de actividad de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención y, en especial, de los compuestos de las fórmulas II y IIa como anticoagulante y la reducción simultánea de los parámetros inmunes tras paro cardiocirculatorio. En este caso, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de administración intravenosa (bolo o infusión) durante la realización de las medidas de reanimación y aumenta, con ello, la probabilidad de éxito de la recuperación de la función cardiocirculatoria o como administración intravenosa (bolo o infusión) después de restablecida la función cardiocirculatoria para evitar y reducir el fallo de diferentes órganos. La administración puede realizarse hasta el total restablecimiento del paciente.

55 En el transcurso posterior de un SIRS puede producirse un aumento (leve) del bazo y el hígado, así como lesiones en órganos internos (riñón, pulmón, corazón). Mediante la administración de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en donde se prefiere particularmente la administración de los compuestos de las fórmulas II y IIa en pacientes con riesgo de la formación de un SIRS puede impedirse la aparición de fallos de órganos o, en el caso de administración bajo un SIRS ya en proceso, se puede acortar la formación de otras lesiones de los órganos o bien su duración.

60 Como formas de fallos de órganos se han de citar: el fallo de la función del corazón que en los pacientes conduce a una caída crítica de la tensión sanguínea con fallos ulteriores de órganos y muerte; el fallo de los órganos que, al no tratarse, puede conducir a la muerte y que como medida de tratamiento hace necesario el empleo de formas de terapia de sustitución de los riñones (por ejemplo, diálisis o filtración continua) y el fallo agudo de los pulmones.

65 El fallo de los pulmones, en forma de fallo agudo de los pulmones (en inglés: ALI, acute lung injury) o síndrome de distrés respiratorio agudo (en inglés: acute respiratory distress syndrome), es de particular importancia, ya que el SIRS conduce muy a menudo a esta consecuencia por la combinación de reacción inflamatoria activada y coagulación

activada. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en donde los compuestos de las fórmulas II y IIa son particularmente preferidos, conduce a la prevención del fallo agudo de los pulmones en pacientes que todavía no tienen ningún síntoma del fallo de los pulmones o formas tempranas (por ejemplo, pacientes con cuadros patológicos correspondientes [sepsis, trauma] y todavía sin variaciones en la imagen de rayos X o infiltrados pulmonares incipientes) o para reducir la duración de la respiración en pacientes con fallo de los pulmones totalmente configurado. La administración puede comenzar en los cuadros patológicos por vía intravenosa en forma de bolo o infusión, tan pronto como se encuentre una situación de riesgo, o como terapia en síntomas ya existentes de la disfunción de los órganos (por ejemplo, presión sanguínea claramente reducida o empeoramiento de los valores de gas en sangre). La administración se prolonga hasta que persista una situación de riesgo.

(Bibliografía: **Abraham E**, *Crit Care Med* 2000; 28:232).

De acuerdo con ello, la invención representa un procedimiento para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención o el tratamiento concomitante de enfermedades que se han de subsumir al concepto general "SIRS" tales como, por ejemplo: SIRS provocado por agentes patógenos tales como agentes gram-negativos (tales como, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella*, *Serratia*, *Bacteroides*, etc.), agentes gram-positivos (tales como, por ejemplo, estafilococos, estreptococos, pneumococos, enterococos y *Clostridium perfringens*), virus, parásitos eucarióticos unicelulares u hongos, SIRS con y sin fallo de órganos, choque séptico, síndrome séptico, SIRS provocado por pancreatitis, por isquemias sistémicas, por isquemias delimitadas a los órganos, por quemaduras, por lesiones tisulares o por demás traumas, SIRS que se manifiesta en relación con enfermedades tumorales, SIRS que se manifiesta como consecuencia de operaciones prolongadas, como consecuencia de trasplantes de órganos o como consecuencia de choque de diferentes causas, así, por ejemplo, también como consecuencia de un choque de hemorragia, como consecuencia de un fallo circulatorio del corazón, un fallo del órgano inmuno-inducido o de reacciones inflamatorias, así como SIRS que se manifiesta como consecuencia del tratamiento con mediadores inflamatorios tales como, por ejemplo, el factor de la necrosis de tumores alfa y/o el factor de la necrosis de tumores beta y/o de otras citoquinas, además el fallo agudo de los pulmones y ARDS. Como fenómeno concomitante de SIRS pueden manifestarse lesiones pulmonares, lesiones del sistema circulatorio del corazón con hipotonía, fallo renal, alteraciones hematológicas, acidosis, así como el "síndrome de la disfunción de órganos múltiple" (MODS)- del inglés "multiple organ dysfunction syndrome", para cuyo tratamiento pueden emplearse los compuestos mencionados, por consiguiente, asimismo de acuerdo con la invención.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la invención se refiere al uso de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol y, en particular, de su monohidrocloreto, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o el tratamiento concomitante de sepsis, SIRS condicionado por infecciones y/o SIRS como consecuencia de bacteriemias, del fallo circulatorio agudo del corazón, del fallo de los órganos después de reanimación, del fallo pulmonar agudo y del ARDS.

Junto al uso como agente monoterapéutico, los compuestos de bencimidazol antes mencionados y, en particular, el (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol pueden emplearse, de acuerdo con otra forma de realización preferida, en combinación con otros principios activos adecuados.

