



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 274 264**

(51) Int. Cl.:

C07C 381/00 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03752723 .1**

(86) Fecha de presentación : **05.05.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1509498**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

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

(30) Prioridad: **18.05.2002 DE 102 22 192**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

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

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

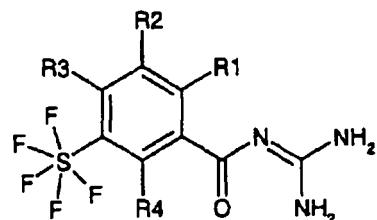
(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

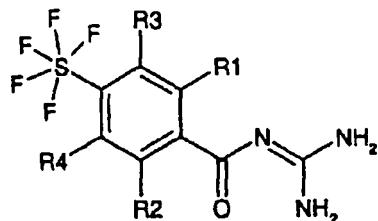
DESCRIPCIÓN

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

La invención se refiere a pentafluorosulfanilbenzoilguanidinas de fórmulas I y II



I



II

20 en las que significan

R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, CN, NR₁₀R₁₁, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

25 R10 y R11, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

m cero, 1 ó 2;

30 n, o, p, q, r y s, independientemente uno de otro, cero ó 1;

R2 hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-(CF₂)_l-CF₃, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

35 h cero, 1 ó 2;

z cero ó 1;

k cero, 1, 2, 3 ó 4;

40 l cero ó 1;

o

45 R2 -(CH₂)_t-fenilo o -O-fenilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, Br, I, -O_u-(CH₂)_v-CF₃, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

50 t cero, 1, 2, 3 ó 4;

u cero ó 1;

v cero, 1, 2 ó 3;

55 o

R2 -(CH₂)_w-heteroarilo,

60 que está sin sustituir o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, Br, I, -O_x-(CH₂)_y-CF₃, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, -SO₂CH₃;

w cero, 1, 2, 3 ó 4;

65 x cero ó 1;

y cero, 1, 2 ó 3;

ES 2 274 264 T3

R3 y R4, independientemente uno de otro, hidrógeno o F;
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Se da preferencia a compuestos de fórmulas I y II, en las que significan:

R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, NR10R11, -O-CH₂-CF₃ o SO_m(CH₂)_r-CF₃;

10 R10 y R11, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

m cero, 1 ó 2;

r cero ó 1;

15 R2 hidrógeno, F, Cl, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-CF₃, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

20 h cero, 1 ó 2;

z cero ó 1;

k cero, 1, 2, 3 ó 4;

25 o

R2 fenilo o -O-fenilo,

30 que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O_u-(CH₂)_v-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

u cero ó 1;

35 v cero, 1, 2 ó 3;

o

R2 heteroarilo,

40 que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O_x-(CH₂)_y-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

x cero ó 1;

45 y cero, 1, 2 ó 3;

R3 y R4, independientemente uno de otro, hidrógeno o F;

50 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da preferencia particular a los compuestos de fórmulas I y II, en las que significan:

R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, metoxi, etoxi, F, Cl, NR10R11, -O-CH₂-CF₃ o SO_m(CH₂)_r-CF₃;

55 R10 y R11, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, o -CH₂-CF₃;

m cero, 1 ó 2;

60 r cero ó 1;

R2 hidrógeno, F, Cl, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-CF₃, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

65 en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

h cero ó 2;

ES 2 274 264 T3

z cero ó 1;

k cero ó 1;

5 o

R2 fenilo o -O-fenilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O-(CH₂)_v-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

v cero, 1, 2 ó 3;

o

15 R2 heteroarilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O-(CH₂)_y-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

20 y cero, 1, 2 ó 3;

R3 y R4 hidrógeno;

25 así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En los compuestos de fórmula I y/o II se prefiere especialmente que R1 represente hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F o Cl. También se prefiere especialmente que en los compuestos de fórmula I y/o II R2 represente hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl o -O-fenilo que está sin sustituir o está sustituido como se indicó.

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

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

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también se aplica si llevan sustituyentes o si aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec.-butilo (= 1-metilpropilo), terc.-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc.-pentilo, neopentilo y hexilo. Radicales alquilo preferidos son los grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. En los radicales alquilo, uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor. Ejemplos de tales radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones arbitrarias.

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

50 Radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en posiciones arbitrarias.

Los radicales fenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos una o más veces, por ejemplo una, dos o tres veces, con radicales idénticos o diferentes. Si un radical fenilo está sustituido, preferiblemente tiene uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes. Esto se aplica asimismo a los radicales fenilo sustituidos en grupos tales como, por ejemplo, fenilalquilo o feniloxi. En los radicales fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. Fenilo disustituido puede estar sustituido en las posiciones 2,3, en las posiciones 2,4, en las posiciones 2,5, en las posiciones 2,6, en las posiciones 3,4 o en las posiciones 3,5. En los radicales fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en las posiciones 2,3,4, en las posiciones 2,3,5, en las posiciones 2,4,5, en las posiciones 2,4,6, en las posiciones 2,3,6 o en las posiciones 3,4,5.

60 Los radicales heteroarilo son compuestos con anillos aromáticos en los que uno o más de los átomos de los anillos son átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno, por ejemplo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, 1 ó 2 átomos de oxígeno, 1 ó 2 átomos de azufre o una combinación de varios heteroátomos. Los radicales heteroarilo pueden estar unidos por todas las posiciones, por ejemplo por la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. Los radicales heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos una o más veces, por ejemplo una, dos o tres veces, con radicales idénticos o diferentes. Esto se aplica asimismo a los radicales heteroarilo tales como, por ejemplo, al radical heteroarilalquilo. Heteroarilo significa, por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,

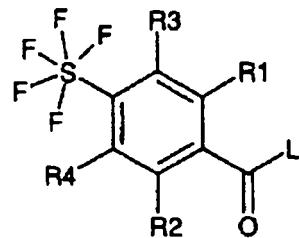
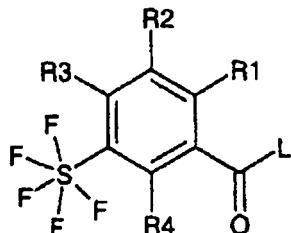
ES 2 274 264 T3

piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y cinnolinilo.

- En particular, como radicales heteroarilo se aplican 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- ó 5-ilol, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-ilol, 1- ó 5-tetrazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó 5-ilol, 1,2,4-oxadiazol-3- ó 5-ilol, 1,3,4-oxadiazol-2-ilol ó 5-ilol, 2-, 4-, 6-5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2- ó 5-ilol, 1,2,4-tiadiazol-3- ó 5-ilol, 1,2,3-tiadiazol-4- ó 5-ilol, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidilo, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo. También están englobados los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, por ejemplo 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

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

- La invención se refiere, además, a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmulas I y II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar con guanidina un compuesto de fórmula III o IV



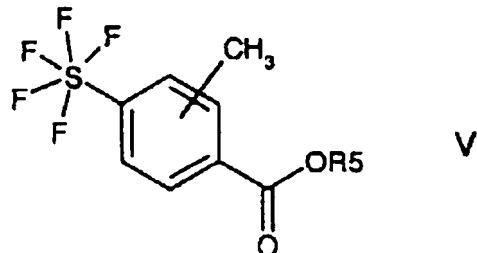
- 35 en la que R1 a R4 poseen el significado especificado, y L representa un grupo saliente que puede sufrir fácilmente una sustitución nucleofíla.

- Los derivados activados de ácidos de fórmulas III y IV, en los que L significa un grupo alcoxi, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo fenoxi, un grupo feniltio, metiltio, 2-piridiltio, un heterociclo nitrogenado, preferiblemente 1-imidazolilo, se obtienen ventajosamente de una manera conocida *per se* a partir de los cloruros de ácido carboxílico subyacentes (fórmula III, IV; L = Cl), que a su vez se pueden preparar de una manera conocida a partir de los ácidos carboxílicos subyacentes (fórmula III, IV; L = OH), por ejemplo con cloruro de tionilo. Junto a los cloruros de ácido carboxílico de fórmulas III y IV (L = Cl) también es posible preparar otros derivados activados de ácidos de fórmulas III y IV de una manera conocida *per se* directamente a partir de los ácidos benzoicos subyacentes (fórmula III, IV; L = OH), tales como los ésteres metílicos de fórmulas III y IV con L = OCH₃, por tratamiento con HCl gaseoso en metanol, las imidazolidas de fórmulas III y IV por tratamiento con carbonildiimidazol [L = 1-imidazolilo, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)], los anhídridos mixtos de fórmulas III y IV con Cl-COOCH₂H₅ o cloruro de tosilo en presencia de trietilamina en un disolvente inerte, al igual que también activaciones de ácidos benzoicos con dicliclohexilcarbodiimida (DCC) o con tetrafluoroborato de O-[ciano(etoxicarbonil)metileno]amino]-1,1,3,3-tetrametil-uronio ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editores E. Giralt y D. Andreu, Escom, Leiden, 1991]. Una serie de métodos adecuados para preparar derivados activados de ácidos carboxílicos de fórmulas III y IV se indican en J. March, Advanced Organic Chemistry, tercera edición (John Wiley & Sons, 1985, página 350), con indicación de la fuente bibliográfica.

