

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0616316-5 A2**

(22) Data de Depósito: 08/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 217/14 2006.01
A61K 31/47 2006.01
A61P 9/12 2006.01

(54) Título: **4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS, MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MESMAS, SEU USO COMO MEDICAMENTO, E TAMBÉM MEDICAMENTO CONTENDO AS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 20/09/2005 DE 10 2005 044 817.8

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

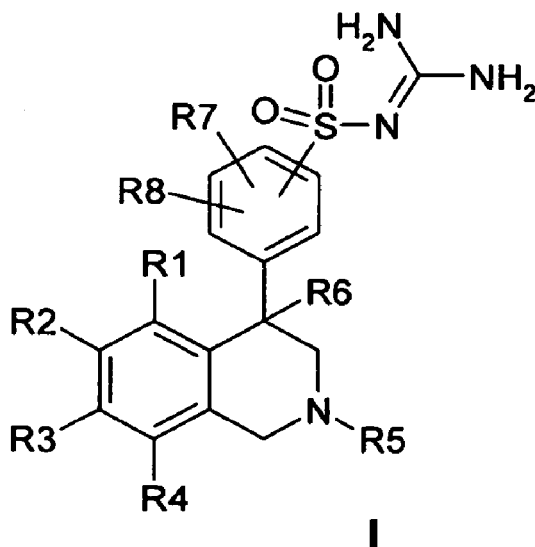
(72) Inventor(es): Hans-Jochen Lang

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008770 de 08/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/033773de 29/03/2007

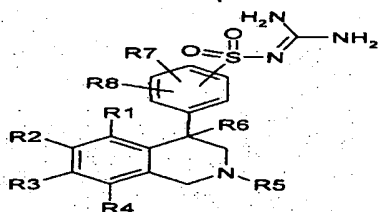
(57) Resumo: 4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS, MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MESMAS, SEU USO COMO MEDICAMENTO, E TAMBÉM MEDICAMENTO CONTENDO AS MESMAS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (1) em que R1 a R8 têm sua definição dada nas reivindicações. Medicamentos que contêm compostos deste tipo são úteis na prevenção ou tratamento de diversos distúrbios. Por exemplo os compostos podem ser usados, inter alia, em distúrbios renais tais como insuficiência renal aguda ou crônica, em distúrbios da função biliar e em distúrbios respiratórios tais como ronco ou apnéias do sono.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS, MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MESMAS, SEU USO COMO MEDICAMENTO, E TAMBÉM MEDICAMENTO CONTENDO AS MESMAS".

5 A presente invenção refere-se a 4-feniltetrahidroisoquinolinas substituídas. Medicamentos que compreendem compostos deste tipo são úteis na prevenção ou no tratamento de vários distúrbios. Por exemplo, os compostos podem ser usados, inter alia, no caso de distúrbios renais tais como insuficiência renal aguda ou crônica, no caso de distúrbios da função biliar e no caso de distúrbios respiratórios tais como ronco ou apnéias do sono.

A invenção refere-se a compostos de fórmula I



em que:

R1, R2, R3 e R4

15 são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, NO₂ ou R¹¹-(C_mH_{2m})-A_n;

m é zero, 1, 2, 3 ou 4;

n é zero ou 1;

R¹¹ é hidrogênio, metila ou C_pF_{2p+1};

20 A é oxigênio, NH, N(CH₃) ou S(O)_q;

p é 1, 2 ou 3;

q é zero, 1 ou 2;

R₅ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

25 R₆ é hidrogênio, OH, F, CF₃, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

R₇ e R₈

são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, Br, CN,

CO_2R_{12} , $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ou $\text{R}_{16}-(\text{C}_{mm}\text{H}_{2mm})-\text{E}_{nn}$;

R₁₂ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

R₁₃ e R₁₄

5 são cada um independentemente hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

ou

R₁₃ e R₁₄,

10 com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros onde um grupo CH_2 pode ser substituído por NR₁₅, S ou oxigênio;

R₁₅ é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

15 mm é zero, 1, 2, 3 ou 4;

nn é zero ou 1;

R₁₆ é hidrogênio, metila ou $\text{C}_{pp}\text{F}_{2pp+1}$;

E é oxigênio ou $\text{S}(\text{O})_{qq}$;

pp é 1, 2 ou 3;

20 qq é zero, 1 ou 2;

e também seus sais e trifluoracetatos farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, dá-se preferência a compostos de fórmula

I onde

25 R₁, R₂, R₃ e R₄

são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, Br, CN ou

$\text{R}_{11}-(\text{C}_m\text{H}_{2m})-\text{A}_n$;

m é zero ou 1;

n é zero ou 1;

30 R₁₁ é hidrogênio, metila ou $\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$;

A é oxigênio, NCH_3 ou $\text{S}(\text{O})_q$;

p é 1 ou 2;

- q é zero, 1 ou 2;
 R5 é hidrogênio, metila, etila ou ciclopropil;
 R6 é hidrogênio ou metila;
 R7 e R8
 5 são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, CN, CO₂R12, NR13R14 ou R16-(C_{mm}H_{2mm})-E_{nn};
 R12 é hidrogênio, metila ou etila;
 R13 e R14
 10 são cada um independentemente hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;
 ou
 R13 e R14,
 15 com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel de 5, 6 ou 7 membros onde um grupo CH₂ pode ser substituído por NR15, S ou oxigênio;
 R15 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;
 20 mm é zero, 1 ou 2;
 nn é zero ou 1;
 R16 é hidrogênio, metila ou C_{pp}F_{2pp+1};
 E é oxigênio ou S(O)_{qq};
 pp é 1 ou 2;
 25 qq é zero, 1 ou 2;
 e também seus sais e trifluoracetatos farmaceuticamente aceitáveis.
- Dá-se preferência particular a compostos de fórmula I onde
 R1 e R3
 30 são cada um hidrogênio;
 R2 e R4
 são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, NH₂, NHCH₃

ou $N(CH_3)_2$;

R5 é hidrogênio, metila, etila ou ciclopropila;

R6 é hidrogênio ou metila;

R7 e R8

5 são cada um hidrogênio;

e também seus sais e trifluoracetatos farmacêuticamente aceitáveis.

10 Especialmente preferida é a N-diaminometileno-4-(6,8-dicloro-2-metila-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenossulfonamida e também seus sais e trifluoracetatos farmacêuticamente aceitáveis.

15 Em uma modalidade, dá-se preferência a compostos de fórmula I onde os radicais R1, R2, R3 e R4 são cada um independentemente descritos por hidrogênio, F, Cl, Br, CN ou $R_{11}-(C_mH_{2m})-A_n$ onde m e n são cada um independentemente zero ou 1, R11 é hidrogênio, metila ou C_pF_{2p+1} e A é oxigênio, NCH_3 ou $S(O)_q$, onde p é 1 ou 2 e q é zero, 1 ou 2; dá-se preferência particular a compostos de fórmula I onde R1 e R3 são cada um hidrogênio e R2 e R4 são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, NH_2 , $NHCH_3$ ou $N(CH_3)_2$, por exemplo Cl. Em uma modalidade, dá-se preferência a compostos de fórmula I onde R2 e R4 não são hidrogênio.

20 Em uma outra modalidade, dá-se preferência a compostos de fórmula I onde R5 é descrito por hidrogênio, metila, etila ou ciclopropila, por exemplo metila.

Em uma outra modalidade, dá-se preferência a compostos de fórmula I onde R6 é descrito por hidrogênio ou metila.

25 Em uma outra modalidade, dá-se preferência a compostos de fórmula I onde os radicais R7 e R8 são cada um independentemente descritos por hidrogênio, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , $NR_{13}R_{14}$ ou $R_{16}-(C_{mm}H_{2mm})-E_{nn}$, onde R12 é hidrogênio, metila ou etila, R13 e R14 são cada um independentemente hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, ou R13 e R14, junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel de 5, 6 ou 7 membros onde um grupo CH_2 pode ser substituído por NR_{15} , S ou oxigênio, e

30

onde R15 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, e onde mm é zero, 1 ou 2, nn é zero ou 1, e R16 é hidrogênio, metila ou $C_{pp}F_{2pp+1}$, onde E é oxigênio ou $S(O)_{qq}$, onde pp é 1 ou 2 e qq é zero, 1 ou 2; dá-se preferência particular a compostos de fórmula I onde R7 e R8 são cada um hidrogênio.

Quando os compostos de fórmula I contêm um ou mais centros de assimetria, eles podem cada um independentemente ter a configuração S ou R. Os compostos podem estar presentes como isômeros óticos, como diastereômeros, como racematos ou como misturas em todas as proporções dos mesmos.

A presente invenção abrange todas as formas tautoméricas possíveis dos compostos de fórmula I.

A presente invenção também abrange derivados dos compostos de fórmula I, por exemplo solvatos tais como hidratos e adutos de álcool, ésteres, pró-fármacos e outros derivados fisiologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I, e também metabólitos ativos dos compostos de fórmula I. A invenção abrange igualmente todas as modificações de cristais dos compostos de fórmula I.