Entran en consideración en este caso, por ejemplo:

(a) Inhibidores de la función plaquetaria tales como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, antagonistas del receptor de fibrinógeno (por ejemplo abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban), inhibidores de la agregación inducida por ADP (por ejemplo clopidogrel, ticlopidina), antagonistas del receptor P₂T (por ejemplo cangrelor) y antagonistas del receptor del tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados (por ejemplo terbogrel),

(b) sustancias trombolíticamente activas tales como, por ejemplo, alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, uroquinasa, estafiloquinasa y estreptoquinasa,

(c) activadores y fisiológicos inhibidores del sistema de coagulación y de sus análogos recombinantes (por ejemplo proteína C, proteína C activada humana recombinante (rhAPC), inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), antitrombina),

(d) principios activos habituales, empleados en caso de sepsis, tales como, por ejemplo, sustancias con efecto antagonista contra endotoxinas, interleuquinas, TNF, bradiquinina, prostaglandinas, ciclooxigenasas, NO, PAF tales como, por ejemplo, aquellos que actúan de forma antagonista en los receptores respectivos, aquellos que interfieren con el principio activo respectivo, así como anticuerpos dirigidos específicamente contra las sustancias, etc.,

(e) factor activante de plaquetas acetilhidrolasa (PAF-AH), preferiblemente PAF-AH humano (descrito, por ejemplo, en Tjoelker LW, Stafforini DM: "Platelet-activating factor acetylhydrolases in health and disease" *Biochim Biophys Acta* (2000) 1488:102-123, documentos WO 95/09921 y WO 95/00649), así como derivados de PAF-AH tales como, en particular, proteínas de PAF-AH acortadas tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/09147,

(f) agentes terapéuticos habituales que se emplean para la inhibición de la inflamación e inmunosupresión tales como, por ejemplo, agentes terapéuticos base de enfermedades reumáticas tales como cloroquina, preparados de oro, D-penicilamina, metotrexato, clorambucil, ciclofosfamida, corticosteroides en todas sus formas, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, azatioprim, micofenolatmofetil, etc, y

(g) agentes que se emplean habitualmente en el marco de una terapia de la sepsis tales como, por ejemplo, antibióticos, sustancias activas sobre la circulación tales como catecolamina, etc.

Por consiguiente, la invención abarca también combinaciones de los compuestos de bencimidazol antes mencionados y, en particular, del (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, con una o varias de las sustancias indicadas en los apartados (a) a (g) anteriores. Efectos particularmente ventajosos se dan para la combinación de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol con una PAF-acetilhidrolasa y, en particular, uno de los derivados de PAF-AH descritos en el documento WO 99/09147 tal como, por ejemplo, rPH.2 o rPH.9 allí mencionado (página 10 y siguientes del documento WO 99/09147). Asimismo, es particularmente ventajosa la combinación de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol con un anticuerpo TNF-alfa anti-humano tal como, por ejemplo, afelimomab (INN).

La aplicación de los principios activos o combinaciones de principios activos de bencimidazol mencionados se efectúa de manera habitual, preferiblemente por vía parenteral y, además preferiblemente, por vía intravenosa (i.v.), eventualmente también por vía subcutánea. Una aplicación parenteral puede efectuarse, por ejemplo, por infusiones i.v. que, en función del cuadro patológico pueden pasar a emplearse, bajo determinadas circunstancias, también a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (horas o días) (infusión permanente continua). Dosificaciones para la aplicación i.v. pueden encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,05 a 2000 mg/24 h. La dosis terapéutica óptima depende de la indicación y forma de administración y puede determinarse experimentalmente de manera conocida por el experto en la materia. Como intervalo cuantitativo para la dosificación, por ejemplo, del principio activo (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol se propone el intervalo de 0,0001 mg/kg/h a 1 mg/kg/h, preferiblemente de 0,001 mg/kg/h a 0,5 mg/kg/h y adicionalmente de forma preferida de 0,01 mg/kg/h a 0,3 mg/kg/h. Para el experto en la materia es naturalmente previsible que puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber en función del peso corporal o del tipo de vía de aplicación, del comportamiento individual con respecto al medicamento, del tipo de su formulación y del instante o intervalo en el que se efectúe la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores puede ser aconsejable dividir éstas a lo largo del día en varias aplicaciones individuales.

Por el experto en la materia son conocidos procedimientos de cómo puede formular los principios activos y combinaciones de principios activos de bencimidazol mencionados para determinados modos de aplicación (Gennaro, Alfonso R.: Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton Mack). Soluciones para inyección e infusión se preparan de modo habitual, por ejemplo con adición de tampones, isotónicos, agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, eventualmente con utilización de emulsionantes y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo, en el caso de la utilización de agua como agente diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como inductores de disolución o coadyuvantes, y envasarse en frascos de inyección o ampollas o frascos de infusión.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de hidrocloreuro de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol

a) Éster etílico de ácido 2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico

Una mezcla de 28 g (0,11 mol) de ácido 2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico en 200 ml de ácido clorhídrico etanólico 5,6 N se calienta a reflujo durante 36 horas. Después de separar por evaporación el disolvente, el residuo se suspende en 300 ml de acetato de etilo y se mezcla con 300 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase orgánica se lava dos veces con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y una vez con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación.

Rendimiento: 21,1 g (68% del teórico) de un aceite pardo claro.

ES 2 289 305 T3

b) Éster etílico de ácido (R)-(+)-2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico

17,33 g (63,6 mmol) de éster etílico de ácido 2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico se disuelven en 247 ml de isopropanol y 207 ml de metanol y se mezclan con 9,54 g (63,6 mmol) de ácido L-(+)-tartárico. La mezcla de reacción se calienta hasta 100°C, resultando una solución transparente. La solución se enfría hasta 27°C en el espacio de 3 horas y el precipitado formado se filtra con succión, se lava con etanol y se seca. A continuación, el sólido formado (21,5 g) se suspende en 400 ml de acetato de etilo y se mezcla con 400 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Después de la extracción y separación de fases, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación.

Rendimiento: 7,68 g (44,4% del teórico) de un aceite amarillo claro,

$[\alpha]^{20} = +4,38^\circ$ (acetato de etilo)

Análisis HPLC: valor ee > 98,6%

c) Ácido (R)-(-)-2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico

150 mg de éster etílico de ácido (R)-(+)-2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico y 2,5 ml de lejía de sosa 2 N se agitan en 10 ml de tetrahidrofurano durante 5 horas a la temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se separa por destilación y el residuo se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico. El producto cristalino se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 63% del teórico

$[\alpha]^{20} = -59,6^\circ$ (metanol/agua 1:1)

d) Ácido (R)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico

5,7 g de ácido (R)-(-)-2-amino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico se disuelven en 50 ml de dioxano y, después de la adición de 5,5 ml (39,1 mmol) de trietilamina y 4,8 g de di-terc.-butildicarbonato de ácido pirocarbónico, se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con solución de hidrógeno-sulfato de potasio 0,5 M y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan y concentran por evaporación.