- 55 La reacción con guanidina de un derivado activado de un ácido carboxílico de fórmulas III y IV se produce preferiblemente de una manera en sí conocida en un disolvente orgánico polar prótico o aprotíco, pero inerte. En este caso se han acreditado para la reacción de los benzoatos de metilo (III, IV; L = OCH₃) con guanidina metanol, isopropanol o THF, de 20°C al punto de ebullición de estos disolventes. En la mayoría de las reacciones de los compuestos III y IV con guanidina exenta de sales se trabajó ventajosamente en disolventes inertes aprotícos tal como THF, dimetoxietano y dioxano. Sin embargo, en la reacción de III y IV con guanidina también es posible usar como disolvente agua en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaOH.

- 60 Si L tiene el significado de Cl, para enlazar el ácido hidrohálico es ventajoso añadir un agente captador de ácidos, por ejemplo en forma de guanidina en exceso.

A la invención también pertenecen productos precursores de fórmula V



15 con R5 igual a hidrógeno o alquilo de (C₁-C₄), en los que el grupo metilo puede estar en la posición 2 o en la posición 3 del anillo aromático.

Las pentafluorosulfanil-benzoilguanidinas I y II son generalmente bases débiles y son capaces de enlazar a los ácidos para formar sales. Como sales de adición de ácidos entran en consideración sales de todos los ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo haluros, en particular hidrocloruros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos y p-toluenosulfonatos.

Los compuestos I y II son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiportador celular de sodio-protones (intercambiador Na⁺/H⁺, NHE).

25 Comparados con compuestos conocidos, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por una actividad extremadamente alta en la inhibición del intercambio Na⁺/H⁺, así como por propiedades ADMET mejoradas. La estructura xenobiótica (en particular la introducción de los sustituyentes SF₅ "no naturales/extraños en la naturaleza") dificulta la posibilidad de ataque metabólico. Esto conduce, entre otros, a estabilidades S9 más duraderas (estabilidades de hígado, estabilidad al ataque enzimático) y a una semivida más larga *in vivo*. En este caso no se influye significativamente en el comportamiento de resorción, y se retiene la alta biodisponibilidad de las acilguanidinas.

35 En contraposición con algunas acilguanidinas descritas en la bibliografía, los compuestos de fórmula I y/o II descritos en la presente memoria y/o sus sales farmacéuticamente aceptables no muestran ninguna propiedad salidiurética no deseada y desventajosa.

Debido a las propiedades inhibidoras del NHE, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades provocadas por una activación del NHE o por un NHE activado, y de enfermedades provocadas secundariamente por el daño relacionado con el NHE.

40 Puesto que los inhibidores del NHE actúan predominantemente sus efectos sobre la regulación celular del pH, generalmente se pueden combinar beneficiosamente con otros compuestos que regulan el valor del pH intracelular, con participantes en la combinación adecuados que son inhibidores del grupo de enzimas de las carboanhidrasas, inhibidores de sistemas que transportan iones bicarbonato, tales como del cotransportador de bicarbonato de sodio (NBC) o del sistema intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), así como inhibidores del NHE con efecto inhibidor sobre otros subtipos de NHE, porque a través de ellos es posible aumentar o modular los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores del NHE descritos en la presente memoria.

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

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

55 Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos descritos en la presente memoria son adecuados como medicamentos antiarrítmicos. Debido a su componente cardioprotector, los inhibidores del NHE de fórmula I y/o II, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, son sobresalientemente adecuados para la profilaxis del infarto y el tratamiento del infarto, así como para el tratamiento de la angina de pecho, en cuyos casos también inhiben preventivamente o reducen enormemente los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de daños producidos por la isquemia, en particular en la activación de arritmias cardíacas inducidas por la isquemia. Debido a sus efectos protectores contra situaciones isquémicas e hipóxicas patológicas, los compuestos de fórmula I y/o II, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, usados según la invención pueden usarse, debido a la inhibición del mecanismo celular de intercambio Na⁺/H⁺, como medicamentos para el tratamiento de todos los daños agudos o crónicos inducidos por la isquemia o de enfermedades inducidas primaria o secundariamente por los mismos.

65 Esto también se refiere a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Por tanto, los compuestos se pueden usar durante los trasplantes de órganos, siendo posible usar los compuestos tanto para proteger los órganos en

ES 2 274 264 T3

el donante antes y durante la extracción, para proteger los órganos extraídos, por ejemplo durante el tratamiento con o su almacenamiento en líquidos de baños fisiológicos, y durante la transferencia al organismo receptor.

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

Se ha demostrado que los compuestos de acuerdo con la invención son medicamentos excepcionalmente efectivos para las arritmias que amenazan la vida. La fibrilación ventricular se termina y el ritmo fisiológico sinusal del corazón se restaura.

Puesto que los inhibidores del NHE1 de tejidos y órganos de seres humanos, especialmente del corazón, protegen efectivamente no sólo contra daños provocados por la isquemia y la reperfusión, sino también contra el efecto citotóxico de los medicamentos como los usados en particular en la terapia contra el cáncer y en la terapia contra las enfermedades autoinmunes, la administración combinada con compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables es adecuada para inhibir los efectos secundarios citotóxicos, especialmente los cardiotóxicos, de dichos compuestos. Mediante la reducción de los efectos citotóxicos, especialmente la cardiotoxicidad, que resulta de la co-medicación con inhibidores del NHE1 se hace adicionalmente posible aumentar la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongar la medicación con tales medicamentos. Los beneficios terapéuticos de tal terapia citotóxica se pueden aumentar considerablemente por combinación con inhibidores del NHE.

Además, los inhibidores del NHE1 de acuerdo con la invención de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar cuando haya sobreproducción de hormonas tiroideas que dañan al corazón, tirotoxicosis, o un suministro externo de hormonas tiroideas. Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son así adecuados para mejorar la terapia con medicamentos cardiotóxicos.

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

Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables también son adecuados para la terapia y profilaxis de enfermedades y trastornos inducidos por la sobreexcitabilidad del sistema nervioso central, en particular para el tratamiento de enfermedades epilépticas, espasmos clónicos y tónicos centralmente inducidos, estados de depresión psicológica, enfermedades de ansiedad y psicosis. En estos casos, es posible usar los inhibidores del NHE descritos en la presente memoria solos o en combinación con otras sustancias con actividad antiepileptica o ingredientes activos antipsicóticos, o agentes inhibidores de la carboanhidrasa, por ejemplo con acetazolamida, así como con otros inhibidores del NHE o del intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE).

Además de ello, los compuestos de fórmula I y/o II, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, usados según la invención, son asimismo adecuados para el tratamiento de tipos de choque tales como, por ejemplo, choque alérgico, cardiógeno, hipovolémico y bacteriano.

Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden asimismo usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades trombóticas porque, como inhibidores del NHE, son capaces de inhibir por sí mismos la agregación de plaquetas. Son adicionalmente capaces de inhibir o prevenir la liberación excesiva que se produce después de la isquemia y la reperfusión, de agentes mediadores de la inflamación y la coagulación, especialmente del factor de *von Willebrand* y de las proteínas selectinas trombogénicas. Con ello, es posible reducir y eliminar el efecto patogénico de factores trombogénicos significativos. Los inhibidores del NHE de la presente invención se pueden, por lo tanto, combinar con otros ingredientes activos anticoagulantes y/o trombolíticos tales como, por ejemplo, el agente activador natural o recombinante del plasminógeno de los tejidos, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, agentes antagonistas de la trombina, agentes antagonistas del factor Xa, sustancias medicinales con actividad fibrinolítica, antagonistas de los receptores del tromboxano, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. Es particularmente favorable un uso combinado de los presentes inhibidores del NHE con inhibidores del NCBE y/o con inhibidores de la carboanhidrasa tales como, por ejemplo, con acetazolamida.