Os radicais alquila podem ser de cadeia reta ou ramificada. Isto também se aplica quando eles contêm substituintes ou quando ocorrem como substituintes de outros radicais, por exemplo radicais fluoralquila ou radicais alcóxi. Exemplos de radicais alquila são metila, etila, n-propila, isopropila (= 1-metiletila), n-butila, isobutila (= 2-metilpropila), sec-butila (= 1-metilpropila), terc-butila (= 1,1-dimetiletila), n-pentila, isopentila, tercpentila, neopentila e hexila. Radicais alquila preferidos são metila, etila, n-propila, isopropila e n-butila. Nos radicais alquila, um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14, átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor. Exemplos destes radicais fluoralquila são trifluormetila, 2,2,2-trifluoretila, pentafluoretila, heptafluorisopropila. Radicais alquila substituídos podem ser substituídos em quaisquer posições.

Os radicais alquilenos, por exemplo C_mH_{2m} , $C_{mm}H_{2mm}$ ou C_rH_{2r} , podem ser de cadeia reta ou ramificada. Isto também se aplica quando eles

contêm substituintes ou quando ocorrem como substituintes de outros radicais, por exemplo em radicais fluoralquileno, por exemplo em C_pF_{2p} e $C_{pp}F_{2pp}$. Exemplos de radicais alquileno são metileno, etileno, 1-metilmetileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-propilmetileno, 1-etila-1-metilmetileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetilmetileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, pentileno, 1-butilmetileno, 1-propiletileno, 1-metila-2-etiletileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, hexileno e 1-metilpentileno. Nos radicais alquileno, um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor. Os radicais alquileno substituídos podem ser substituídos em quaisquer posições. Nos radicais alquileno, um ou mais grupos CH_2 podem ser substituídos por oxigênio, S, NH, N-alquila ou N-cicloalquila.

Exemplos de radicais cicloalquila são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila. Nos radicais cicloalquila, um ou mais, por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12, átomos de hidrogênio podem ser substituídos por átomos de flúor. Radicais cicloalquila substituídos podem ser substituídos em quaisquer posições. Radicais cicloalquila também podem estar presentes na forma ramificada como alquilcicloalquila ou cicloalquilalquila, por exemplo metilciclohexila ou ciclohexilmetila.

Exemplos de anéis de NR₁₃R₁₄ onde R₁₃ e R₁₄ com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros, onde um grupo CH_2 pode ser substituído por NR₁₅, enxofre ou oxigênio, são morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina e N-metilpiperazina.

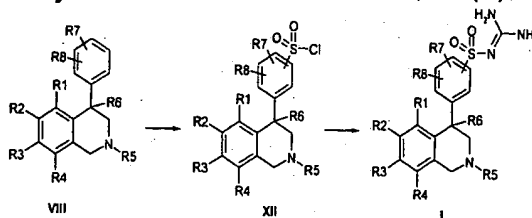
Quando uma variável ocorre mais de uma vez como um componente, as definições das variáveis são independentes umas das outras em cada caso.

Quando os compostos de fórmula I contêm um ou mais grupos ácidos ou básicos ou um ou mais heterociclos básicos, os sais fisiologicamente ou toxicologicamente aceitáveis correspondentes também estão incluídos na invenção, especialmente os sais farmacologicamente úteis. Por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser desprotonados em um gru-

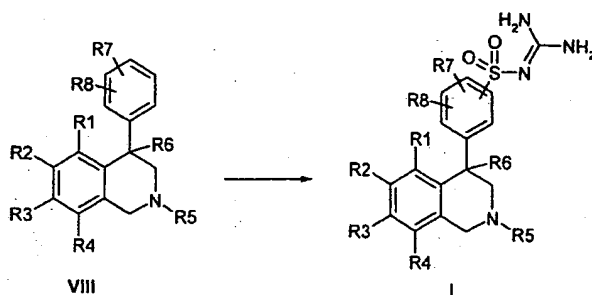
po ácido e ser usados, por exemplo, na forma de sais de metal alcalino, de preferência sais de sódio ou potássio, ou na forma de sais de amônio, por exemplo como sais com amônia ou amidas orgânicas ou aminoácidos. Como os compostos de fórmula I sempre contêm pelo menos um grupo básico, eles também podem ser preparados na forma de seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, por exemplo com os seguintes ácidos: a partir de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfônico, ou a partir de ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido lático, ácido malônico, ácido metanossulfônico, ácido fumárico. Sais de adição de ácido úteis incluem sais de todos os sais farmacologicamente aceitáveis, por exemplo halogenetos, especialmente cloridratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartaratos, acetatos, fosfatos, metil-sulfonatos, p-toluenossulfonatos, adipatos, fumaratos, gliconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleatos e pamoatos (este grupo também correspondem aos ânions fisiologicamente aceitáveis; mas também a trifluoracetatos.

A invenção também fornece os processos descritos abaixo para preparar compostos de fórmula I.

Os compostos de fórmula I descritos nesta invenção podem ser preparados por clorossulfonação de compostos de fórmula VIII por meio de processos conhecidos pelos versados na técnica com subsequente reação com guanidina por processos conhecidos pelos versados na técnica (descritos, por exemplo, em Synthetic Communications, 33(7), 1073; 2003).

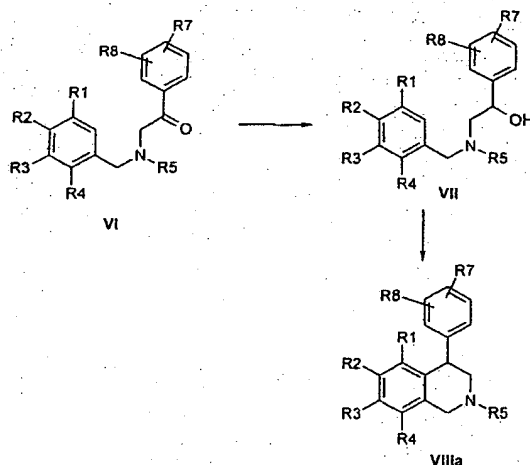


Não há necessidade de isolar o intermediário de fórmula XII obtido depois da clorossulfonação, e em vez disto ele pode ser ainda reagido diretamente com guanidina.

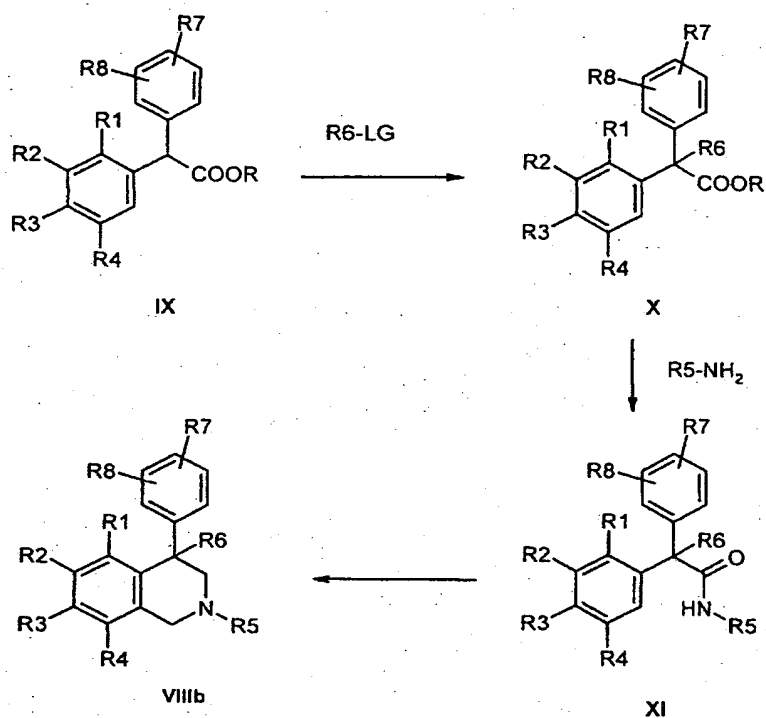


Os materiais de partida de fórmula VIII podem ser preparados da seguinte maneira:

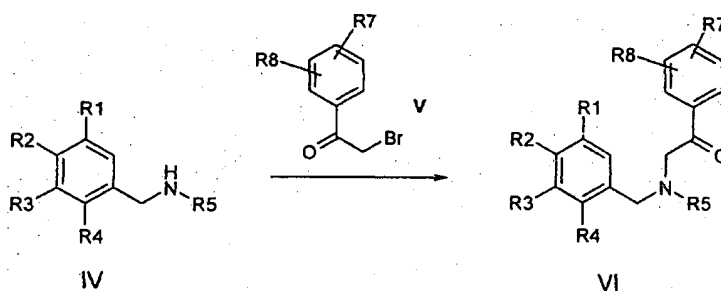
por redução da porção carbonil em compostos de fórmula VI, por exemplo com borohidreto de sódio, e subsequente ciclização catalisada com ácido ou base dos álcoois resultantes de fórmula VII (cf. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int. 1995, 27, 513), é possível preparar tetrahydroisoquinolinas de fórmula VIIIa por processos conhecidos pelos versados na técnica, onde R1 a R8 são cada como definido acima.



Para preparar compostos alquil-ramificados de fórmula I onde R6 não é hidrogênio, os ésteres difenilacéticos correspondentes de fórmula IX podem ser alquilados na posição alfa com R6 por métodos conhecidos. Os compostos de fórmula X podem ser convertidos por processos tradicionais nas amidas correspondentes de fórmula XI que são convertidas em uma reação de Pictet-Spengler-like nas tetrahydroisoquinolinas desejadas de fórmula VIIIb (cf. Tetrahedron 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 340), onde R1 a R8 são cada um como definido acima, e LG corresponde a um grupo deslocável comum em alquilações, por exemplo cloreto, brometo, tosilato ou mesilato.