Rendimiento: 100% del teórico.

e) Ácido (R)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-2-(4-metilamino-3-nitro-fenil)-propiónico

20,0 g de ácido (R)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-2-(4-cloro-3-nitro-fenil)-propiónico y 100 ml de solución de metilamina (al 40% en H₂O) se calientan en un recipiente a presión durante cinco horas hasta 80°C. El contenido se concentra por evaporación hasta sequedad, se disuelve en agua y se acidifica con ácido acético glacial. El producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 69% del teórico.

f) (R)-2-(4-metilamino-3-nitro-fenil)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-1-pirrolidino-propanona

12,3 g de ácido (R)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-2-(4-metilamino-3-nitro-fenil)-propiónico (64,8 mmol) se disuelven en 90 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 12,6 g (78 mmol) de carbonildiimidazol. Después de 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 10,9 ml (130 mmol) de pirrolidina. Después de otras 12 horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcla con 800 ml de agua. El sólido formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 48% del teórico.

g) (R)-2-(4-metilamino-3-amino-fenil)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-1-pirrolidino-propanona

3,1 g de (R)-2-(4-metilamino-3-nitro-fenil)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-1-pirrolidino-propanona (7,9 mmol) se disuelven en 30 ml de metanol y, bajo la adición de hidrógeno/paladio al 10% sobre carbón activo, se hidrogenan durante 2 horas a la temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se separa por destilación. El residuo se disuelve en 50 ml de metil-terc.-butiléter a 45°C. El sólido formado a 5°C al cabo de 12 horas se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 87% del teórico.

ES 2 289 305 T3

h) (R)-2-(4-cianofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(N-terc.-butiloxicarbonilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol

11,2 g (63 mmol) de 4-cianofenilglicina y 10,95 g (67,5 mmol) de carbonildiimidazol se agitan a la temperatura ambiente durante 2 horas en 320 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 23 g (60 mmol) de (R)-2-(4-metilamino-3-amino-fenil)-2-terc.-butiloxicarbonilamino-1-pirrolidino-propanona, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recoge en 320 ml de ácido acético glacial y se calienta durante 1 hora a reflujo. El sólido formado después de la adición de 500 ml de agua helada se separa por filtración, se lava y se seca. Rendimiento: 96% del teórico.

i) (R)-2-(4-cianofenilaminometil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol

1,3 g de (R)-2-(4-cianofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(N-terc.-butiloxicarbonilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol se disuelven en 20 ml de dioxano y, después de la adición de ácido clorhídrico 6 N se agitan durante dos horas a la temperatura ambiente. La solución se mezcla con hielo, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan y concentran por evaporación.

Rendimiento: 76% del teórico.

k) (R)-2-(4-cianofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(etoxicarbonilmetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol

1,2 g de (R)-2-(4-cianofenilaminometil)-1-metil-5-[1-amino-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol se disuelven en 20 ml de acetona y, después de la adición de 0,39 ml de éster etílico de ácido yodoacético y 0,56 g de carbonato de potasio se calientan a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra y concentra por evaporación y el residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/etanol (20:1 y 4:1).

Rendimiento: 75% del teórico.

l) Hidrocloruro de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(etoxicarbonilmetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol

1,0 g de (R)-2-(4-cianofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(etoxicarbonilmetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol se disuelven en 50 ml de ácido clorhídrico etanólico saturado y se agitan durante 5 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por destilación, el residuo se disuelve en 50 ml de etanol absoluto y se mezcla con 2,3 g (25 mmol) de carbonato de amonio. Al cabo de 60 horas a la temperatura ambiente, se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (7:1).

Rendimiento: 95% del teórico.

m) Hidrocloruro de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol

150 mg de hidrocloruro de (R)-2-(4-amidino-fenilaminometil)-1-metil-5-[1-(etoxicarbonilmetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol y 2,5 ml de lejía de sosa 2 N se agitan en 10 ml de etanol durante 5 horas a la temperatura ambiente. El alcohol se separa por destilación y el residuo se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico. El producto cristalino se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 100% del teórico,

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \times 2HCl$ (477,57/550,5)

Espectro de masas: $(M+H)^+ = 478$

$(M-H+HCl)^- = 512/514$ (Cl)

$(M-H+2HCl)^- = 448/550/552$ (Cl₂)

Ejemplo 2

Modelo con animales para el “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SIRS): estimulación intravenosa con lipopolisacáridos (modificada según Isobe *et al.* Circulation 2001; 104: 1171-1175)

Método 1

Ratas (machos, aprox. 300 g de CrI Glx BrI Han:Wi) se anestesiaron con pentobarbital (60 mg/kg i.p.). Para la conservación de la narcosis, se aplicó una infusión permanente de pentobarbital (22,5 mg/kg/h i.p.). La arteria carótida se

canuló para la extracción de sangre y la vena yugular se canuló a la izquierda para la aplicación de la sustancia y la vena yugular se canuló a la derecha para la aplicación de LPS. La aplicación de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol (0,1 mg/kg/h) se inició en el instante $t = -60$ min como infusión permanente y se mantuvo hasta el final del experimento. Una hora después del comienzo de la infusión de la sustancia se efectuó una aplicación por bolo de una vez de LPS (lipopolisacárido del serotipo 0127:B8 Sigma L-3129 de *E. coli* 5 mg/kg de i.v. bolo) en el instante $t = 0$ min. Para la determinación de los parámetros de coagulación e inflamación, se extrajo sangre a través de la cánula arterial en los instantes a) antes de la infusión de placebo o (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol (- 60 minutos), b) antes de la aplicación del bolo de LPS (0 minutos) y c) 240 minutos después de la aplicación de LPS. A partir de las muestras de sangre se determinaron como parámetros de una reacción inflamatoria sistémica, mediante ELISA, el complejo TAT (trombina-antitrombina) e interleucina-6 (IL-6).