Además de ello, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables usados según la invención se distinguen por un fuerte efecto inhibidor sobre la proliferación de las células, por ejemplo la proliferación de fibroblastos y la proliferación de células del músculo liso vascular. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados como agentes terapéuticos valiosos contra enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, y por lo tanto se pueden usar como agentes antiateroscleróticos, agentes contra el fallo renal crónico, y enfermedades cancerosas.

Fue posible demostrar que la migración celular es inhibida por los compuestos de acuerdo con la invención. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados como agentes terapéuticos valiosos contra enfermedades en las que la migración celular representa una causa primaria o secundaria, tales como, por ejemplo, enfermedades cancerosas con una pronunciada tendencia a la metástasis.

ES 2 274 264 T3

Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se distinguen, además, por un retardo o prevención de enfermedades fibróticas. Son así adecuados como agentes excelentes para el tratamiento de la fibrosis cardíaca, así como de la fibrosis pulmonar, la fibrosis hepática, la fibrosis renal y otras enfermedades fibróticas. Por tanto, se pueden usar para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo del corazón y de la próstata. Son, por lo tanto, adecuados para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (fallo cardíaco congestivo = CHF), al igual que para el tratamiento y la prevención de la hiperplasia o hipertrofia de la próstata.

Puesto que en los hipertensos esenciales hay una elevación significativa del NHE, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuados para la prevención y el tratamiento de la hipertensión sanguínea y de las enfermedades cardiovasculares.

En estos casos, se pueden usar solos o con un participante en la combinación y formulación para el tratamiento de la hipertensión sanguínea y de las enfermedades cardiovasculares. Así, por ejemplo, se pueden combinar uno o más o varios diuréticos con una acción semejante a la tiazida, diuréticos del asa, antagonistas de aldosterona y de pseudoaldosterona, tales como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamtereno, espironolactona o eplerona. Además, los inhibidores del NHE de la presente invención se pueden usar en combinación con antagonistas del calcio tales como verapamilo, diltiazem, amlodipina o nifedipina, así como con inhibidores de la ACE tales como, por ejemplo, ramiprilo, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopri-
lo. Otros participantes en la combinación favorables son también beta-bloqueantes tales como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de la angiotensina y sus subtipos receptores tales como losartano, irbesartano, valsartano, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, agonistas de los receptores de la adenosina, inhibidores y activadores de los canales del potasio, tales como glibenclamida, glimepirida, diazoxida, cromakalim, minoxidilo, y sus derivados, activadores del canal mitocondrial del potasio sensible al ATP (canal mitoK (ATP)), inhibidores del Kv1.5, etc.

Se ha demostrado que los inhibidores del NHE1 de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen un efecto antiflogístico significativo y, por tanto, se pueden usar como antiinflamatorios. En este caso, es digno de destacar la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación. Por tanto, los compuestos se pueden usar solos o en combinación con un fármaco antiinflamatorio para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas. Como participantes en la combinación se utilizan ventajosamente antiinflamatorios esteroidiales y no esteroidales.

Adicionalmente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables muestran una influencia favorable sobre las lipoproteínas del suero. Generalmente, se reconoce que las concentraciones de grasas en sangre que son demasiado altas, las denominadas hiperlipoproteinemas, representan un factor esencial de riesgo para el desarrollo de lesiones vasculares arterioscleróticas, especialmente las enfermedades coronarias del corazón. Por lo tanto, la reducción de concentraciones elevadas de lipoproteínas en el suero tiene una importancia excepcional para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas. Junto a la reducción del colesterol total en el suero, se le otorga una particular importancia a reducir la proporción de las fracciones específicas de lípidos aterogénicos de este colesterol total, en particular de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), porque estas fracciones lipídicas representan un factor de riesgo aterogénico. Por el contrario, a las lipoproteínas de alta densidad se las atribuye una función protectora contra la enfermedad coronaria del corazón. De manera correspondiente, los hipolipidémicos deben ser capaces de reducir no sólo el colesterol total, sino, en particular, las fracciones de VLDL y LDL del colesterol del suero. Se ha encontrado ahora que los inhibidores del NHE1 muestran valiosas propiedades terapéuticamente utilizables en relación con la influencia en las concentraciones de lípidos en el suero. Por tanto, reducen significativamente las concentraciones elevadas en el suero de LDL y VLDL que se observan, por ejemplo, debido a la ingesta acrecentada de una dieta rica en colesterol o en lípidos, o en los casos de alteraciones metabólicas patológicas, por ejemplo hiperlipidemias genéticamente condicionadas. Por lo tanto, se pueden usar para la profilaxis y la regresión de lesiones ateroscleróticas eliminando un factor causal de riesgo. A ellas pertenecen no sólo las hiperlipidemias primarias, sino también ciertas hiperlipidemias secundarias que, por ejemplo, se producen en asociación con la diabetes. Además de ello, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables conducen a una marcada reducción de los infartos inducidos por anomalías metabólicas y, en particular, a una reducción significativa de la extensión del infarto inducido y de su gravedad. Por lo tanto, dichos compuestos se usan ventajosamente para producir un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia; para producir un medicamento para la prevención de la aterogénesis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por concentraciones elevadas de colesterol; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inducidas por la disfunción endotelial; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la hipertensión inducida por la aterosclerosis; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento del daño isquémico y del daño de reperfusión postisquémica inducidos por la hipercolesterolemia y la disfunción endotelial; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia congestiva del corazón (CHF) y de hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías inducidas por la hipercolesterolemia y la disfunción endotelial; para producir un medicamento para la prevención y el tratamiento de infartos de miocardio y vasospasmos coronarios inducidos por la hipercolesterolemia y la disfunción endotelial; para producir un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos en combinaciones con sustancias hipotensoras, preferiblemente con los agentes inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE) y los agentes antagonistas de los receptores de la angiotensina. Una combinación de un inhibidor del NHE de fórmula I y/o fórmula II y/o de sus sales farmacéuticamente

aceptables con un ingrediente activo que disminuya las concentraciones de grasas en sangre, preferiblemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina o pravastatina), produciendo este último un efecto hipolipídico y aumentando así las propiedades hipolipídicas del inhibidor del NHE de fórmula I y/o fórmula II y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, se manifiesta como una combinación favorable con un efecto potenciado y un uso reducido de ingredientes activos.

Por tanto, los compuestos de fórmula I y/o fórmula II y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables conducen a una protección efectiva contra el daño endotelial de orígenes varios. Con esta protección de los vasos sanguíneos contra el síndrome de la disfunción endotelial los compuestos de fórmula I y/o fórmula II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son medicamentos valiosos para la prevención y el tratamiento de vasoespasmos coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular claudicación intermitente, aterogénesis y aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda y cardiomiopatía dilatada y enfermedades trombóticas.

Adicionalmente, se ha encontrado que las benzoilguanidinas de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas en el tratamiento de la diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM), refrenándose la resistencia a la insulina. A este respecto, puede ser favorable aumentar la actividad antidiabética y la calidad del efecto de los compuestos de la invención, combinarlos con una biguanida tal como la metformina, con una sulfonilurea antidiabética tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida, etc., con un agente inhibidor de la glucosidasa, con un agente agonista PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un producto de la insulina de diferente forma de administración, con un inhibidor DB4, con un sensibilizante de la insulina o con meglitinida.

Junto a los efectos antidiabéticos agudos, los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables contrarrestan la formación de complicaciones tardías de la diabetes y, por lo tanto, se pueden usar como medicamentos para la prevención y el tratamiento de daños tardíos de la diabetes, tales como la nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética y otras enfermedades que se producen como consecuencia de la diabetes. A este respecto, se pueden combinar ventajosamente con los medicamentos antidiabéticos recién descritos en el tratamiento de la NIDDM. A este respecto, la combinación con una forma de dosificación beneficiosa de insulina debe ser particularmente importante.

Los inhibidores del NHE de la invención de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables también muestran, junto a los efectos protectores contra los sucesos isquémicos agudos y los subsiguientes sucesos igualmente agudos de reperfusión estresante, efectos directos terapéuticamente utilizables contra las enfermedades y trastornos del organismo mamífero completo que están asociados con las manifestaciones del proceso de envejecimiento crónicamente progresivo y que se producen independientemente de estados de hipoperfusión agudos y en estados clínicos no isquémicos normales. Estas manifestaciones patológicas relacionadas con la edad inducidas durante un largo período de envejecimiento, tales como enfermedad, invalidez y muerte, que ahora se pueden someter a tratamiento con compuestos inhibidores del NHE, son enfermedades y trastornos que esencialmente son provocados por cambios relacionados con la edad en órganos vitales y sus funciones y llegar a ser crecientemente importantes en el organismo que envejece.