Os compostos de fórmula VI usados acima são de preferência preparados a partir de benzilaminas de fórmula IV de maneira conhecida pelos versados na técnica e dos compostos de alfa-bromoacetofenona amino-substituídos apropriados de fórmula V, onde R1 a R8 são cada um como definidos acima

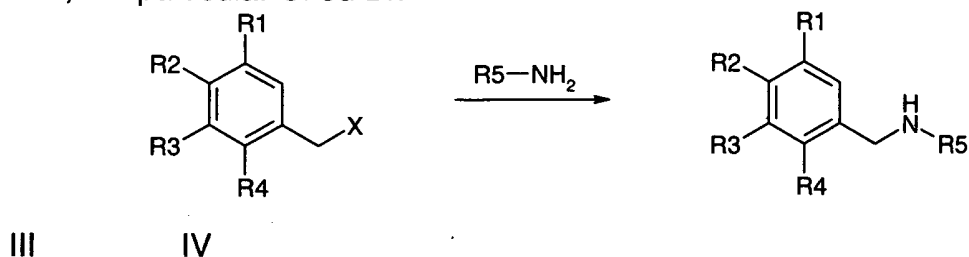


Os compostos de alfa-bromoacetofenona de fórmula V podem ser obtidos por processos conhecidos na literatura a partir dos precursores tipo acetofenona correspondentes por bromação.

Se não estiverem comercialmente disponíveis, os precursores tipo benzilamina de fórmula IV podem ser sintetizados por processos tradicionais conhecidos pelos versados na técnica a partir dos benzil halogêneos correspondentes, por exemplo benzil cloretos ou brometos, de fórmula III e das aminas correspondentes R5-NH₂,

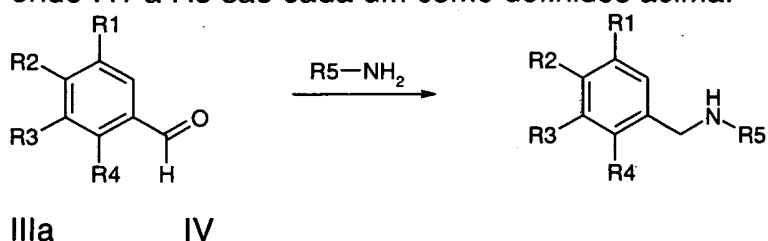
onde R1 a R5 são cada um como definidos acima e X é F, Cl, Br

ou I, em particular Cl ou Br.



Alternativamente, compostos de fórmula IV também podem ser obtidos por aminação redutora de um aldeído de fórmula IIIa por processos tradicionais conhecidos pelos versados na técnica,

onde R1 a R5 são cada um como definidos acima.



Os compostos de fórmulas III e IIIa, IX e R6-LG e R5-NH₂ encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com ou de maneira análoga a processos que estão descritos na literatura e são conhecidos pelos versados na técnica.

Os produtos e/ou intermediários são tratados e, se desejado, purificados pelos métodos usuais tais como extração, cromatografia ou cristalização e pelas etapas de secagem usuais.

Também foi possível mostrar que os compostos de fórmula I são notáveis inibidores do trocador sódio-hidrogênio (NHE), especialmente do trocador sódio-hidrogênio do subtipo 3 (NHE3). Além disto, os compostos de fórmula I também são notáveis inibidores do trocador sódio-hidrogênio do subtipo 5 (NHE5).

Os inibidores de NHE3 conhecidos até hoje derivam, por exemplo, de compostos do tipo acilguanidina (EP825178), tipo norbornilamina (WO0144164), tipo 2-guanidinoquinazolina (WO0179186) ou tipo benzamida (WO0121582, WO0172742). A esqualamina, que foi igualmente descrita como um inibidor de NHE3 (M. Donowitz et al., Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 – C144), de acordo com o atual estado de conhecimento,

não age imediatamente como os compostos de fórmula I mas ao contrário via um mecanismo indireto e portanto atinge sua intensidade máxima de ação somente depois de uma hora.

5 Tetrahidroisoquinolinas como inibidores do trocador sódio-hidrogênio do subtipo 3 (NHE3) já foi descrito nos pedidos de patente WO03048129, WO2004085404 e nos pedidos alemães N^{os} 102004046492.8 e 102005001411.9. O pedido de patente WO03055880 descreve a classe de compostos relacionados dos sais de tetrahidroisoquinolínio como inibidores de NHE3. Foi agora descoberto que, surpreenden-
10 temente, os compostos de fórmula I descritos nesta invenção também constituem inibidores potentes do NHE3 e do NHE5 e possuem propriedades farmacológicas e farmacocinéticas vantajosas.

O NHE3 é encontrado no corpo de várias espécies, de preferência na vesícula biliar, nos intestinos e nos rins (Larry Fliegel et al., Biochem.
15 Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), mas também foi encontrado no cérebro (E. Ma et al., Neuroscience 79: 591 - 603). O NHE5 só é expresso nos neurônios e portanto é específico para cérebro (Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 281: C1146-C1157, 2001).

Devidos as suas propriedades inibitórias de NHE, os compostos
20 de fórmula I são adequados para a prevenção e o tratamento de distúrbios que são causados por uma ativação de NHE ou por um NHE ativado, e também de distúrbios que apresentam uma lesão associada a NHE como causa secundária.

Os compostos de fórmula I também podem ser usados para o
25 tratamento e a prevenção de distúrbios onde o NHE é apenas parcialmente inibido, por exemplo pelo uso de uma dose mais baixa.

O uso dos compostos inventivos refere-se à prevenção e ao tratamento de distúrbios agudos e crônicos na medicina veterinária e na medicina humana.

30 Como uma consequência de suas ações farmacológicas, os compostos de fórmula I são especialmente adequados para melhorar o impulso respiratório. Eles podem portanto ser empregados para o tratamento

de estados respiratórios perturbados, como podem ocorrer, por exemplo, no caso dos seguintes estados e distúrbios clínicos: impulso respiratório central perturbado (por exemplo central apnéias do sono, morte súbita infantil, hipoxia pós-operatória), distúrbios respiratórios associados aos músculos, distúrbios respiratórios após ventilação prolongada, distúrbios respiratórios durante o curso de adaptação em montanhas altas, formas obstrutivas e mistas de apnéias do sono, distúrbios pulmonares agudos e crônicos com hipoxia e hipercapnia.

Além disto, os compostos aumentam o tônus muscular das vias aéreas superiores, de modo que o ronco é suprimido. Os compostos mencionados são portanto úteis na preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de apnéias do sono e distúrbios respiratórios associados aos músculos, e na preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de ronco.

Uma combinação de um inibidor de NHE da fórmula I com um inibidor da anidrase carbônica (por exemplo acetazolamida) pode se mostrar vantajosa, este último causando acidose metabólico e portanto aumentando a atividade respiratória, de modo que é possível obter ação melhorada e uso reduzido dos componentes ativos.

Como uma consequência de sua ação inibitória de NHE3, os compostos inventivos protegem as reservas de energia celular que são rapidamente esgotadas em eventos tóxicos e patogênicos e por conseguinte levam a danos celulares ou à morte celular. A absorção de sódio consumidor de ATP intensiva de energia no túbulo proximal é temporariamente paralisada sob a influência de inibidores de NHE3 e a célula pode portanto sobreviver a uma situação patogênica, isquêmica ou tóxica aguda. Os compostos são portanto adequados, por exemplo, como medicamentos para o tratamento de influências prejudiciais isquêmicas, por exemplo insuficiência renal aguda. Além disto, os compostos também são adequados para o tratamento de todos os distúrbios renais crônicos e formas de nefrite que levam à insuficiência renal crônica como consequência de deposição aumentada de proteínas. Por conseguinte, os compostos de fórmula I são adequa-

dos para preparar um medicamento para o tratamento de lesões diabéticas posteriores, nefropatia diabética e distúrbios renais crônicos, especialmente de todas as inflamações renais (nefrites) que são associadas à deposição aumentada de proteínas/albumina.

- 5 Foi descoberto que os compostos usados de acordo com a invenção têm um efeito laxante moderado e também podem por conseguinte ser vantajosamente usados como laxativos ou no caso de constipação impeditiva.

- Além disto, os compostos inventivos podem ser vantajosamente
10 usados para a prevenção e a terapia de distúrbios agudos e crônicos do trato intestinal que são induzidos, por exemplo, por estados isquêmicos na região intestinal e/ou por subsequente reperfusão ou por estados e eventos inflamatórios. Tais complicações podem ocorrer, por exemplo, como resultado de peristaltismo intestinal inadequado, como são observadas, por exemplo, freqüentemente após intervenções cirúrgicas, no caso de constipação
15 ou atividade intestinal bastante reduzida.

Com os compostos inventivos, existe a possibilidade de prevenir a formação de cálculos biliares.

- Os inibidores de NHE inventivos são geralmente adequados para o tratamento de distúrbios que são causados por isquemia e por reperfusão.
20

Como uma consequência de suas propriedades farmacológicas, os compostos inventivos são adequados como medicamentos antiarrítmicos.