Resultado

Como se puede observar por la Tabla 1, bajo condiciones control a lo largo del espacio de tiempo de observación no se manifestó ninguna variación de los parámetros medidos. Por el contrario, la estimulación con LPS indujo una reacción inflamatoria sistémica tal como se puede observar con ayuda del claro aumento del nivel en plasma del complejo TAT en 8,6 veces y de la IL-6 en aproximadamente 400 veces al término del período de ensayo (Tabla 2). Como se puede deducir por la Tabla 3, el tratamiento con (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol inhibió la activación de la cascada de coagulación: los niveles en plasma del complejo TAT eran significativamente menores ($p < 0,02$) con respecto a los animales no tratados con LPS y se encontraba en el intervalo de control. Sorprendentemente, el tratamiento con (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol resultó, además, en una disminución significativa ($p < 0,02$) del nivel en plasma de IL-6 (Tabla 3).

TABLA 1

Testigos sin LPS			
Parámetro	- 60 min	0 min	+ 240 min
TAT (ng/ml)	4,163 +/- 1,45	6,45 +/- 2,78	5,71 +/- 1,48
IL-6 (ng/ml)	0,053 +/- 0,011	0,065 +/- 0,019	0,064 +/- 0,018

TABLA 2

Testigos con LPS			
Parámetro	- 60 min	0 min	+ 240 min
TAT (ng/ml)	1,43 +/- 0,40	4,13 +/- 0,89	35,69 +/- 5,54
IL-6 (ng/ml)	0,117 +/- 0,070	0,158 +/- 0,067	62,884 +/- 5,438

TABLA 3

LPS + principio activo (100 µg/kg/h)				
Parámetro	- 60 min	0 min	+ 240 min	valor p frente a LPS
TAT (ng/ml)	2,33 +/- 0,89	2,21 +/- 0,79	6,52 +/- 1,33	0,021
IL-6 (ng/ml)	0,139 +/- 0,086	0,143 +/- 0,083	43,454 +/- 2,975	0,022

Principio activo = (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol (base)

Ejemplo 3

Modelo con animales para el “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SIRS): Estimulación intravenosa con lipopolisacáridos (modificada según Aoki *et al.* Drug Res. 50: 809; 2000 y Yamazaki *et al.* Blood Coag. Fibrinol. 10:321 (1999)

Método 2

Ratas (machos, aprox. 300 g de CrI Glx BrI Han:Wi) se anestesiaron con pentobarbital (60 mg/kg i.p.). Para la conservación de la narcosis, se aplicó una infusión permanente de pentobarbital (22,5 mg/kg/h i.p.). La vena yugular se canuló a la izquierda para la aplicación de la sustancia y la vena yugular se canuló a la derecha para la aplicación de LPS. LPS se administró como infusión permanente a lo largo de 4 horas (lipopolisacárido del serotipo 0127:B8 Sigma L-3129 de *E. coli* 7,5 mg/kg/h). La aplicación de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol se efectuó como infusión permanente (100 µg/kg/h) una hora después del comienzo de la infusión de LPS con una duración total de 3 horas. Para la determinación de los parámetros de inflamación se tomó sangre al cabo de 4 horas de la duración del ensayo total a través de la arteria abdominal. A partir de las muestras de sangre se determinaron como parámetros de una reacción inflamatoria sistémica mediante ELISA el complejo TAT (trombina-antitrombina), interleucina-1β (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis de tumores alfa (TNF-alfa). Como parámetros de enzima para lesiones de órganos del hígado y riñones servían alanina-aminotransferasa (ALT) y creatinina.

TABLA 4

	Testigos (NaCl fis.)	tratados con LPS 7,5 mg/kg/h x 4 h	LPS + BIBT 986 100 µg/kg/h
IL-1β [pg/ml]	17,1 ± 8,9* (10)	8947 ± 1501 § (8)	4036 ± 1000 *§ (8)
IL-6 [pg/ml]	31,6 ± 8,4* (10)	209904 ± 30076 § (7)	89579 ± 10069 *§ (8)
TNF-alfa [pg/ml]	3,2 ± 2,4* (10)	4241 ± 1045 § (8)	1003 ± 292 * (8)
ALT [U/ml]	36,4 ± 7,7* (10)	206,9 ± 82,8 § (7)	44,2 ± 7,1* (8)
Creatinina [µmol/l]	31,1 ± 3,0* (10)	57,4 ± 4,1§ (10)	40,1 ± 1,8* (8)

Valores medios ± error típico; número de animales entre paréntesis.

* p<0,05 frente a animales tratados con LPS; § p<0,05 frente a testigos (ensayo de Tukey Kramer)

Resultado

Como se muestra en la Tabla 4, la infusión continua de LPS induce un aumento significativo de los indicadores de un proceso inflamatorio sistémico (complejo TAT, IL-1β, IL-6 y TNF-alfa) y de marcadores para lesiones de órganos (ALT y creatinina). El tratamiento con (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol condujo, sorprendentemente, a una reducción significativa del complejo TAT y a una disminución significativa (p < 0,02) de los niveles en plasma de IL-1β, IL-6 y TNF-alfa. Bajo tratamiento con (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, ALT y creatinina no eran asimismo significativamente distintos de animales control no tratados.

Los resultados mostrados permiten sacar la conclusión que el tratamiento con el inhibidor combinado de factor Xa/trombina (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol representa un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de una reacción inflamatoria sistémica/SIRS y, en particular, la reacción inflamatoria sistémica inducida por lipopolisacáridos y la sepsis (también la “sepsis severa”).

ES 2 289 305 T3

Ejemplo 4

Formulaciones farmacéuticas

5 a) *Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml*

Composición:

10	Principio activo	75,0 mg
	Manitol	50,0 mg
	Agua para fines de inyección	hasta 10,0 ml

Preparación:

15 El principio activo y el manitol se disuelven en agua. Después del envasado, se liofiliza. La disolución para dar la solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de inyección.