Enfermedades relacionadas con un deterioro funcional condicionado por la edad o con manifestaciones de desgaste de órganos condicionadas por la edad son, por ejemplo, la capacidad de respuesta y reactividad inadecuadas de los vasos sanguíneos a las reacciones de contracción y de relajación. Esta decadencia condicionada por la edad de la reactividad de los vasos sanguíneos a los estímulos de constrictión y relajación, que son procesos esenciales del sistema cardiovascular y por tanto de la vida y la salud, se puede eliminar o reducir significativamente mediante los inhibidores del NHE. Una función importante y una medida del mantenimiento de la reactividad de los vasos sanguíneos es el bloqueo o retardo de la progresión relacionada con la edad de la disfunción endotelial, que se puede eliminar de manera altamente significativa mediante los inhibidores del NHE. Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por tanto sobresalientemente adecuados para el tratamiento y la prevención de la progresión relacionada con la edad de la disfunción endotelial, especialmente de la claudicación intermitente.

Un ejemplo de otra variable que caracteriza el proceso de envejecimiento es la decadencia de la capacidad de contracción del corazón y la decadencia de la adaptación del corazón a la potencia de bombeo requerida del corazón. Esta eficiencia disminuida del corazón como consecuencia del proceso de envejecimiento está en la mayoría de los casos ligada a una disfunción del corazón que está provocada, entre otros, por la deposición del tejido conjuntivo en el tejido del miocardio. Esta deposición del tejido conjuntivo se caracteriza por un aumento del peso del corazón, por un alargamiento del corazón y por una función cardíaca restrictiva. Fue sorprendente que fuese posible inhibir casi por completo un envejecimiento de este tipo del órgano corazón. Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por tanto sobresalientemente adecuados para el tratamiento y la prevención del fallo cardíaco, del fallo congestivo del corazón (CHF).

Mientras que en las patentes y solicitudes de patente previas se han reivindicado el tratamiento de varias formas de enfermedades cancerosas que ya se han producido, ahora fue extremadamente sorprendente que mediante la inhibición de la proliferación no sólo es posible curar un cáncer que ya se ha producido, sino que mediante los inhibidores del NHE también haya una prevención y un retardo altamente significativo de la incidencia del cáncer relacionada con la edad. Un hallazgo particularmente destacable es que los trastornos, que se producen como resultado del envejecimiento, de todos los órganos y no sólo de ciertas formas de cáncer son suprimidos o se producen con un retraso altamente significativo. Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son así sobre-

salientemente adecuados para el tratamiento y, en particular, la prevención de formas de cáncer relacionadas con la edad.

Ahora se ha encontrado que no sólo hay un retraso, significativamente altamente desplazado en el tiempo y más allá de la extensión estadística normal, de la aparición de enfermedades relacionadas con la edad de todos los órganos investigados, incluyendo el corazón, los vasos sanguíneos, el hígado, etc., así como un retraso altamente significativo del cáncer en las personas mayores. Por el contrario, sorprendentemente, también hay una prolongación de la vida hasta una extensión que hasta la fecha no ha sido lograda por ningún otro grupo de medicamentos o por ningún producto natural. Este efecto único de los inhibidores del NHE también hace posible, además del uso de los ingredientes activos solos en seres humanos y en animales, combinar estos inhibidores del NHE con otros principios activos, medidas, sustancias y productos naturales que se usan en gerontología y que están basados en un mecanismo de acción diferente. Tales clases de ingredientes activos usados en terapia gerontológica son: en particular, vitaminas y sustancias con actividad antioxidante. Puesto que hay una correlación entre la carga calórica o la ingesta de comida y el proceso de envejecimiento, la combinación con medidas relacionadas con la dieta puede por ejemplo producirse con agentes supresores del apetito. Asimismo, es posible considerar una combinación con medicamentos hipotensores tales como con agentes inhibidores de la ACE, agentes antagonistas de los receptores de la angiotensina, agentes diuréticos, agentes antagonistas del Ca^{2+} , etc., o con medicamentos que normalizan el metabolismo tales como los agentes que disminuyen la concentración de colesterol.

Los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son por tanto sorprendentemente adecuados para la prevención de los cambios en los tejidos relacionados con la edad y para prolongar la vida mientras se conserva una alta calidad de vida.

Los compuestos de la invención son inhibidores efectivos del antiportador celular sodio-protónes (intercambiador Na/H) que en un gran número de enfermedades (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.) también se acrecienta en células que están fácilmente sujetas a medidas tales como, por ejemplo, en eritrocitos, plaquetas o leucocitos. Por lo tanto, los compuestos usados según la invención son adecuados como herramientas científicas sobresalientes y simples, por ejemplo en su uso como agentes de diagnóstico para determinar y distinguir diferentes tipos de hipertensión, pero también de aterosclerosis, diabetes y complicaciones tardías de la diabetes, trastornos proliferativos, etc.

También se reivindica una medicina para uso en seres humanos, veterinaria o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y/o II y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes farmacéuticos activos.

En este caso, los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula I y/o II o una sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden por ejemplo administrar por vía oral, parenteral, intravenosa, rectal, transdérmica o por inhalación, siendo la administración preferida dependiente de las características particulares del trastorno. Los compuestos I y/o II pueden además usarse solos o junto con excipientes farmacéuticos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana. Generalmente, los medicamentos comprenden ingredientes activos de fórmula I y/o II o sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

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

Para una forma de administración oral, los compuestos activos se mezclan con aditivos adecuados para este fin, tales como vehículos, agentes estabilizantes o agentes diluyentes inertes, y se convierten mediante métodos convencionales en formas de administración adecuadas tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura, y disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes que se pueden usar son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, especialmente almidón de maíz. Es además posible que la preparación se presente tanto en gránulos secos como en gránulos húmedos. Ejemplos de vehículos o disolventes oleosos adecuados son aceites animales o vegetales tales como el aceite de girasol o el aceite de hígado de bacalao.

Para la administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, los compuestos activos se convierten, si se de-sea con las sustancias usuales para este fin, tales como agentes solubilizantes, agentes emulsionantes u otros excipientes, en una disolución, suspensión o emulsión. Ejemplos de disolventes adecuados son: agua, disolución salina fisiológica o alcohol, por ejemplo etanol, propanol, glicerina, así como disoluciones de azúcar tales como disoluciones de glucosa o manitol, o también una mezcla de los diversos disolventes mencionados.

Adecuadas como formulación farmacéutica para la administración en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones del ingrediente activo de fórmula I y/o II y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente inocuo tal como, en particular, etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes.

ES 2 274 264 T3

Si se requiere, la formulación también puede contener otros excipientes farmacéuticos tales como agentes tensioactivos, agentes emulsionantes y agentes estabilizantes, y un gas propulsante. Normalmente, tal preparación contiene el ingrediente activo en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

- 5 La dosificación del ingrediente activo de fórmula I y/o II a administrar, y la frecuencia de administración, depende de la potencia y de la duración de la acción de los compuestos usados; adicionalmente, también de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad a tratar y del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del mamífero a tratar.
- 10 Por término medio, la dosis diaria de un compuesto de fórmula I y/o II y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables para un paciente que aproximadamente pese 75 kg es al menos 0,001 mg/kg, por ejemplo 0,01 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg/kg, por ejemplo 1 mg/kg, de peso corporal. Para episodios agudos de la enfermedad, por ejemplo inmediatamente después de sufrir un infarto de miocardio, también pueden ser necesarias dosificaciones mayores y, en particular, más frecuentes, por ejemplo hasta 4 dosis unitarias por día. Pueden ser necesarios hasta 700 mg por día, 15 en particular para la administración i.v., por ejemplo para un paciente con infarto en la unidad de cuidados intensivos, y los compuestos de la invención se pueden administrar por infusión.