- Como resultado de seu componente cardioprotetor, os inibidores
25 de NHE são notavelmente adequados para a profilaxia de infarto e o tratamento de infarto, e também para o tratamento de angina do peito, em cujos casos eles também inibem ou reduzem bastante os processos patofisiológicos no desenvolvimento de estados induzidos isquemicamente, especialmente no desencadeamento de arritmias cardíacas isquemicamente induzidas. Devido as suas ações protetoras contra situações hipóxicas e isquêmicas patológicas, os compostos de fórmula I usados de acordo com a invenção, como uma consequência da inibição do mecanismo de troca de Na^+/H^+
30

celular, podem ser usados como medicamentos para o tratamento de todos os danos agudos ou crônicos induzidos por isquemia ou de todas as doenças induzidas primariamente ou secundariamente por isquemia.

A invenção também refere-se ao seu uso como medicamentos para intervenções cirúrgicas. Por exemplo, os compostos inventivos podem ser usados em transplantes de órgãos, em cujo caso os compostos podem ser usados tanto para a proteção dos órgãos no doador antes e durante a remoção, como para a proteção de órgãos removidos, por exemplo no curso do tratamento com os compostos de fórmula I ou seu armazenamento em líquidos de banho fisiológico, e também durante a transferência para o organismo do receptor pré-tratado com compostos de fórmula I.

Os compostos também são medicamentos protetores valiosos na realização de intervenções cirúrgicas angioplásticas, por exemplo no coração, e também em órgãos e vasos periféricos.

Além disto, os compostos inventivos podem ser usados na realização de cirurgias de desvio, por exemplo em cirurgias de desvio em vasos coronários e em enxerto de desvio da artéria coronária (CABG).

De acordo com sua ação contra danos isquemicamente induzidos, os compostos inventivos de fórmula I também podem ser usados em ressuscitação após uma parada cardíaca.

De acordo com sua ação contra danos isquemicamente induzidos, os compostos também são adequados como medicamentos para o tratamento de isquemias do sistema nervoso, especialmente do CNS, em cujo caso eles são adequados, por exemplo, para o tratamento de derrame ou de edema cerebral.

Como os inibidores de NHE protegem tecidos e órgãos humanos de maneira eficaz não apenas contra danos que são causados por isquemia e reperfusão mas também contra a ação citotóxica de medicamentos que são úteis especialmente em terapia de câncer e na terapia de distúrbios autoimunes, sua administração combinada com compostos de fórmula I é adequada para reduzir ou para suprimir os efeitos citotóxicos de uma terapia. A redução nos efeitos citotóxicos, especialmente na cardiotoxi-

cidade, como uma consequência da co-medicação com inibidores de NHE também permite que a dose dos agentes terapêuticos citotóxicos seja aumentada e/ou que a medicação com tais medicamentos seja prolongada. O benefício terapêutico de tal terapia citotóxica pode ser consideravelmente
5 aumentado pela combinação com inibidores de NHE. Os compostos de fórmula I são adequados em particular para melhorar a terapia com medicamentos que possuem um componente cardiotoxico indesejado.

Geralmente, os inibidores de NHE descritos nesta invenção podem ser favoravelmente combinados com outros compostos que também
10 regulam o pH intracelular, em cujo caso é possível que os participantes da combinação sejam inibidores do grupo de enzimas das anidrases carbônicas, inibidores dos sistemas transportadores de íons de bicarbonato, tais como o cotransportador de bicarbonato de sódio (NBC) ou o trocador cloreto-bicarbonato sódio-dependente (NCBE), e também com outros inibidores
15 de NHE com ação inibitória em outros subtipos de NHE, porque eles podem aumentar ou modular os efeitos reguladores de pH farmacologicamente relevantes dos inibidores de NHE descritos nesta invenção.

De acordo com sua ação protetora contra danos isquemicamente induzidos, os compostos inventivos também são adequados como medi-
20 camentos para o tratamento de isquemias do sistema nervoso, especialmente do sistema nervoso central, em cujo caso eles são adequados, por exemplo, para o tratamento de derrame ou de edema cerebral.

Os compostos de fórmula I também são adequados para a terapia e a profilaxia de doenças e distúrbios que são induzidos pela superexci-
25 tabilidade do sistema nervoso central, especialmente para o tratamento de distúrbios epiléticos, espasmos clônicos e tônicos centralmente induzidos, estados de depressão psicológica, distúrbios de ansiedade e psicoses. Nestes casos, os inibidores de NHE inventivos podem ser empregados isolados ou em combinação com outras substâncias antiepilêpticamente ativas ou
30 substâncias ativas antipsicóticas, ou inibidores de anidrases carbônicas, por exemplo com acetazolamida, e também com outros inibidores do NHE ou do trocador cloreto-bicarbonato sódio-dependente (NCBE).

Além disto, os compostos inventivos de fórmula I também são adequados para o tratamento de tipos de choque, por exemplo de choque alérgico, cardiogênico, hipovolêmico e bacteriano.

Os compostos de fórmula I também podem ser usados para a

5 prevenção e para o tratamento de distúrbios trombóticos uma vez que eles, como inibidores de NHE, também podem inibir a agregação plaquetária. Eles também podem inibir ou prevenir a liberação excessiva, que ocorre após isquemia e reperfusão, de mediadores de inflamação e coagulação, especialmente do fator de von Willebrand e das proteínas trombogênicas selecti-

10 nas. Isto permite que a ação patogênica de fatores trombogênicos e relevantes para inflamação seja reduzida e eliminada. Por conseguinte, é possível combinar os inibidores de NHE da presente invenção com outros componentes ativos anticoagulantes e/ou trombolíticos, por exemplo ativador de plasminogênio de tecido recombinante ou natural, estreptocinase, urocinase,

15 ácido acetilsalicílico, antagonistas de trombina, antagonistas do fator Xa, medicamentos fibrinoliticamente ativos, antagonistas de receptores de tromboxano, inibidores de fosfodiesterase, antagonistas do fator VIIa, clopidogrel, ticlopidina etc. O uso combinado dos presentes inibidores de NHE com inibidores de NCBE e/ou com inibidores de anidrase carbônica, por exemplo

20 com acetazolamida, é particularmente favorável.

Além disto, os inibidores de NHE inventivos apresentam forte ação inibitória na proliferações de células, por exemplo na proliferação de fibroblastos e na proliferação de células do músculo vascular liso. Os compostos de fórmula I são portanto úteis como agentes terapêuticos valiosos

25 para distúrbios em que a proliferação celular constitui uma causa primária ou secundária, e podem ser portanto usados como antiateroscleróticos, agentes contra insuficiência renal crônica, cânceres. Eles podem portanto ser usados para o tratamento de hipertrofias e hiperplasias de órgãos, por exemplo do coração e da próstata. Os compostos de fórmula I são portanto

30 adequados para a prevenção e para o tratamento de insuficiência cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva = CHF) e também no tratamento e na prevenção de hiperplasia da próstata ou hipertrofia da próstata.

Inibidores de NHE também apresentam um retardo ou prevenção de distúrbios fibróticos. Eles são por conseguinte adequados como agentes notáveis para o tratamento de fibroses do coração, e também de fibrose pulmonar, fibrose hepática, fibrose renal e outros distúrbios fibróticos.

5 Como ocorre uma elevação significativa no NHE em hipertensos essenciais, os compostos de fórmula I são adequados para a prevenção e o tratamento de hipertensão e de distúrbios cardiovasculares. Nestes casos, eles podem ser usados isolados ou com um participante de combinação adequado para o tratamento de hipertensão e para o tratamento de distúrbios
10 cardiovasculares. Por exemplo, um ou mais diuréticos como ação semelhante à tiazida, diuréticos de alça, antagonistas de aldosterona e pseudoaldosteron, tais como hidroclorotiazida, indapamida, politiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triantereno, espironolactona ou eplerona, podem ser combinados com compostos de fórmula I. Além disto,
15 os inibidores de NHE da presente invenção podem ser usados em combinação com antagonistas de cálcio tais como verapamil, diltiazem, amlodipina ou nifedipina, e com inibidores de ACE, por exemplo ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril ou captopril. Outros participantes de combinação favoráveis são também β -bloqueadores tais como metoprolol, albuterol etc., antagonis-
20 tas de receptores de angiotensina e seus subtipos de receptores tais como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de endotelina, inibidores de renina, agonistas de receptores de adenosina, inibidores e ativadores dos canais de potássio tais como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromakalim, minoxidil e derivados dos mesmos, ativadores
25 do canal de potássio sensível à ATP mitocondrial (canal de mitoK(ATP)), inibidores de outros canais de potássio, tais como Kv1.5 etc.

 Devido ao seu efeito antiinflamatório, os inibidores de NHE inventivos podem ser usados como fármacos antiinflamatórios. Em termos mecanísticos, a inibição da liberação de mediadores de inflamação é notável
30 neste contexto. Os compostos podem portanto ser usados isolados ou em combinação com um fármaco antiinflamatório na prevenção ou no tratamento de distúrbios inflamatórios crônicos e agudos. Os participantes de combi-

nação usados são vantajosamente fármacos antiinflamatórios esteróides e não-esteróides.