20 b) *Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml*

Composición:

25	Principio activo	35,0 mg
	Manitol	100,0 mg
	Agua para fines de inyección	hasta 2,0 ml

Preparación:

30 El principio activo y el manitol se disuelven en agua. Después del envasado, se liofiliza. La disolución para dar la solución lista para el uso se efectúa con agua para fines de inyección.

c) *Solución de ampollas*

35	Principio activo	2 mg
	Cloruro de sodio	9 mg
	Agua para inyección	5 ml

40 Ejemplo 5

Combinación de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol con un PAF-AH

45 Una ampolla seca de acuerdo con el Ejemplo 3a) ó 3b) que contenía hidrocloreto de (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol como principio activo se combina con un vial que contiene un liofilizado de PAF-AH en un envase común. Para la preparación de una solución para infusión, las sustancias secas se disuelven con agua para fines de inyección y se administran al paciente en conjunto o secuencialmente por infusión.

50

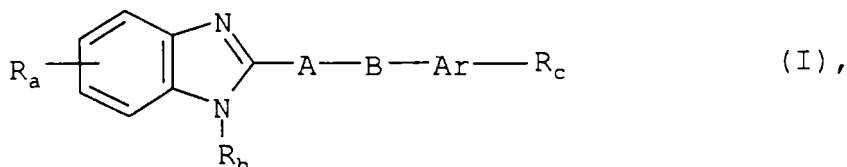
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de bencimidazoles de la fórmula general (I)



en la que

15 Ar significa un grupo fenileno o naftileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃,

un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C₁₋₃,

20 A significa un grupo alquilenilo C₁₋₃,

B significa un átomo oxígeno o azufre, un grupo metileno, carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, en el que la parte de alquilo puede estar mono- o di-sustituida con un grupo carboxi,

R_a significa un grupo R₁-CO-cicloalquilo C₃₋₅, en el que

30 R₁ representa un grupo alcoxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₄-amino o di-(alquil C₁₋₄)-amino, en los que en cada caso la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo carboxi,

35 un grupo cicloalquilenimino o cicloalquenilenimino de 4 a 7 miembros, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo, al mismo tiempo, con un grupo hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, carboxi, carboxi-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₃)-N-(carboxi-alquil C₁₋₃)-amino, carboxi-alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₃)-N-(carboxi-alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, carboxi-alquil C₁₋₃-aminocarbonilamino, 1-(alquil C₁₋₃)-3-(carboxi-alquil C₁₋₃)-aminocarbonilamino, 3-(alquil C₁₋₃)-3-(carboxi-alquil C₁₋₃)-aminocarbonilamino, 1,3-di-(alquil C₁₋₃)-3-(carboxi-alquil C₁₋₃)-aminocarbonilamino,

40 un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, sustituido con un grupo hidroxilo,

un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, al cual puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos,

45 un grupo morfolino, piperazino, N-(alquil C₁₋₃)-piperazino, pirrolino, 3,4-deshidropiperidino o pirrol-1-ilo,

un grupo R₂-CX-cicloalquilo C₃₋₅, en el que

50 R₂ representa un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, conteniendo el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de nitrógeno, y pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo, precedentemente mencionado, con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C₁₋₃, carboxi-alquil C₁₋₃-amino o N-(alquil C₁₋₃)-carboxi-alquil C₁₋₃-amino, y

55 X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquil C₁₋₃-imino, alcoxi C₁₋₃-imino, alquil C₁₋₃-hidrazino, di-(alquil C₁₋₃)-hidrazino, alcanoil C₂₋₄-hidrazino, N-(alquil C₁₋₃)-alcanoil C₂₋₄-hidrazino o alquilideno C₁₋₃, que en cada caso en la parte de alquilo o alcanoil o en la parte de alquilo y alcanoil pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

60 un grupo alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con un grupo imidazol o imidazolona, en los que

65 el anillo de imidazol puede estar sustituido con un grupo fenilo o carboxi y con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃ o con uno, dos o tres grupos alquilo C₁₋₃, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar sustituido uno de los sustituyentes de alquilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C₂₋₄-amino, alquil C₁₋₃-amino, N-(alcanoil C₂₋₄)-alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino, y

el anillo de imidazolona puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C_{2-4} -amino, alquil C_{1-3} -amino, N-(alcanoil C_{2-4})-alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino y,

adicionalmente a los anillos de imidazol e imidazolona precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo o piridina a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo imidazolidin-2,4-dion-5-ilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo al mismo tiempo con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido

con un grupo alquil C_{1-3} - Y_1 -alquilo C_{1-3} , $HOOC$ -alquil C_{1-3} - Y_1 -alquilo C_{1-3} , tetrazolil-alquil C_{1-3} - Y_2 , R_3NR_4 o R_3NR_4 -alquilo C_{1-3} y

con un grupo isoxazolidinilcarbonilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , con un grupo pirrolinocarbonilo, 3,4-deshidropiperidinocarbonilo, pirrol-1-il-carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar sustituida la parte de cicloalquilenimino en los grupos precedentemente mencionados con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} y al mismo tiempo, en cada caso, una parte de alquilo o sustituyente de alquilo de los grupos alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo precedentemente mencionados puede estar sustituida con un grupo carboxi, y los átomos de hidrógeno remanentes del grupo alquilo C_{1-4} pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, en los que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C_{1-3} - Y_1 -alquil C_{1-3} - Y_2 , carboxi-alquil C_{1-3} - Y_1 -alquil C_{1-3} - Y_2 , alquil C_{1-3} - Y_2 o carboxi-alquil C_{1-3} - Y_2 o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, representa un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} , en los que

Y_1 representa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, $-NH$, $-NH-CO$ o $-NH-CO-NH$ e

Y_2 representa un enlace carbono-nitrógeno o un grupo carbonilo, sulfonilo, imino o $-NH-CO$, estando enlazado el grupo carbonilo del grupo $-NH-CO$ con el átomo de nitrógeno del grupo R_3NR_4 , y los grupos imino que se presentan en la definición de los radicales Y_1 e Y_2 pueden estar sustituidos, en cada caso, adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} o carboxi-alquilo C_{1-3} ,

un grupo alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} sustituidos con un grupo R_5NR_6 , en los que