Lista de abreviaturas

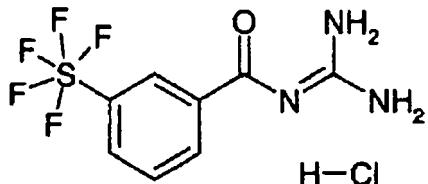
20	ADMET	absorción - distribución - metabolismo - excreción - toxicología
	CDI	diimidazol-1-il-metanona
25	DIP	éter diisopropílico
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
30	DMF	N,N-dimetilformamida
	AE	acetato de etilo (EtOAc)
35	eq.	equivalente
	HEP	n-heptano
	HOAc	ácido acético
40	KOtBu	2-metilpropan-2-olato de potasio
	MeOH	metanol
45	p.f.	punto de fusión
	MTB	terc-butil-metil-éter
	Pd(dppf) ₂	complejo de cloruro de metileno y cloruro de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1:1)
50	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
55	THF	tetrahidrofurano
	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina

60

65

Parte experimental

Ejemplo 1

5 *Hidrocloruro de 3-pentafluorosulfanil-benzoilguanidina*15 a) *Ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico*

Se disolvieron 700 mg de pentafluoruro de (3-yodofenil)azufre (Tetrahedron 56, (2000) 3399) y 300 mg de yoduro de metilo en 20 ml de éter dietílico (anhidro), y la disolución se añadió lentamente gota a gota a 155 mg de magnesio/10 ml de éter dietílico. Después de agitar a reflujo durante una hora, la mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se gasificó con CO₂ a presión atmosférica. Se agitó a TA durante 16 horas y, a continuación, se ajustó a pH = 1 con una disolución acuosa diluida de HCl y se extrajo 3 veces con 50 ml de AE cada vez. Se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con DIP/HOAc al 2% proporcionó 200 mg de un polvo amarillo incoloro.

25 Rf (DIP/HOAc al 2%) = 0,51

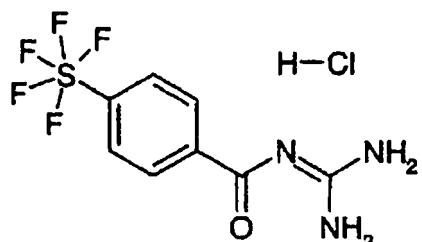
MS (ES⁺): 249b) *Hidrocloruro de 3-pentafluorosulfanil-benzoilguanidina*

30 Se agitaron 30 mg de ácido 3-pentafluorosulfanil-benzoico conjuntamente con 24 mg de CDI en 5 ml de DMF (anhídria) a TA durante 3 horas. Además, se agitaron 69 mg de cloruro de guanidina conjuntamente con 68 mg de KOtBu en 5 ml de DMF (anhídria) a TA durante 30 minutos. Las dos disoluciones se combinaron a continuación y se dejaron reposar a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de AE y se lavó 3 veces con 5 ml cada vez de una disolución acuosa concentrada de NaHCO₃ al 50%. Se secó sobre MgSO₄, el disolvente se separó a vacío y se recogió con una disolución acuosa de HCl al 5%. Los constituyentes volátiles se separaron a vacío y se obtuvieron 33 mg de un sólido amarillo.

35 Rf (AE) = 0,30

MS(ES⁺): 290

Ejemplo 2

40 *Hidrocloruro de 4-pentafluorosulfanil-benzoil-guanidina*a) *Ácido 4-pentafluorosulfanil-benzoico*

55 Se hicieron reaccionar 2,7 g de pentafluoruro de (4-yodofenil)azufre (Tetrahedron 56, (2000) 3399) en analogía con el Ejemplo 1 a), y se obtuvieron 630 mg de un sólido amarillo incoloro.

Rf (DIP/HOAc al 2%) = 0,51

MS (ES⁺): 24960 b) *Hidrocloruro de 4-pentafluorosulfanil-benzoil-guanidina*

En analogía con el Ejemplo 1 b), se hicieron reaccionar 50 mg de ácido 4-pentafluorosulfanil-benzoico y se obtuvieron 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 2 como un polvo amarillo.

65 Rf (AE) = 0,30

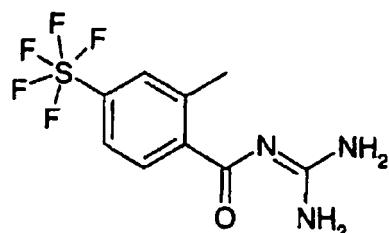
MS(ES⁺): 290

Ejemplo 3

4-pentafluorosulfanil-2-metil-benzoilguanidina

5

10



15

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

20

25

Se disolvieron 3,09 g de TMEDA en 30 ml de THF (anhidro) y se añadieron gota a gota a -90°C a 20,5 ml de una disolución 1,3M de sec.-butil-litio en ciclohexano. A continuación, se añadió gota a gota a -90°C una disolución de 3,0 g de ácido 4-pentafluorosulfanil-benzoico en 20 ml de THF (anhidro). Después de agitar a -90°C durante una hora, se añadió gota a gota una disolución de 5,15 g de yoduro de metilo en 20 ml de THF (anhidro). En este caso, la temperatura se mantuvo a -80°C. Después de agitar a -78°C durante 20 minutos se inyectaron 100 ml de agua, se usó una disolución acuosa diluida de HCl para ajustar el pH = 1, y la mezcla se extrajo 3 veces con 100 ml de MTB cada vez. Después de secar sobre MgSO₄, el disolvente se separó a vacío. Inicialmente, el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con DIP/HOAc 2%, y se obtuvieron 1,60 g de una mezcla de ácido 4-pentafluorosulfanilbenzoico y ácido 4-pentafluorosulfanil-2-metilbenzoico. Esta mezcla se volvió a cromatografiar en las siguientes condiciones:

Columna: Waters X-terra 250 x 50 mm + precolumna 50 x 50 mm

30

Relleno: C18 10 μM

Caudal: 150 ml/min

Gradiente (curso lineal):

35

Disolvente A: agua + ácido trifluoroacético al 2%

Disolvente B: acetonitrilo

40

45

50

55

Tiempo [min]	Disolv. A, [%]	Disolv. A, [%]
0,00	90	10
4,00	90	10
24,00	25	75
25,00	5	95
30,00	5	95
31,00	90	10
35,00	90	10

Se obtuvieron 900 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un tiempo de retención de 21,14 minutos junto a 360 mg de ácido 4-pentafluorosulfanil-benzoico con un tiempo de retención de 20,18 minutos (detectados a una longitud de onda de 220 nm).

60

b) *4-pentafluorosulfanil-2-metil-benzoilguanidina*

65

Se disolvieron 910 mg de ácido 4-pentafluorosulfanil-2-metil-benzoico en 25 ml de DMF (anhídria), se añadieron 844 mg de CDI a TA, y se agitó a TA durante 6 horas (disolución 1). Además, se agitaron 1,988 g de cloruro de guanidinio y 1,947 g de KOtBu en 10 ml de DMF (anhídria) a TA durante 30 minutos (disolución 2). A continuación, la disolución 2 se añadió a la disolución 1, y se agitó a TA durante 17 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de MTB y se lavó 1 vez con 100 ml de agua. Este agua se extrajo a continuación con 100 ml de MTB. Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación 3 veces más con 50 ml de agua cada vez y se secaron

ES 2 274 264 T3

sobre MgSO₄. El disolvente se separó a vacío y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con AE. Se obtuvieron 600 mg de cristales blancos, p.f. 185°C.

Rf (AE) = 0,22

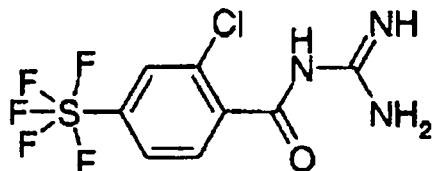
MS(ES⁺): 304

5

Ejemplo 4

N-[2-cloro-4-pentafluorosulfanil-benzoil]-guanidina

10



15

a) Ácido 2-cloro-4-pentafluorosulfanilbenzoico

20 Se disolvieron 20,0 ml de TMEDA en 150 ml de THF (anhidro) y, a una temperatura entre -80°C y -90°C, se mezclaron con 93,0 ml de una disolución 1,25M de sec.-BuLi en ciclohexano. A continuación, se añadió gota a gota en el curso de 35 minutos a una temperatura entre -87°C y -93°C una disolución de ácido 4-pentafluorosulfanilbenzoico (Ejemplo 2a) en 50 ml de THF (anhidro). Después de agitar a -90°C durante 2 horas, se añadieron gota a gota a -90°C 38,2 g de 1,1,1,2,2-hexacloroetano en 60 ml de THF (anhidro). Se permitió que se calentara a -70°C, y 25 a continuación se añadieron gota a gota 100 ml de agua. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con DIP/HOAc al 2%. Se obtuvieron 5,0 g del producto deseado como un aceite que cristalizó parcialmente.

30 Rf (DIP/HOAc al 2%) = 0,21

MS (EI): 282 (M+1)⁺

35

b) *N-[2-cloro-4-pentafluorosulfanil-benzoil]guanidina*

Se disolvieron en 3 ml de DMF (anhídria) 170 mg de ácido 2-cloro-4-pentafluorosulfanilbenzoico y, a TA, se añadieron 127 mg de CDI. La agitación a TA durante 2 horas dio lugar a la imidazolida intermedia.