Foi adicionalmente descoberto que inibidores de NHE apresentam um efeito benéfico sobre as lipoproteínas séricas. Eles podem por consequente ser usados para a profilaxia e a regressão de lesões ateroscleróticas eliminando um fator de risco causal. Estas incluem não apenas as hiperlipidemias primárias mas também certas hiperlipidemias secundárias como ocorre, por exemplo, no caso do diabetes. Além disto, inibidores de NHE levam a uma redução distinta nos infartos induzidos por anormalidades metabólicas e especialmente a uma redução significativa na tamanho do infarto induzido e na severidade do mesmo. Os inibidores de NHE de fórmula I são por consequente vantajosamente úteis para a preparação de um medicamento para o tratamento de hipercolesterolemia; para a preparação de um medicamento para a prevenção de aterogênese; para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de aterosclerose, para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de doenças induzidas por níveis elevados de colesterol, para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de doenças induzidas por disfunção endotelial, para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de hipertensão induzida por aterosclerose, para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de trombooses induzidas por aterosclerose, para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de lesões isquêmicas induzidas por hipercolesterolemia e induzidas por disfunção endotelial e lesões de reperfusão pós-isquêmica, para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de hipertrofias cardíacas e cardiomiopatias e de insuficiência cardíaca congestiva (CHF), para a preparação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de vasoespasmos coronarianos induzidos por hipercolesterolemia e induzidos por disfunção endotelial e infartos do miocárdio, para a preparação de um medicamento para o tratamento dos referidos distúrbios em combinações com substâncias hipotensivas, de preferência com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) e antagonistas

de receptores de angiotensina. Uma combinação de um inibidor de NHE da fórmula I com um ingrediente ativo que abaixa os níveis sanguíneos de gordura, de preferência com um inibidor da HMG-CoA redutase (por exemplo lovastatina ou pravastatina), este último causando um efeito hipolipidêmico e desta forma aumentando as propriedades hipolipidêmicas do inibidor de NHE de fórmula I constitui uma combinação favorável com efeito aumentado e uso reduzido dos componentes ativos.

Portanto, inibidores de NHE levam a uma proteção eficaz contra lesões endoteliais de diferentes origens. Esta proteção dos vasos contra a síndrome da disfunção endotelial significa que inibidores de NHE são medicamentos valiosos para a prevenção e o tratamento de vasoespasmos coronarianos, doenças vasculares periféricas, em particular claudicação intermitente, aterogênese e aterosclerose, hipertrofia do ventrículo esquerdo e cardiomiopatia dilatada e distúrbios trombóticos.

Foi adicionalmente descoberto que inibidores de NHE são adequados no tratamento de diabetes não dependente de insulina (NIDDM), em cujo caso, por exemplo, a resistência à insulina é reprimida. Neste caso, pode ser favorável aumentar a atividade antidiabética e a qualidade do efeito dos compostos da invenção combinando os mesmos com uma biguanida tal como metformina, com uma sulfoniluréia antidiabética tal como gliburida, glimepirida, tolbutamida etc., com um inibidor de glucosidase, com um agonista de PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona etc., com um produto de insulina de forma de administração diferente, com um inibidor de DB4, com um sensibilizador de insulina ou com meglitinida.

Além dos efeitos antidiabéticos agudos, os inibidores de NHE neutralizam o desenvolvimento de complicações posteriores do diabetes e podem portanto ser usados como medicamentos para a prevenção e o tratamento de danos posteriores do diabetes, tais como nefropatia diabética, neuropatia diabética, retinopatia diabética, cardiomiopatia diabética e outros distúrbios que ocorrem como consequência do diabetes. Eles podem ser vantajosamente combinados com os medicamentos antidiabéticos descritos acima em relação ao tratamento de NIDDM. A combinação com uma forma

de dosagem benéfica de insulina pode ser particularmente importante neste sentido.

Além dos efeitos protetores contra eventos isquêmicos agudos e os eventos de reperfusão por tensão subseqüentes igualmente agudos, os inibidores de NHE também apresentam efeitos terapeuticamente úteis diretos contra doenças e distúrbios de todo o organismo mamífero que são associados com as manifestações do processo de envelhecimento cronicamente progressivos e que também pode ocorrer independentemente de estados isquêmicos agudos e em condições não isquêmicas normais. Estas manifestações patológicas associadas à idade induzidas durante o longo período de envelhecimento, tais como moléstias, invalidez e morte, que agora podem ser passíveis ao tratamento com inibidores de NHE, são doenças e distúrbios que são essencialmente causados por alterações associadas à idade em órgãos vitais e suas funções e ficam cada vez mais importantes no organismo que envelhece.

Distúrbios associados a um enfraquecimento funcional relacionado com a idade ou manifestações relacionadas com idade de desgaste dos órgãos são, por exemplo, a resposta e a reatividade inadequadas dos vasos sangüíneos a reações de contração e relaxamento. Este declínio relacionado com a idade na reatividade dos vasos aos estímulos de contração e relaxamento, que constituem um processo essencial do sistema cardiovascular e portanto de vida e morte, podem ser significativamente eliminados ou reduzidos por inibidores de NHE. Uma função importante e uma medida da manutenção da reatividade dos vasos é o bloqueio ou retardamento da progressão relacionada a idade na disfunção endotelial, que pode ser eliminado de forma bastante significativa por inibidores de NHE. Inibidores de NHE são por conseguinte extraordinariamente adequados para o tratamento e a prevenção da progressão relacionada com a idade na disfunção endotelial, especialmente de claudicação intermitente. Os inibidores de NHE também são por conseguinte extraordinariamente adequados para a prevenção e o tratamento de infarto do miocárdio, de insuficiência cardíaca congestiva (CHF) e também para o tratamento e especialmente para a prevenção de

formas de câncer relacionadas com a idade.

Neste contexto, uma combinação útil é aquela com medicamentos hipotensivos tais como inibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina, diuréticos, antagonistas de Ca^{2+} etc., ou com medicamentos normalizadores do metabolismo tais como agentes abaixadores de colesterol. Os compostos de fórmula I são portanto adequados para a prevenção de alterações teciduais relacionadas com a idade e para manter a saúde e prolongar a vida ao mesmo em que mantém uma qualidade de vida alta.

Os compostos inventivos são inibidores eficazes do antiportador de sódio-próton celular (trocaador Na/H) que é elevado em numerosos distúrbios (hipertensão essencial, aterosclerose, diabetes, etc.), mesmo nas células que são facilmente passíveis a medidas, por exemplo em eritrócitos, trombócitos ou leucócitos. Os compostos usados de acordo com a invenção são por conseguinte adequados como ferramentas científicas extraordinárias e simples, por exemplo em seu uso como agentes diagnósticos para a determinação e a diferenciação de diferentes formas de hipertensão, mas também de aterosclerose, de diabetes e de complicações diabéticas posteriores, distúrbios proliferativos etc.

além disto, inibidores de NHE são adequados para o tratamento de distúrbios (humanos e veterinários) induzidos por bactérias e por protozoários. As doenças induzidas por protozoários são em particular distúrbios maláricos em seres humanos e coccidiose em aves.

Os compostos também são adequados como agentes para o controle de parasitas sugadores na medicina humana e veterinária e também na proteção de culturas. Dá-se preferência ao uso como um agente contra parasitas sugadores de sangue na medicina humana e veterinária.

Os compostos mencionados são portanto vantajosamente úteis isolados ou em combinação com outros medicamentos ou componentes ativos para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios de impulso respiratório, de distúrbios respiratórios, distúrbios respiratórios associados ao sono, apnéias do sono, de ronco, de distúrbios renais agudos e crônicos, de insuficiência renal aguda, e de insuficiência renal

crônica, de distúrbios da função intestinal, de hipertensão, de hipertensão essencial, de distúrbios do sistema nervoso central, de distúrbios resultantes de superexcitabilidade do CNS, epilepsia e convulsões centralmente induzidas ou de estados de ansiedade, depressões e psicoses, de estados isquêmicos do sistema nervoso periférico ou central ou de derrame, de lesões e distúrbios agudos e crônicos de órgãos periféricos ou membros causados por eventos isquêmicos ou por eventos de reperfusão, de aterosclerose, de distúrbios do metabolismo lipídico, de trombozes, de distúrbios da função biliar, de infestação por ectoparasitas, de distúrbios causados por disfunção endotelial, de distúrbios causados por protozoários, de malária, para a preservação e armazenamento de transplantes para procedimentos cirúrgicos, para uso em intervenções cirúrgicas e transplantes de órgãos, ou para o tratamento de estados de choque ou de diabetes e danos posteriores resultantes do diabetes, ou de doenças onde a proliferação celular constitui uma causa primária ou secundária, e para manter a saúde e prolongar a vida.

O termo demência refere-se a um declínio na capacidade intelectual. Ele significa em particular a redução na memória e na capacidade de pensar. Demência nos idosos ou demência senil refere-se a um declínio intelectual adquirido e progressivo em pessoas de idade avançada que é atribuível a anormalidades estruturais e/ou metabólicas no sistema nervoso central. Aproximadamente 7% da população com mais de 65 anos de idade sofre de demência de severidade variável. A causa da demência varia. O mal de Alzheimer é a forma mais comum, totalizando até 50%, seguida de demências vasculares tais como demência por múltiplos infartos, e combinações destas duas formas. Causas muito mais raras são mutações do tau, doenças priônicas, distúrbios de expansão de poliglutamina tais como coreia de Huntington e ataxias espinocerebelares, e Parkinsonismo. Também são ainda conhecidas demências secundárias subsequentes e/ou associados a infecções (por exemplo com HIV), traumas cerebrais, tumores cerebrais ou intoxicações (por exemplo com álcool).