R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilcarbonilo, fenilsulfonilo o piridinilo y

R_6 representa un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} o carboxi-alquil C_{1-3} -carbonilo,

un grupo alquilo C_{1-3} que está sustituido con un grupo alcanoil C_{2-4} o cicloalcanoil C_{5-7} y con un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un átomo de cloro, bromo o yodo,

R_b significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

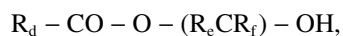
R_c significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , en donde

los grupos carboxi mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar reemplazados, además, por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, o

los grupos amino e imino mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar sustituidos, además, por un radical separable *in vivo*, entendiéndose

por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el que la parte de alcohol es un alcohol C_{1-6} , un fenil-alcohol C_{1-3} , un cicloalcohol C_{3-9} , pudiendo estar sustituido un cicloalcohol C_{5-8} adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalcohol C_{5-8} , en el que un grupo metileno en posición 3 ó 4 está reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenil-alcoxi C_{1-3} -carbonilo o alcanoil C_{2-6} , y la parte de cicloalcohol puede estar sustituida adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalquenol C_{4-7} , un alquenol C_{3-5} , un fenil-alquenol C_{3-5} , un alquinol C_{3-5} o un fenil-alquinol C_{3-5} , con la condición de que ningún enlace en el átomo de nitrógeno parta de

un átomo de carbono que porta un doble o triple enlace, un cicloalquil C₃₋₈-alcanol C₁₋₃, un bicicloalcanol con un total de 8 a 10 átomos de carbono que en la parte de bicicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol o un alcohol de la fórmula



en el que

R_d representa un grupo alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃,

R_e representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₅₋₇ o fenilo y

R_f representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas se entiende un grupo tetrazol-5-ilo, fenilcarbonilaminocarbonilo, trifluorometilcarbonilaminocarbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, fenilsulfonylamino, bencilsulfonilamino, trifluorometilsulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-aminocarbonilo, fenilsulfonylamino, bencilsulfonilaminocarbonilo o perfluoro-alquil C₁₋₆-sulfonilaminocarbonilo,

y por un radical separable *in vivo* de un grupo imino o amino se entiende un grupo hidroxilo, un grupo benzoilo mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, un grupo piridinilo o un grupo alcanoilo C₁₋₁₆, un grupo 3,3,3-tricloropropionilo o aliloxycarbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₆-carbonilo o alquil C₁₋₁₆-carbonilo, en los que átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor o cloro, un grupo fenil-alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo 3-amino-propionilo, en el que el grupo amino puede estar mono- o di-sustituido con grupos alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo alquil C₁₋₃-sulfonil-alcoxi C₂₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₂₋₄-alcoxi C₂₋₄-carbonilo, R_d-CO-O-(R_dCR_f)-O-CO, alquil C₁₋₆-CO-NH-(R_gCR_h)-O-CO o alquil C₁₋₆-CO-O-(R_gCR_h)-(R_gCR_h)-O-CO, en los que R_d a R_f están definidos como se menciona precedentemente y

R_g y R_h, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₃,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus

sales, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades elegidas del grupo consistente en el “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SIRS), de la sepsis y de la bacteriemia.

2. Uso según la reivindicación 1, empleándose como bencimidazol el (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos.

3. Uso según la reivindicación 2, empleándose la sal monohidrocloreto del (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol.

4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, eligiéndose la enfermedad del grupo consistente en SIRS provocado por agentes patógenos gram-positivos, agentes patógenos gram-negativos, SIRS provocado por virus, SIRS provocado por parásitos eucarióticos unicelulares, SIRS provocado por hongos, sepsis sin fallo de órganos, sepsis con fallo de órganos, choque séptico, el síndrome séptico, SIRS provocado por pancreatitis, SIRS provocado por isquemias sistémicas, SIRS provocado por isquemias delimitadas a los órganos, SIRS provocado por traumas, SIRS en relación con enfermedades tumorales, SIRS provocado por lesiones tisulares, SIRS provocado por quemaduras, SIRS como consecuencia de operaciones prolongadas, SIRS como consecuencia de trasplantes de órganos, SIRS como consecuencia de choque de diferentes causas, SIRS como consecuencia de un choque de hemorragia, SIRS como consecuencia de un fallo circulatorio del corazón, SIRS como consecuencia de un fallo del órgano inmuno-inducido, SIRS como consecuencia de reacciones inflamatorias, SIRS como consecuencia del tratamiento con mediadores inflamatorios tales como, por ejemplo, el factor de la necrosis de tumores alfa y/o beta y/o de otras citoquinas y consistente, además, lesiones pulmonares que se manifiestan en relación con SIRS, fallo pulmonar agudo y ARDS (síndrome de distrés respiratorio agudo), fallo circulatorio agudo del corazón, fallo agudo del sistema circulatorio del corazón, fallo de los órganos después de reanimación, choque, fallo renal, fallos del sistema circulatorio del corazón, lesiones hematológicas, acidosis y el “síndrome de la disfunción de órganos múltiple” (MODS).

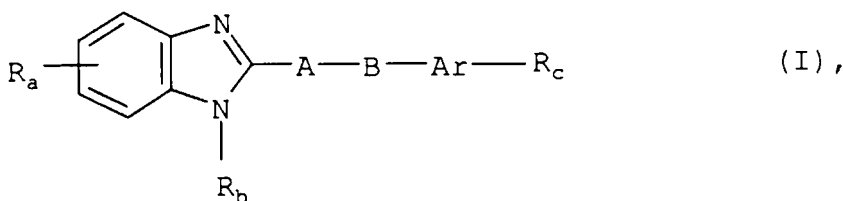
5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, estando previsto el medicamento para el tratamiento concomitante de bacteriemias.

6. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, estando previsto el medicamento para la aplicación subcutánea, o para la aplicación parenteral y, en especial, para la aplicación intravenosa.