40

Además, se disolvieron 337 mg de KOt-Bu en 5 ml de DMF (anhídria), y se añadió gota a gota una disolución de 344 mg de hidrocloruro de guanidina en 5 ml de DMF (anhídria). La disolución se agitó a TA durante 30 minutos y a continuación se añadió gota a TA una disolución de la imidazolida. Se dejó que la mezcla de reacción reposara a TA durante 16 horas y, a continuación, el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en 50 ml de AE/20 ml de agua y se lavó dos veces con 20 ml de agua cada vez, y a continuación dos veces con 20 ml de una disolución acuosa saturada de NaCl cada vez. Se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con AE, y se obtuvieron 90 mg del producto (amorfo).

45 Rf (AE) = 0,13

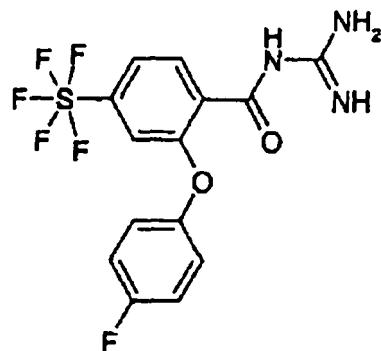
MS(ES⁺): 324 (M+1)⁺

46

Ejemplo 5

N-[2-(4-fluorofenoxy)-4-pentafluorosulfanil-benzoil]-guanidina

50



55

60

a) Éster metílico de ácido 2-cloro-4-pentafluorosulfanil-benzoico

65 Se disolvieron en 50 ml de metanol 4,3 g de ácido 2-cloro-4-pentafluorosulfanil-benzoico y, a TA, se añadieron lentamente gota a gota 5,6 ml de SOCl₂. Después de hervir a refluo durante 6 horas y de la separación de los cons-

ES 2 274 264 T3

tituyentes volátiles a vacío, el residuo se recogió en 100 ml de tolueno y los constituyentes volátiles se separaron de nuevo a vacío. Se obtuvieron 4,1 g de un aceite incoloro.

$$R_f (\text{HEP/DIP 1:1}) = 0,44$$

5 b) *Éster etílico de ácido 2-(4-fluorofenoxi)-4-pentafluorosulfanil-benzoico*

Se disolvieron en 1,5 ml de DMF (anhidra) 300 mg de éster metílico de ácido 2-cloro-4-pentafluorosulfanil-benzoico, 113 mg de 4-fluorofenol y 659 mg de Cs_2CO_3 y se agitaron a 120°C. A continuación, se permitió que la mezcla se enfriara y se diluyó con 10 ml de AE y se lavó 3 veces con 5 ml de agua cada vez. Se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 120 mg de un sólido amorfo y se cromatografiaron sobre gel de sílice en fase inversa:

15 Caudal: 30 ml/min

Gradiente: ACN = A; agua + TFA al 0,2% = B; 0-3 min 5%A; -14 min 95%A; 15-18 min 95%A; -20 min 5%A

Columna: Xterra C18 5 μm 30 x 100 mm

20 Se obtuvieron 20 mg de un sólido amorfo.

$$R_f \text{ gel de sílice (HEP/DIP 1:1)} = 0,44$$

25 c) *N-[2-(4-fluorofenoxi)-4-pentafluorosulfanil-benzoil]-guanidina*

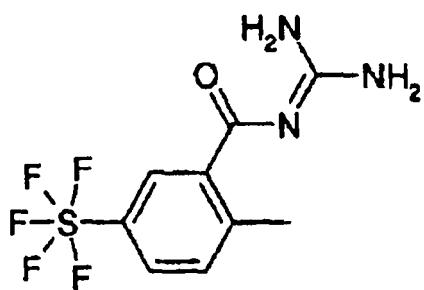
Se agitaron en 1 ml de DMF (anhidra) a TA durante 30 minutos 270 mg de KOT-Bu y 324 mg de hidrocloruro de guanidina. A continuación, se añadió una disolución de 54 mg de éster etílico de ácido 2-(4-fluorofenoxi)-4-pentafluorosulfanil-benzoico en 1 ml de DMF (anhidra). Esto fue seguido por agitación a TA durante 2 horas y a continuación por vertido en 10 ml de agua, ajuste a pH = 8 con una disolución acuosa de HCl y extracción 3 veces con 5 ml de MTB cada vez. La fase orgánica se lavó con 10 ml de agua y a continuación se secó sobre MgSO_4 , y finalmente el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 20 mg de un sólido amorfo.

35 $R_f (\text{AE}) = 0,22$

$\text{MS}(\text{ES}^+): 400 (\text{M}+1)^+$

Ejemplo 6

40 *N-(2-metil-5-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina*



a) *1-diclorometil-2-nitro-4-pentafluorosulfanil-benceno*

55 Se disolvieron 5,4 g de KOTBu en 25 ml de DMF (anhidra) y 20 ml de THF (anhidro) y se enfriaron a -73°C. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de 3,0 g de 1-nitro-3-pentafluorosulfanil-benceno y 1,1 ml de CHCl_3 en 15 ml de DMF (anhidra) tan rápidamente como fue posible (aproximadamente 20 minutos), manteniendo la temperatura por debajo de -67°C. La mezcla se agitó a -70°C durante un minuto y, a continuación, se inyectaron 15 ml de ácido acético glacial en 15 ml de metanol y se calentó a TA. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua y se extrajo 3 veces con 100 ml de CH_2Cl_2 cada vez. A continuación, la fase orgánica se lavó 3 veces con 50 ml de una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 cada vez. Se secó sobre MgSO_4 y, a continuación, el disolvente se separó a vacío. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con AE/HEP 1:10, y se obtuvieron 3,0 g de un aceite incoloro.

65 $R_f (\text{AE/HEP 1:10}) = 0,78$

ES 2 274 264 T3

b) 2-metil-5-pentafluorosulfanil-anilina

Se disolvieron 2,0 g de 1-diclorometil-2-nitro-4-pentafluorosulfanil-benceno en 25 ml de DME y, después de la adición de 200 mg de Pd/C (5%) y 100 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se hidrogenaron a 5 bar de H₂ durante 54 horas. A continuación, el catalizador se separó por filtración y la disolución de reacción se extrajo 3 veces con 50 ml de MTB cada vez. Se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 1,1 g de un aceite incoloro.

$$R_f \text{ (DIP)} = 0,42$$

c) 2-bromo-1-metil-4-pentafluorosulfanil-benceno

Se disolvieron 1,6 g de 2-metil-5-pentafluorosulfanil-anilina en 15 ml de ácido acético glacial y se añadieron gota a gota a 5°C 3 ml de una disolución acuosa de HBr al 48%. En este caso se formó un precipitado. A continuación, a una temperatura entre 0°C y 5°C, se añadió gota a gota en el curso de 10 minutos una disolución de 0,52 g de NaNO₂ en 3 ml de agua. A continuación, esta disolución de la sal de diazonio se vertió en una suspensión de 1,2 g de CuBr en 10 ml de una disolución acuosa de HBr al 48% y 10 ml de agua. La agitación a TA durante 30 minutos fue seguida por dilución con 50 ml de agua y extracción 3 veces con 50 ml de DIP cada vez. A continuación, la fase orgánica se lavó 2 veces con 50 ml de una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ cada vez. Se secó sobre MgSO₄ y, a continuación, el disolvente se separó a vacío. Se obtuvieron 1,6 g de un aceite ligeramente móvil.

$$R_f \text{ (MTB/n-pentano 1:5)} = 0,67$$

d) Ácido 2-metil-5-pentafluorosulfanil-benzoico

Se disolvieron 200 mg de 2-bromo-1-metil-4-pentafluorosulfanil-benceno en 6 ml de DMF, 3 ml de tri-n-butilamina y 0,5 ml de agua, y se añadieron 129 mg de Cs₂CO₃. A continuación, se añadieron 15,1 mg de Pd(OAc)₂ y 35,3 mg de trifenilfosfina, y la mezcla se hirvió a refluo en CO a presión atmosférica durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de AE y 30 ml de agua, se ajustó a pH = 2-3 con una disolución acuosa de HCl y se extrajo dos veces con 30 ml de AE cada vez. Se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía de fase inversa proporcionó 17 mg de un sólido amorfo.

Métodos cromatográficos: 3 ensayos de HPLC; 1 ensayo con gradiente 1, 2 ensayos con gradiente 2.

HPLC: gradiente 1 y gradiente 2, tiempo de operación 20 min para ambos.