O conceito de consolidação de memória baseia-se na habilidade de novas memórias estabilizarem ao longo do tempo e desta forma ficarem

menos sensíveis à interferência por novas informações e disfunções do cérebro. É possível com a ajuda do modelo celular predominante de potencialização a longo prazo (LTP) investigar aspectos e mecanismos essenciais da formação e consolidação da memória (Neuroscientist. 9: 463-474, 2003; 5 Brain Res Brain Res Rev. 45: 30-37, 2004; Physiol Rev. 84: 87-136, 2004).

Uma das regiões mais importantes do cérebro onde as informações são armazenadas e processadas é a formação do hipocampo. Há muito sabe-se que certos padrões de estímulo elétrico (tetanização) no hipocampo levam a alterações na eficiência sináptica (Bliss & Lomo, J Physiol. 10 232: 331-356, 1973) que são denominadas 'potencialização a longo prazo' ou 'LTP', e que foram subsequentelemente confirmadas em outras áreas do cérebro em uma ampla variedade de mamíferos, tanto in vitro quanto in vivo. A LTP é considerada um componente importante no mecanismo neuronal subjacente ao aprendizado e à memória. Sabe-se que uma LTP fraca está 15 correlacionada com memória de curto prazo, e uma LTP forte com memória de longo prazo (J Neurosci. 20: 7631-7639, 2000; Proc Natl Acad Sci U S A. 97: 8116-8121, 2000).

O hipocampo desempenha um papel central nos processos de aprendizado e memória episódicos, espaciais e declarativos, é essencial 20 para a orientação espacial e lembrança de estruturas espaciais e desempenha um papel importante no controle de funções autônomas e vegetativas (McEwen 1999, Stress and hippocampal plasticity, Annual Review of Neuroscience 22: 105-122). Em distúrbios de demência humana normalmente ocorre enfraquecimento dos processos de aprendizado e memória onde o 25 hipocampo está envolvido. Experimentos realizados com animais em outros mamíferos mostraram resultados semelhantes.

Por conseguinte, foi possível mostrar que camundongos velhos têm deficiências na memória espacial e na LTP comparados com camundongos jovens, e que substâncias que melhoraram a LTP reduziram simultaneamente as deficiências de memória (Bach et al. 1999, Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that 30

enhance the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27;96:5280-5; Fujii & Sumikawa 2001, Acute and chronic nicotine exposure reverse age-related declines in the induction of long-term potentiation in the rat hippocampus. *Brain Res.* 894:347-53, Clayton et al. 2002, A hippocampal NR2B deficit can mimic age-related changes in long-term potentiation and spatial learning in the Fischer 344 rat. *J Neurosci.* 22:3628-37).

Foi possível mostrar in vivo e in vitro em animais transgênicos e pela administração de peptídeos beta-amilóides que os peptídeos afetam adversamente a LTP ou interferem na manutenção da mesma (Ye & Qiao 1999, Suppressive action produced by beta-amyloid peptide fragment 31-35 on long-term potentiation in rat hippocampus é N-metila-D-aspartate receptor-independent: it's offset by (-)huperzine A. *Neurosci Lett.* 275:187-90. Rowan et al. 2003, Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358: 821-8, Gureviciene et al. 2004, Normal induction but accelerated decay of LTP in APP + PS1 transgenic mice. *Neurobiol Dis* 15:188-95). Foi possível corrigir o enfraquecimento da LTP e de funções da memória com rolipram e inibidores de colinesterase como aqueles também empregados na terapia de Alzheimer humano (Ye & Qiao 1999, Gong et al. 2004, Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment. *J Clin Invest.* 114:1624-34).

Espera-se portanto que substâncias que melhoram a LTP também tenham um efeito benéfico em distúrbios associados com enfraquecimentos cognitivos e demência.

Foi surpreendentemente descoberto que inibidores de NHE5 celular melhoram a LTP. Um efeito melhorador da memória do inibidor em distúrbios de demência tais como Alzheimer e formas semelhantes a Alzheimer de demência é portanto esperado. O uso de um inibidor de NHE5 tem a vantagem sobre os componentes ativos empregados até hoje para estes distúrbios, tais como inibidores de acetilcolinesterase, de que se espera que os efeitos sistêmicos sejam leves ou estejam ausentes, porque o NHE5 é expresso somente em neurônios e é portanto específico para o cé-

rebro (Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 281: C1146-C1157, 2001).

Inibidores de NHE5 são portanto adequados para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, enfraquecimentos da memória e distúrbios de demência tais como demência nos idosos, Alzheimer, demências vasculares tais como, por exemplo, demência por múltiplos infartos, combinações de Alzheimer e distúrbios cerebrovasculares, mutações do tau, doenças priônicas, distúrbios de expansão de poliglutamina tais como, por exemplo, coreia de Huntington e ataxias espinocerebelares, e Parkinsonismo, e para melhorar a memória. Inibidores de NHE5 são ainda adequados para o tratamento de demências secundárias subseqüentes e/ou associadas a infecções tais como, por exemplo, com HIV, traumas cerebrais, tumores cerebrais ou intoxicações tais como, por exemplo, com álcool.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para uso como medicamento.

A invenção também refere-se a remédios para uso humano, veterinário ou fitoprotetor, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e também a remédios para uso humano, veterinário ou fitoprotetor, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, isolado ou em combinação com um ou mais outros componentes ativos farmacológicos ou medicamentos.

Medicamentos que compreendem um composto de fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados, por exemplo, por via oral, parenteral, intramuscular, intravenosa, retal, nasal, por inalação, por via subcutânea ou por uma forma de administração transcutânea adequada, a administração preferida dependendo das características particulares do distúrbios. Os compostos de fórmula I podem ser usados isolados ou junto com excipientes farmacêuticos, tanto na medicina veterinária como na medicina humana, assim como na proteção de culturas. Os medicamentos compreendem componentes ativos de fórmula I e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis geralmente em uma quantidade de 0,01 mg a 1 g por unidade de dosagem.

Os excipientes que são adequados para a formulação farmacêutica desejada são familiares aos versados na técnica com base em conhecimento técnico. Além de solventes, formadores de gel, bases de supositório, excipientes de comprimido e outros portadores de ingrediente ativo, é possível usar, por exemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, antiespumantes, flavorizantes, conservantes, solubilizantes ou corantes.

Para uma forma de administração oral, os compostos ativos são misturados com os aditivos adequados para tanto, tais como portadores, estabilizantes ou diluentes inertes e convertidos nas formas de dosagem adequadas, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas pelos métodos usuais. Exemplos de portadores inertes úteis incluem goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose ou amido, em particular amido de milho. A preparação pode estar na forma de grânulos secos ou na forma de grânulos úmidos. Exemplos de portadores oleosos úteis ou solventes úteis são óleos vegetais ou animais, tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Para administração subcutânea, percutânea ou intravenosa, os compostos ativos usados, se desejado com as substâncias usuais para tanto, tais como solubilizantes, emulsificantes ou outros excipientes, são convertidos em solução, suspensão ou emulsão. Exemplos de solventes úteis são: água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo etanol, propanol, glicerol e adicionalmente também soluções de açúcar tais como soluções de glicose ou manitol, ou ainda uma mistura dos diferentes solventes mencionados.

Exemplos de formulações farmacêuticas adequadas para administração na forma de aerossóis ou sprays são soluções, suspensões ou emulsões do ingrediente ativo de fórmula I em um solvente farmacêuticamente aceitável, em particular etanol ou água, ou uma mistura destes solventes. Se necessário, a formulação também pode compreender outros excipientes farmacêuticos tais como tensoativos, emulsificantes e estabilizantes, e também um gás propelente. Tal preparação tipicamente contém o ingrediente

ativo em uma concentração de cerca de 0,1 a 10% em peso, em particular de cerca de 0,3 a 3% em peso.

A dosagem do ingrediente ativo de fórmula I a ser administrada e a frequência de administração dependem da potência e da duração de ação dos compostos usados; e adicionalmente também da natureza e da severidade da doença a ser tratada, e também do gênero, da idade, do peso e da sensibilidade individual do mamífero a ser tratado.

Em média, a dose diária de um composto de fórmula I no caso de um paciente pesando cerca de 75 kg é de pelo menos 0,001 mg/kg, de preferência 0,1 mg/kg, até no máximo 30 mg/kg, de preferência 1 mg/kg, de peso corporal. Nas situações agudas, por exemplo imediatamente depois de sofrer estados apnéticos em montanhas altas, dosagens ainda mais altas podem ser necessárias. Especialmente no caso de administração i.v., por exemplo em um paciente com ataque cardíaco na unidade de tratamento intensivo, podem ser necessários até 300 mg/kg por dia. A dose diária pode ser fracionada em uma ou mais, por exemplo até 4, doses individuais.