7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, adicionalmente a una de las sustancias mencionadas en las reivindicaciones 1 y 2 se emplea una sustancia farmacológicamente activa elegida del grupo consistente en inhibidores de la función plaquetaria tales como, en particular, ácido acetilsalicílico, antagonistas del receptor de fibrinógeno, inhibidores de la agregación inducida por ADP, antagonistas del receptor P_2T y antagonistas del receptor del tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados, consistente, además, en sustancias trombolíticamente activas tales como, en particular, alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, uroquinasa, estafiloquinasa y estreptoquinasa, consistente, además, en activadores fisiológicos e inhibidores del sistema de coagulación y de sus análogos recombinantes talos como, en particular, proteína C, proteína C activada humana recombinante, TFPI y antitrombina, consistente, además, en sustancias con efecto antagonista contra endotoxinas, así como, consistente, además, en interleuquinas, TNF, bradiquinina, prostaglandinas, ciclooxigenasas, NO, factor activante de plaquetas, acetilhidrolasas, inhibidores de la inflamación, sustancias inmunosupresoras, antibióticos y catecolaminas.

8. Composición farmacéutica que contiene al menos

(a) al menos un principio activo elegido del grupo de bencimidazoles de la fórmula general (I)



en la que

Ar significa un grupo fenileno o naftileno, eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ,

un grupo tienileno, tiazolileno, piridinileno, pirimidinileno, pirazinileno o piridazinileno, eventualmente sustituido en el esqueleto de carbonos con un grupo alquilo C_{1-3} ,

A significa un grupo alquilenos C_{1-3} ,

B significa un átomo oxígeno o azufre, un grupo metileno, carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que la parte de alquilo puede estar mono- o di-sustituida con un grupo carboxi,

R_a significa un grupo R_1 -CO-cicloalquilo C_{3-5} , en el que

R_1 representa un grupo alcoxi C_{1-3} , amino, alquil C_{1-4} -amino o di-(alquil C_{1-4})-amino, en los que en cada caso la parte de alquilo puede estar sustituida con un grupo carboxi,

un grupo cicloalquilenimino o cicloalquileniminio de 4 a 7 miembros, que pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo, al mismo tiempo, con un grupo hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-amino, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N-(alquil C_{1-3})-N-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, carboxi-alquil C_{1-3} -aminocarbonilamino, 1-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, 3-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, 1,3-di-(alquil C_{1-3})-3-(carboxi-alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino,

un grupo cicloalquilenimino de 4 a 7 miembros, sustituido con un grupo hidroxilo,

un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , al cual puede estar condensado un anillo de fenilo a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo morfolino, piperazino, N-(alquil C_{1-3})-piperazino, pirrolino, 3,4-deshidropiperidino o pirrol-1-ilo,

un grupo R_2 -CX-cicloalquilo C_{3-5} , en el que

R_2 representa un grupo fenilo, naftilo o heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , conteniendo el grupo heteroarilo de 6 miembros uno, dos o tres átomos de nitrógeno y conteniendo el grupo heteroarilo de 5 miembros un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de nitrógeno, y pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo, precedentemente mencionado, con un grupo carboxi, carboxi-alcoxi C_{1-3} , carboxi-alquil C_{1-3} -amino o N-(alquil C_{1-3})-carboxi-alquil C_{1-3} -amino, y

ES 2 289 305 T3

X representa un átomo de oxígeno, un grupo alquil C₁₋₃-imino, alcoxi C₁₋₃-imino, alquil C₁₋₃-hidrazino, di-(alquil C₁₋₃)-hidrazino, alcanoil C₂₋₄-hidrazino, N-(alquil C₁₋₃)-alcanoil C₂₋₄-hidrazino o alquilideno C₁₋₃, que en cada caso en la parte de alquilo o alcanoil o en la parte de alquilo y alcanoil pueden estar sustituidos con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con un grupo imidazol o imidazolona, en los que

el anillo de imidazol puede estar sustituido con un grupo fenilo o carboxi y con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃ o con uno, dos o tres grupos alquilo C₁₋₃, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y pudiendo estar sustituido uno de los sustituyentes de alquilo precedentemente mencionados, al mismo tiempo, con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C₂₋₄-amino, alquil C₁₋₃-amino, N-(alcanoil C₂₋₄)-alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino, y

el anillo de imidazolona puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, pudiendo estar sustituido el sustituyente de alquilo con un grupo carboxi o, en posición 2 ó 3, con un grupo amino, alcanoil C₂₋₄-amino, alquil C₁₋₃-amino, N-(alcanoil C₂₋₄)-alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino y,

adicionalmente a los anillos de imidazol e imidazolona precedentemente mencionados puede estar condensado un anillo de fenilo o piridina a través de dos átomos de carbono contiguos,

un grupo imidazolidin-2,4-dion-5-ilo, que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, pudiendo estar sustituido un sustituyente de alquilo al mismo tiempo con un grupo carboxi,

un grupo alquilo C₁₋₄, que está sustituido

con un grupo alquil C₁₋₃-Y₁-alquilo C₁₋₃, HOOC-alquil C₁₋₃-Y₁-alquilo C₁₋₃, tetrazolil-alquil C₁₋₃-Y₂, R₃NR₄ o R₃NR₄-alquilo C₁₋₃ y

con un grupo isoxazolidinilcarbonilo, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, con un grupo pirrolinocarbonilo, 3,4-deshidropiperidinocarbonilo, pirrol-1-il-carbonilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo de 4 a 7 miembros, pudiendo estar sustituida la parte de cicloalquilenimino en los grupos precedentemente mencionados con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃ y al mismo tiempo, en cada caso, una parte de alquilo o sustituyente de alquilo de los grupos alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o cicloalquileniminocarbonilo precedentemente mencionados puede estar sustituida con un grupo carboxi, y los átomos de hidrógeno remanentes del grupo alquilo C₁₋₄ pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, en los que

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, eventualmente sustituido con un grupo carboxi y