Fases móviles: agua (bidestilada) + TFA al 0,2%, acetonitrilo (Chromasolv); caudal: 30 ml/min

Columna: Waters Xterra® MS C₁₈ 5 μm, 30 x 100 mm

MS: estándar 20 min, fraccionamiento: por tiempo

Gradiente 1:

Gradiente 2:

0-2,5 min	ACN 10%	0-2,5 min	ACN 10%
3,0 min	ACN 25%	3,0 min	ACN 20%
14,0 min	ACN 75%	14,0 min	ACN 60%
15,0 min	ACN 95%	15,0 min	ACN 95%
17,5 min	ACN 10%	17,5 min	ACN 10%

LCMS (ES-): 261 (M-1)⁻

e) N-(2-metil-5-pentafluorosulfanil-benzoil)-guanidina

Se disolvieron 17,0 mg de ácido 2-metil-5-pentafluorosulfanil-benzoico en 2 ml de DMF (anhídrica) y, después de la adición de 15 mg de CDI, se agitó a TA durante 4 horas. Además, se disolvieron 36,5 mg de KOT-Bu y 37,3 mg de hidrocloruro de guanidina en 2 ml de DMF anhidra y se agitó a TA durante 30 minutos. A continuación, esta disolución de la base guanidina se añadió gota a gota a la imidazolida anterior y se dejó que reposara a TA durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se recogió en 5 ml de agua y se ajustó a pH = 9 con una disolución acuosa de HCl. Esto fue seguido por extracción 3 veces con 10 ml de AE cada vez. Se secó sobre MgSO₄ y, a continuación, el disolvente se separó a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con AE proporcionó 7,0 mg del producto como un sólido amorfo.

$$R_f \text{ (AE)} = 0,20$$

$$\text{MS(ES+): } 304 \text{ (M+1)}^+$$

ES 2 274 264 T3

Método de inhibición del NHE

La inhibición IC₅₀ [nM] del NHE-1 se determinó como sigue:

5 Ensayo FLIPR para determinar inhibidores del NHE-1 por medida de la recuperación del pH_i en líneas celulares transfectadas que expresan el NHE-1 de seres humanos.

10 El ensayo se lleva a cabo en un FLIPR (lector fluorométrico de placas con imágenes) con placas de microtitulación de 96 pocillos de paredes negras con bases transparentes. Las líneas de células transfectadas que expresaban los diversos subtipos de NHE (la línea de células parenterales LAP-1 no muestra ninguna actividad endógena del NHE como resultado de mutagénesis y subsiguiente selección) se sembraron el día precedente con una densidad de ~ 25000 células/pocillo. [El medio de crecimiento de las células transfectadas (Iscove + suero de ternero fetal al 10%) contiene adicionalmente G418 como antibiótico de selección con el fin de asegurar la presencia de las secuencias transfectadas].

15 El ensayo real comienza con la separación del medio de crecimiento y la adición de 100 µl de una carga de disolución amortiguadora del pH por pocillo (BCECF-AM [2',7'-bis(carboxietil)-5-(y -6-)carboxifluoresceína, éster de acetoximetilo] 5 µM en NH₄Cl 20 mM, cloruro de colina 115 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). A continuación, las células se incubaron a 37°C durante 20 minutos. Esta incubación conduce a la carga de las células con el colorante fluorescente cuya intensidad de fluorescencia depende del pH_i, y con NH₄Cl que hace a las células ligeramente alcalinas. [El BCECF-AM no fluorescente precursor del colorante es, como éster, permeable por la membrana. El colorante real BCECF no es permeable por la membrana, pero es liberado en el interior de las células por las esterasas].

20 25 Después de esta incubación durante 20 minutos, la disolución amortiguadora del pH de carga que contiene NH₄Cl y BCECF-AM libre se separa lavando tres veces en un lavador de células (Tecan Columbus), en cada caso con 400 µl de tampón de lavado (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, MgCl₂ 1,25 mM, CaCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, HEPES 5 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con KOH]). El volumen residual que queda en los pocillos es 90 µl (posibles 50-125 µl). Esta etapa de lavado separa el BCECF-AM libre y da lugar, como consecuencia de la separación de los iones NH₄⁺ externos, a la acidificación intracelular (~ pH_i 6,3-6,4).

30 35 Puesto que el equilibrio del NH₄⁺ intracelular con NH₃ y H⁺ se perturba por la separación del NH₄⁺ extracelular y por el subsiguiente paso instantáneo del NH₃ a través de la membrana celular, el procedimiento de lavado da lugar a que los H⁺ queden en el interior de las células, lo cual es la causa de la acidificación intracelular. Si persiste el tiempo suficiente, esto puede finalmente conducir a la muerte de las células.

40 En este momento es importante que la disolución amortiguadora de lavado esté exenta de sodio (< 1 mM) porque los iones sodio extracelulares conducirían a una recuperación momentánea del pH_i a través de la actividad de los isomorfos clonados del NHE.

45 Asimismo, es importante que todos las disoluciones amortiguadoras del pH usadas (disolución amortiguadora del pH de carga, disolución amortiguadora del pH de lavado, disolución amortiguadora del pH de recuperación) no contengan ningún ion HCO₃⁻, porque la presencia de bicarbonato conduciría a la activación de los sistemas reguladores del pH_i interferentes dependientes del ion bicarbonato presentes en la línea de células parenteral LAP-1.

50 A continuación, las placas de microtitulación con las células acidificadas son (hasta 20 minutos después de la acidificación) transferidos al FLIPR. En el FLIPR, el colorante fluorescente intracelular es excitado por la luz con una longitud de onda de 488 nm generada por un láser de argón, y los parámetros de medida (rendimiento láser, tiempo de iluminación y apertura de la cámara CCD incorporada en el FLIPR) se seleccionan para que la señal media de fluorescencia por pocillo esté entre 30000 y 35000 unidades de fluorescencia relativa.

55 60 La medida real en el FLIPR comienza tomándose una fotografía con la cámara CCD cada dos segundos con un control de un paquete informático. Después de diez segundos, se inicia la recuperación del pH intracelular añadiendo 90 µl de disolución amortiguadora del pH de recuperación (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, MgCl₂ 1,25 mM, CaCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, HEPES 10 mM, glucosa 5 mM; pH 7,4 [ajustado con NaOH]) por medio de una bomba de pipeteo de 96 pocillos incorporada en el FLIPR.

Los pocillos positivos testigo (100% de actividad del NHE) son aquellos a los cuales se añade la disolución amortiguadora del pH de recuperación, mientras que los testigos positivos (0% de actividad NHE) reciben disolución amortiguadora del pH de lavado. A todos los otros pocillos se añade la disolución amortiguadora del pH de recuperación con dos veces la concentración de la sustancia de ensayo. La medida en el FLIPR termina después de 60 medidas (dos minutos).

65 Los datos brutos se exportan al programa ActivityBase. Con este programa se calculan primeramente las actividades del NHE para cada concentración de sustancia ensayada y, a partir de éstas, los valores IC₅₀ de las sustancias. Puesto que el progreso de la recuperación del pH_i no es lineal a lo largo del experimento, sino que cae al final debido a la disminución de la actividad del NHE a mayores valores del pH_i, para la evaluación de la medida es importante seleccionar la parte en la que el aumento de la fluorescencia de los testigos positivos es lineal.