DESCRIÇÕES EXPERIMENTAIS E EXEMPLOS

LISTA DAS ABREVIACÕES USADAS:

20	AMPA	canais acoplados a receptores que podem ser ativados pelo α -amino-3-hidróxi-5-metilsoxazol-4-propionato
	CA 1	CA = cornu ammonis (corno de Ammon), região CA 1 no hipocampo
	EA	etila acetato
	EPSP	potencial pós-sináptico excitatório
25	ES ⁺	electrospray
	HEP	n-heptano
	Conc. NH ₃	solução aquosa saturada de NH ₃
	LTP	potencialização a longo prazo
	LTP1	LTP inicial (fase de LTP)
30	MeOH	metanol
	p.f.	ponto de fusão
	MS	espectroscopia de massa

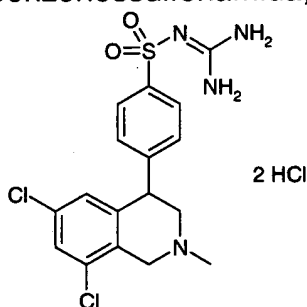
NMDA canais acoplados a receptores que podem ser ativados pelo N-metila-D-aspartato

RT temperatura ambiente

STP potencialização a curto prazo (fase de LTP)

5 THF tetrahidrofurano

Exemplo 1: N-Diaminometileno-4-(6,8-dicloro-2-metila-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-ila)benzenossulfonamida, dicloridrato



0,36 g de guanidina é suspenso em 30 ml de THF anidro em uma atmosfera de argônio, e 0,40 g de cloreto de 4-(6,8-dicloro-2-metila-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzenossulfonil (WO2003048129) é adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e em seguida o THF foi removido por destilação. 10 ml de água foram adicionados ao resíduo, e o precipitado foi removido por filtração. Ele foi lavado com 10 ml de água e secado a vácuo. O sólido foi então suspenso em 10 ml de EA, e 10 ml de uma solução saturada de HCl em éter dietílico foram adicionados. Os constituintes voláteis foram removidos a vácuo, e o resíduo foi suspenso em 10 ml de EA e agitado à temperatura ambiente por 5 horas. O precipitado foi então removido por filtração e secado a vácuo. Foi obtido 0,45 g, p.f. 140°C (decomposição).

20 R_f (EA/HEP/CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₃ = 10:5:5:5:1) = 0,30 MS (ES⁺) : 412

DADOS FARMACOLÓGICOS:

DESCRIÇÃO DO TESTE COM NHE3 E NHE5:

25 Neste teste, foi determinada a recuperação do pH intracelular (pH_i) de células LAP 1, que expressam estavelmente os diferentes subtipos do trocador sódio-próton (NHE), depois que uma acidificação foi determinada. Esta recuperação estabelece-se mesmo em condições livres de bicar-

bonato no caso de NHE funcionante. Para tanto, o pH_i foi determinado com o corante fluorescente sensível a pH BCECF (Molecular Probes, Eugene, OR, USA; é usado o precursor BCECF-AM). As células foram primeiro incubadas com BCECF (5 μM de BCECF-AM) em tampão NH_4Cl (tampão

5 NH_4Cl : 115 mM de colinaCl, 20 mM de NH_4Cl , 5 mM de KCl, 1 mM de CaCl_2 , 1 mM de MgCl_2 , 20 mM de Hepes, 5 mM de glicose; um pH de 7,4 é estabelecido com 1 M de KOH). A acidificação intracelular foi induzida por lavagem das células incubadas no tampão NH_4Cl com tampão livre de NH_4Cl (133,8 mM de cloreto de colina, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de CaCl_2 , 1,25 mM de

10 MgCl_2 , 0,97 mM de K_2HPO_4 , 0,23 mM de KH_2PO_4 , 5 mM de Hepes, 5 mM de glicose; um pH de 7,4 é estabelecido com 1 M de KOH). Depois da operação de lavagem, 90 μl do tampão livre de NH_4Cl foram deixados sobre as células. A recuperação do pH iniciada pela adição de 90 μl de tampão contendo Na^+ (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de CaCl_2 , 1,25 mM

15 de MgCl_2 , 0,97 mM de Na_2HPO_4 , 0,23 mM de NaH_2PO_4 , 10 mM de Hepes, 5 mM de glicose; um pH de 7,4 é estabelecido com 1 M de NaOH) no instrumento analítico (FLIPR, "Fluorometric Imaging Plate Reader", Molecular Devices, Sunnyvale, Ca., USA). A fluorescência de BCECF foi determinada a um comprimento de onda de excitação de 498 nm e o filtro de emissão

20 FLIPR 1 (espaço da faixa de 510 a 570 nm). As subseqüente alterações na fluorescência foram registradas para NHE3 e NHE5 por dois minutos como uma medida da recuperação do pH. Para o cálculo do potencial inibitório de NHE das substâncias testadas, as células foram testadas primeiro em tampões onde ocorreu total recuperação do pH, ou absolutamente nenhuma

25 recuperação. Para recuperação total do pH (100%), as células foram incubadas em tampão contendo Na^+ (vide acima), e em tampão livre de Na^+ para a determinação do valor de 0% (vide acima). As substâncias a serem testadas foram constituídas em tampão contendo Na^+ . A recuperação do pH intracelular em cada concentração testada de uma substância foi expressa

30 em percentagem da recuperação máxima. A partir das percentagens da recuperação do pH, o valor de IC_{50} da substância particular para os subtipos individuais de NHE foi calculado por meio do programa XLFit (idbs, Surrey,

UK).

	NHE3 IC ₅₀ [μM]	NHE5 IC ₅₀ [μM]
Exemplo 1	0,035	0,37

Descrição do teste: experiências a longo prazo em seções do hipocampo (in vitro)

ABORDAGEM EXPERIMENTAL

- 5 A LTP na região CA 1 é a LTP que foi caracterizada melhor in vitro. A estratificação e a estrutura de entrada desta região permite medidas de potencial de campo durante várias horas in vitro. Nos estudos de NHE, foi usado um tétano fraco que foi baseado no ritmo teta e que induz uma LTP prematura que retorna ao valor inicial dentro de três horas (Journal of
- 10 Neuroscience, 18(16), 6071(1998); Eur J Pharmacol. 502: 99-104, 2004). Foi recentemente confirmado que um número crescente de traços de explosões teta induz uma LTP de amplitude e persistência crescentes (J Neurophysiol. 88:249-255, 2002), isto é, que um único estímulo fraco induz uma LTP insaturada, não o tipo saturado de LTP obtível em sua forma máxi-
- 15 ma. Tanto a amplitude (Behnisch, Reymann et al., Neurosci. Lett. 1998, 253(2): 91-94) quanto a persistência (por exemplo Neuropeptides 26: 421-427, 1994) desta LTP pode ser melhorada ou afetada adversamente por substâncias. A LTP prematura que foram geradas em pesquisas é igualmente insaturada. Desta forma é possível verificar uma melhora ou uma deterioração induzidas por substância na LTP prematura. A LTP prematura investi-
- 20 gada é composta do componente STP, que se sabe persistir por cerca de 30 minutos (Nature 335: 820-824, 1988), e do componente LTP 1, que normalmente persiste nas primeiras 1 - 2 horas depois da indução de LTP (Learn Mem. 3: 1-24, 1996). O registro curto (30 - 60 minutos) dos valores iniciais
- 25 antes do tétano permite efeitos prematuros da substância a ser investigada na transmissão sináptica não estimulada normal a ser investigada. Como as sinapses excitatórias principais são glutamatéricas (J Clin Neurophysiol. 9: 252-263, 1992), isto é, o EPSP de campo monossináptico é determinado muito substancialmente por AMPA e somente até um grau consideravelmen-
- 30 te menor por receptores de NMDA, um efeito sobre a transmissão glutama-

térgica é portanto simultaneamente testado indiretamente.

Método: experiências a longo prazo em seções do hipocampo (in vitro)

Tipo de animais: ratos

5 Idade: 7 - 8 semanas

Cepa: Wistar (Shoe Wist, Shoe)

Sexo: masculino

Criador: Harlan Winkelmann GmbH, luz artificial (6-18,00 h) e ritmo diário

10 PREPARAÇÃO:

Atordoamento: golpe na parte posterior do pescoço com barra de ferro

Sacrifício: decapitação

15 Exposição do cérebro: crânio aberto por corte na direção dorsal para ventral ao longo da sutura sagital do crânio.

Exposição do hipocampo: foi feita uma incisão no cérebro entre os hemisférios e, a partir do hemisfério direito, o hipocampo foi extraído usando um implemento cego.

20 Preparação das seções: o hipocampo exposto foi transferido para um bloco de refrigeração com papel-filtro molhado, e o excesso de umidade foi removido com a ajuda de um outro papel-filtro. Este hipocampo fixado ao bloque de refrigeração desta maneira foi colocado no cortador e girado horizontalmente até que o hipocampo estivesse em um ângulo apropriado com a lâmina de corte.

25 Ângulo de corte: para manter a estrutura laminar do hipocampo foi necessário cortar o hipocampo a um ângulo de cerca de 70 graus em relação à lâmina de corte (cortador).

30 Seção: o hipocampo foi cortado a intervalos de 400 μm . As seções foram retiradas da lâmina com a ajuda de uma escova muito macia, completamente molhada (pelo de marta) e transferidas para um recipiente de vidro com solução de nutrientes fria e gaseificada com 95% O_2 /5% CO_2 . A duração total da preparação não levou mais do que 5 minutos.

ARMAZENAMENTO DAS SEÇÕES:

Seção imersa: as seções ficaram abaixo de um nível de líquido de 1 - 3 mm em uma câmara de temperatura controlada (33°C). A taxa de fluxo foi de 2,5 ml/min. A pré-gaseificação ocorreu a uma pressão ligeiramente aumentada (cerca de 1 atm) e através de um microagulha na antecâmara. A câmara de seções foi conectada à antecâmara para que fosse possível manter uma minicirculação. A minicirculação foi acionada pelos O₂/5% CO₂ que escoavam para fora através da microagulha.