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁₋₃-Y₁-alquil C₁₋₃-Y₂, carboxi-alquil C₁₋₃-Y₁-alquil C₁₋₃-Y₂, alquil C₁₋₃-Y₂ o carboxi-alquil C₁₋₃-Y₂ o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno situado entre ellos, representa un grupo ciclo-alquilenimino de 4 a 7 miembros, eventualmente sustituido con un grupo carboxi, alquilo C₁₋₃ o carboxi-alquilo C₁₋₃, en los que

Y₁ representa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo sulfenilo, sulfínico, sulfonilo, -NH, -NH-CO o -NH-CO-NH e

Y₂ representa un enlace carbono-nitrógeno o un grupo carbonilo, sulfonilo, imino o -NH-CO, estando enlazado el grupo carbonilo del grupo -NH-CO con el átomo de nitrógeno del grupo R₃NR₄, y los grupos imino que se presentan en la definición de los radicales Y₁ e Y₂ pueden estar sustituidos, en cada caso, adicionalmente con un grupo alquilo C₁₋₃ o carboxi-alquilo C₁₋₃,

un grupo alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅ sustituidos con un grupo R₅NR₆, en los que

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₅₋₇, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo o piridinilo y

R₆ representa un grupo alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃ o carboxi-alquil C₁₋₃-carbonilo,

un grupo alquilo C₁₋₃ que está sustituido con un grupo alcanoil C₂₋₄ o cicloalcanoil C₅₋₇ y con un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con un átomo de cloro, bromo o yodo,

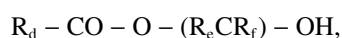
R_b significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

R_c significa un grupo ciano o un grupo amidino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, en donde

los grupos carboxi mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar reemplazados, además, por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, o

los grupos amino e imino mencionados en la definición de los radicales precedentemente mencionados pueden estar sustituidos, además, por un radical separable *in vivo*, entendiéndose

por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el que la parte de alcohol es un alcanol C₁₋₆, un fenil-alcanol C₁₋₃, un cicloalcanol C₃₋₉, pudiendo estar sustituido un cicloalcanol C₅₋₈ adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un cicloalcanol C₅₋₈, en el que un grupo metileno en posición 3 ó 4 está reemplazado por un grupo alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃, fenil-alcoxi C₁₋₃-carbonilo o alcanofilo C₂₋₆, y la parte de cicloalcanol puede estar sustituida adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un cicloalquenol C₄₋₇, un alquenol C₃₋₅, un fenil-alquenol C₃₋₅, un alquinoxol C₃₋₅ o un fenil-alquinoxol C₃₋₅, con la condición de que ningún enlace en el átomo de nitrógeno parta de un átomo de carbono que porta un doble o triple enlace, un cicloalquil C₃₋₈-alcanol C₁₋₃, un bicicloalcanol con un total de 8 a 10 átomos de carbono que en la parte de bicicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol o un alcohol de la fórmula



en el que

R_d representa un grupo alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃,

R_e representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₅₋₇ o fenilo y

R_f representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas se entiende un grupo tetrazol-5-ilo, fenilcarboxilaminocarbonilo, trifluorometilcarboxilaminocarbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, bencilsulfonilamino, trifluorometilsulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilamino-carbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, bencilsulfonil-aminocarbonilo o perfluoro-alquil C₁₋₆-sulfonilaminocarbonilo,

y por un radical separable *in vivo* de un grupo imino o amino se entiende un grupo hidroxilo, un grupo benzoilo mono- o di-sustituido con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, con grupos alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, un grupo piridinilo o un grupo alcanilo C₁₋₁₆, un grupo 3,3,3-tricloropropionilo o aliloxycarbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₁₆-carbonilo o alquil C₁₋₁₆-carbonilo, en los que átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor o cloro, un grupo fenil-alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo 3-amino-propionilo, en el que el grupo amino puede estar mono- o di-sustituido con grupos alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, un grupo alquil C₁₋₃-sulfonil-alcoxi C₂₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₂₋₄-alcoxi C₂₋₄-carbonilo, R_d-CO-O-(R_dCR_f)-O-CO, alquil C₁₋₆-CO-NH-(R_gCR_h)-O-CO o alquil C₁₋₆-CO-O-(R_gCR_h)-(R_gCR_h)-O-CO, en los que R_d a R_f están definidos como se menciona precedentemente y

R_g y R_h, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₃,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales, y

(b) al menos un principio activo elegido del grupo consistente en inhibidores de la función plaquetaria tales como, en particular, ácido acetilsalicílico, antagonistas del receptor de fibrinógeno, inhibidores de la agregación inducida por ADP, antagonistas del receptor P₂T y antagonistas del receptor del tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados, sustancias trombolíticamente activas tales como, en particular, alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, uroquinasa, estafiloquinasa y estreptoquinasa, consistente, además, en activadores fisiológicos e inhibidores del sistema de coagulación y de sus análogos recombinantes talos como, en particular, proteína C, proteína C activada humana recombinante, TFPI y antitrombina, sustancias con efecto antagonista contra endotoxinas, interleuquinas, TNF, bradiquinina, prostaglandinas, ciclooxigenasas, NO, factor activante de plaquetas, acetilhidrolasas, inhibidores de la inflamación, sustancias inmunosupresoras, antibióticos y catecolaminas.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que contiene

(a) (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboxi-metilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, y

(b) un PAF-AH o un derivado de PAF-AH.

10. Medicamento que contiene

ES 2 289 305 T3

(a) (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboxi-metilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, y

5 (b) un PAF-AH o un derivado de PAF-AH.

11. Medicamento que contiene

10 (a) (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboxi-metilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol, eventualmente en forma de las sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de los hidratos o solvatos, y

(b) un antagonista del factor de la necrosis de tumores alfa (TNF-alfa).

15 12. Uso de un PAF-AH o de un derivado de PAF-AH o de un antagonista del TNF-alfa para la preparación de un medicamento para la aplicación combinada con un (R)-2-(4-amidinofenilaminometil)-1-metil-5-[1-(carboximetilamino)-1-(pirrolidinocarbonil)-etil]-bencimidazol.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65