ES 2 274 264 T3

Ejemplo	Inhibición IC ₅₀ del NHE1 [nM]
1	237
2	131
3	14,5
4	220
5	12000
6	20,3

15

20

25

30

35

40

45

50

55

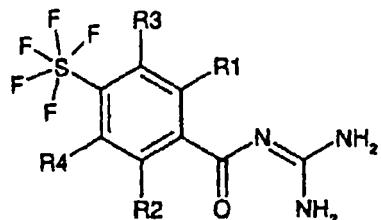
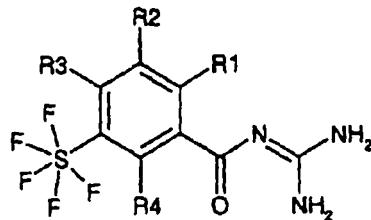
60

65

REIVINDICACIONES

1. Pentafluorosulfanil-benzoilguanidinas de fórmula I y/o II

5



15

I

II

en las que significan

20 R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, Br, I, CN, NR10R11, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ o -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

R10 y R11, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

25 m cero, 1 ó 2

n, o, p, q, r y s, independientemente uno de otro, cero ó 1;

30 R2 hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-(CF₂)_l-CF₃, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

35 h cero, 1 ó 2;

z cero ó 1;

k cero, 1, 2, 3 ó 4;

l cero ó 1;

40 o

R2 -(CH₂)_t-fenilo o -O-fenilo,

45 que está sin sustituir o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, Br, I, -O_u-(CH₂)_v-CF₃, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y -SO₂CH₃;

t cero, 1, 2, 3 ó 4;

u cero ó 1;

v cero, 1, 2 ó 3;

o

55 R2 -(CH₂)_w-heteroarilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1, 2 ó 3 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, Br, I, -O_x-(CH₂)_y-CF₃, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C y alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, -SO₂CH₃;

60 w cero, 1, 2, 3 ó 4;

x cero ó 1;

y cero, 1, 2 ó 3;

65 R3 y R4,

independientemente uno de otro, hidrógeno o F;

ES 2 274 264 T3

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto de fórmula I y/o II según la reivindicación 1, en las que significan:

5 R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, alcoxi que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, F, Cl, NR10R11, -O-CH₂-CF₃ o SO_m(CH₂)_r-CF₃;

R10 y R11, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o -CH₂-CF₃;

10 m cero, 1 ó 2;

r cero ó 1;

15 R2 hidrógeno, F, Cl, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-CF₃, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

20 h cero, 1 ó 2;

z cero ó 1;

k cero, 1, 2, 3 ó 4;

25 O

R2 fenilo o -O-fenilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O_u-(CH₂)_v-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

30 u cero ó 1;

v cero, 1, 2 ó 3;

35 O

R2 heteroarilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O_x-(CH₂)_y-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

x cero ó 1;

y cero, 1, 2 ó 3;

45 R3 y R4, independientemente uno de otro, hidrógeno o F;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 3. Compuesto de fórmula I y/o II según la reivindicación 1 ó 2, en las que significan:

R1 hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, metoxi, etoxi, F, Cl, NR10R11, -O-CH₂-CF₃ o SO_m(CH₂)_r-CF₃;

R10 y R11, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, o -CH₂-CF₃;

55 m cero, 1 ó 2;

r cero ó 1;

60 R2 hidrógeno, F, Cl, -SO₂CH₃, -(SO_h)_z-(CH₂)_k-CF₃, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de C,

en los que 1, 2, 3 ó 4 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

65 h cero ó 2;

z cero ó 1;

30 k cero ó 1;

o

5 R2 fenilo o -O-fenilo,

que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O-(CH₂)_y-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

10 v cero, 1, 2 ó 3;

o

15 R2 heteroarilo,

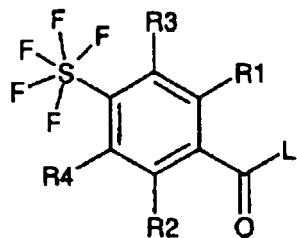
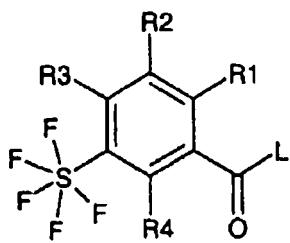
que está sin sustituir o está sustituido con 1 ó 2 radicales seleccionados del grupo que consta de F, Cl, -O-(CH₂)_y-CF₃, metoxi, etoxi, alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, y -SO₂CH₃;

20 y cero, 1, 2 ó 3;

25 R3 y R4 hidrógeno;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I y/o II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar con guanidina un compuesto de fórmula III o IV,



40

en las que R1 a R4 tienen los significados especificados en las reivindicaciones 1, 2 y/o 3, y L representa un grupo saliente que puede sufrir fácilmente una sustitución nucleófila.

45

5. Compuesto de fórmula I o II o sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como medicamento.

50

6. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de lesiones agudas o crónicas, enfermedades o secuelas indirectas de órganos y tejidos provocadas por sucesos isquémicos o de reperfusión, para el tratamiento o profilaxis de arritmias, de la fibrilación ventricular cardíaca que amenaza la vida, del infarto de miocardio, de la angina de pecho, para el tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de la apoplejía o de estados isquémicos de órganos periféricos y tejidos, para el tratamiento o la profilaxis de estados de choque, de enfermedades en las que la proliferación celular

55

representa una causa primaria o secundaria de cáncer, de metástasis, de hipertrofia de próstata y de hiperplasia de próstata, de aterosclerosis o de perturbaciones del metabolismo de los lípidos, de hipertensión sanguínea, en particular de hipertensión esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente de enfermedades que proceden de la sobreexcitabilidad del SNC, tales como la epilepsia o las convulsiones inducidas centralmente, o de trastornos del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) o de lesiones tardías de la diabetes, de trombosis,

60

de enfermedades que proceden de la disfunción endotelial, de la claudicación intermitente, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades fibróticas de órganos internos, enfermedades fibróticas del hígado, enfermedades fibróticas del riñón, enfermedades fibróticas de vasos sanguíneos y enfermedades fibróticas del corazón, para el tratamiento o la profilaxis del fallo cardíaco o del fallo congestivo del corazón, de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas,

65

de enfermedades provocadas por protozoos, de malaria y de coccidirosis en aves de corral, y para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para preservar y almacenar trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para prevenir el cambio de los tejidos relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido contra el envejeci-

ES 2 274 264 T3

miento o para prolongar la vida, para el tratamiento y la reducción de los efectos cardiotóxicos en la tirotoxicosis o para producir un compuesto auxiliar de diagnóstico.

7. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de lesiones agudas o crónicas, enfermedades o secuelas indirectas de órganos y tejidos provocadas por sucesos isquémicos o de reperfusión, para el tratamiento o profilaxis de arritmias, de la fibrilación ventricular cardíaca que amenaza la vida, del infarto de miocardio, de la angina de pecho, para el tratamiento o la profilaxis de estados isquémicos del corazón, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico y central o de la apoplejía o de estados isquémicos de órganos periféricos y tejidos, para el tratamiento o la profilaxis de estados de choque, de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria de cáncer, de metástasis, de hipertrofia de próstata y de hiperplasia de próstata, de aterosclerosis o de perturbaciones del metabolismo de los lípidos, de hipertensión sanguínea, en particular de hipertensión esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente de enfermedades que proceden de la sobreexcitabilidad del SNC, tales como la epilepsia o las convulsiones inducidas centralmente, o de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente de estados de ansiedad, depresiones o psicosis, para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) o de daños tardíos de la diabetes, de trombosis, de enfermedades que proceden de la disfunción endotelial, de la claudicación intermitente, para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades fibróticas de órganos internos, enfermedades fibróticas del hígado, enfermedades fibróticas del riñón, enfermedades fibróticas de vasos sanguíneos y enfermedades fibróticas del corazón, para el tratamiento o la profilaxis del fallo cardíaco o del fallo congestivo del corazón, de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, de enfermedades provocadas por protozoos, de malaria y de coccidiosis en aves de corral, y para uso en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para preservar y almacenar trasplantes para procedimientos quirúrgicos, para prevenir el cambio de los tejidos relacionado con la edad, para producir un medicamento dirigido contra el envejecimiento o para prolongar la vida, para el tratamiento y la reducción de los efectos cardiotóxicos en la tirotoxicosis o para producir un compuesto auxiliar de diagnóstico.

8. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 7, en combinación con medicamentos o ingredientes activos cardiotóxicos y citotóxicos, para producir un medicamento con propiedades cardiotóxicas y citotóxicas reducidas.

9. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, según la reivindicación 6 ó 7, para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de lesiones agudas o crónicas, enfermedades o secuelas indirectas de órganos y de tejidos provocados por sucesos isquémicos o de reperfusión.

10. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos, según la reivindicación 6 ó 7, para producir un medicamento para el tratamiento de la fibrilación ventricular cardíaca que amenaza la vida.

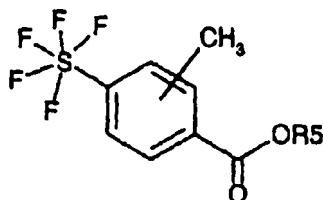
11. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos según la reivindicación 6 ó 7, para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de metástasis.

12. Uso de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables solo o en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos según la reivindicación 6 ó 7, para producir un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos fibróticos del corazón, del fallo cardíaco o del fallo congestivo del corazón.

13. Una medicina para uso en seres humanos, veterinaria y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables.

14. Una medicina para uso en seres humanos, veterinaria y/o fitoprotector, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o II o de sus sales farmacéuticamente aceptables según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, junto con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables en combinación con otros medicamentos o ingredientes activos farmacológicos.

15. Compuestos de fórmula V



con R5 igual a hidrógeno o alquilo de (C₁-C₄).