Adaptação das seções: as seções de hipocampo recém-preparadas foram adaptadas na câmara de seções a 33°C por pelo menos 1 hora.

DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DE ESTÍMULO DE TESTE:

Nível de estímulo: fEPSP: 30% do EPSP máximo

Medida dos potenciais focais

Estimulação: um eletrodo de estimulação monopolar consistindo em aço inoxidável laqueado e um gerador de estímulos bifásico e corrente constante (WPI A 365) foram usados para estimulação local de colaterais de Schaffer (voltagem: 1-5 V, largura do pulso de uma polaridade 0,1 ms, pulso total 0,2 ms).

Medida: eletrodos de vidro (vidro de borossilicato com filamento, 1-5 MOhm, diâmetro: 1,5 mm, diâmetro da ponta: 3-20 µm) que enchidos com solução de nutrientes normal foram usados para registrar os potenciais pós-sinápticos excitatórios (fEPSP) a partir do estrato radiado. Os potenciais de campo foram medidos versus um eletrodo de referência de prata clorada localizado na borda da câmara de seções usando um amplificador de tensão alternada DC. Os potenciais de campo foram filtrados através de um filtro passa-baixo (5 kHz).

Determinação dos potenciais de campo: a inclinação das fEPSPs (inclinação de fEPSP) foi determinada para a análise estatística das experiências. O registro, a análise e o controle da experiência foram feitos com a ajuda de um programa de software (PWIN) que foi desenvolvido no departamento de neurofisiologia. A formação das inclinações médias de

fEPSP nos respectivos tempo e a construção dos diagramas foram feitas com a ajuda do software Excel, com registro automático de dados por um macro apropriado.

Meio de nutrientes (solução de Ringer):

Substância	em mM	para 1 l em g
NaCl	124	7,248
KCl	4,9	0,356
MgSO ₄ * 7H ₂ O	1,3	0,321
CaCl ₂ + anidro	2,5	0,368
KH ₂ PO ₄	1,2	0,164
NaHCO ₃	25,6	2,152
Glicose	10	1,802
Osmolaridade em mOsm	330	
PH	7,4	

- 5 O Exemplo 1 foi dissolvido em DMSO e diluído com a solução de Ringer até a concentração final para as experiências (concentração final 0,01% de DMSO).

PERFIL DAS EXPERIÊNCIAS:

- 10 Nas experiências de controle, a transmissão sináptica de linha basal foi inicialmente registrada por 60 - 120 minutos. Subseqüentemente, dois pulsos duplos foram administrados quatro vezes em um intervalo de 200 ms, com um intervalo interpulsos de 10 ms para os pulsos duplos e uma largura de 0,2 ms para os pulsos individuais (tétano fraco). A potencialização resultante das EPSPs foi registrada por pelo menos 60 minutos.

- 15 Nas experiências para testar o efeito do inibidor de NHE5, a linha basal foi novamente registrada inicialmente por 60 - 120 minutos. O inibidor de NHE5 (10 μ M) foi introduzido 20 minutos antes da estimulação. Dois pulsos duplos foram administrados quatro vezes em um intervalo de 200 ms como nas experiências de controle, com um intervalo de interpulsos de 10 ms para os pulsos duplos e uma largura de 0,2 ms para os pulsos individuais. A substância foi removida 20 minutos depois da estimulação, e a potencialização da EPSP foi registrada por pelo menos 60 minutos.

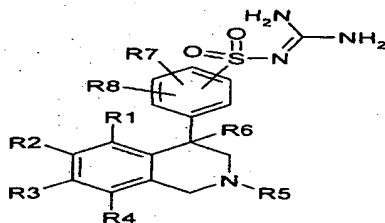
RESULTADO:

o composto do exemplo 1 não teve qualquer efeito intrínseco na transmissão sináptica à concentração usada.

5 A potencialização depois da administração do exemplo 1 foi ainda de 137% da linha basal 80 minutos depois do estímulo, ao passo que a potencialização nas condições de controle quase retornou ao nível da linha basal, a 113% da linha basal. Isto mostra claramente que até mesmo 10 μ M do composto do exemplo melhoram a manutenção da LTP fraca.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



em que:

R1, R2, R3 e R4

5 são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, NO₂ ou R11-(C_mH_{2m})-A_n⁻;

m é zero, 1, 2, 3 ou 4;

n é zero ou 1;

R11 é hidrogênio, metila ou C_pF_{2p+1};

10 A é oxigênio, NH, N(CH₃) ou S(O)_q;

p é 1, 2 ou 3;

q é zero, 1 ou 2;

R5 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

15 R6 é hidrogênio, OH, F, CF₃, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

R7 e R8

são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, Br, CN, CO₂R12, NR13R14 ou R16-(C_{mm}H_{2mm})-E_{nn}⁻;

20 R12 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

R13 e R14

são cada um independentemente hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

25 bono;

ou

R13 e R14,

com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um

anel de 4, 5, 6 ou 7 membros onde um grupo CH_2 pode ser substituído por NR15, S ou oxigênio;

R15 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

5 mm é zero, 1, 2, 3 ou 4;

nn é zero ou 1;

R16 é hidrogênio, metila ou $\text{C}_{pp}\text{F}_{2pp+1}$;

E é oxigênio ou $\text{S}(\text{O})_{qq}$;

pp é 1, 2 ou 3;

10 qq é zero, 1 ou 2;

e também seus sais e trifluoracetatos farmacologicamente aceitáveis.

2. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

15 R1, R2, R3 e R4

são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, Br, CN ou $\text{R}_{11}-(\text{C}_m\text{H}_{2m})-\text{A}_n^-$;

m é zero ou 1;

n é zero ou 1;

20 R11 é hidrogênio, metila ou $\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$;

A é oxigênio, NCH_3 ou $\text{S}(\text{O})_q$;

p é 1 ou 2;

q é zero, 1 ou 2;

R5 é hidrogênio, metila, etila ou ciclopropil;

25 R6 é hidrogênio ou metila;

R7 e R8

são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, CN, CO_2R_{12} , NR13R14 ou $\text{R}_{16}-(\text{C}_{mm}\text{H}_{2mm})-\text{E}_{nn}^-$;

R12 é hidrogênio, metila ou etila;

30 R13 e R14

são cada um independentemente hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de car-

bono;

ou

R13 e R14,

com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um

5 anel de 5, 6 ou 7 membros onde um grupo CH_2 pode ser substituído por NR15, S ou oxigênio;

R15 é hidrogênio, alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou cicloalquila tendo 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

mm é zero, 1 ou 2;

10 nn é zero ou 1;

R16 é hidrogênio, metila ou $\text{C}_{pp}\text{F}_{2pp+1}$;

E é oxigênio ou $\text{S}(\text{O})_{qq}$;

pp é 1 ou 2;

qq é zero, 1 ou 2;

15 e também seus sais e trifluoracetatos farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou 2, em que

R1 e R3

20 são cada um hidrogênio;

R2 e R4

são cada um independentemente hidrogênio, F, Cl, NH_2 , NHCH_3 ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R5 é hidrogênio, metila, etila ou ciclopropil;

25 R6 é hidrogênio ou metila;

R7 e R8

são cada um hidrogênio;

e também seus sais e trifluoracetatos farmaceuticamente aceitáveis.

30 4. Composto de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 3, para uso como medicamento.

5. Uso de um composto de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3 para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios de impulso respiratório, de distúrbios respiratórios, distúrbios respiratórios associados ao sono, apnéias do sono, de ronco, de distúrbios renais crônicos e agudos, de insuficiência renal aguda e de insuficiência renal crônica, de distúrbios da função intestinal, de hipertensão, de hipertensão essencial, de distúrbios do sistema nervoso central, de distúrbios resultantes de superexcitabilidade do CNS, epilepsia e convulsões centralmente induzidas ou de estados de ansiedade, depressões e psicoses, de estados isquêmicos do sistema nervoso periférico ou central ou de derrame, de lesões agudas crônicas e distúrbios de órgãos periféricos ou membros causados por eventos isquêmicos ou por eventos de reperfusão, de aterosclerose, de distúrbios do metabolismo lipídico, de trombozes, de distúrbios da função biliar, de infestação por ectoparasitas, de distúrbios causados por disfunção endotelial, de distúrbios causados por protozoários, de malária, para a preservação e armazenamento de transplantes para procedimentos cirúrgicos, para uso em procedimentos cirúrgicos e transplantes de órgãos, para uso em operações de desvio, em ressuscitação subsequente à parada cardíaca, ou para o tratamento de estados de choque ou de diabetes e danos posteriores resultantes do diabetes, ou de doenças onde a proliferação celular constitui uma causa primária ou secundária, e para manter a saúde a prolongar a vida.

6. Uso de um composto de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3, em combinação com outros medicamentos ou componentes ativos para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios de impulso respiratório, de distúrbios respiratórios, distúrbios respiratórios associados ao sono, apnéias do sono, de ronco, de distúrbios renais crônicos e agudos, de insuficiência renal aguda e de insuficiência renal crônica, de distúrbios da função intestinal, de hipertensão, de hipertensão essencial, de distúrbios do sistema nervoso central, de distúrbios resultantes de superex-

citabilidade do CNS, epilepsia e convulsões centralmente induzidas ou de estados de ansiedade, depressões e psicoses, de estados isquêmicos do sistema nervoso periférico ou central ou de derrame, de lesões agudas crônicas e distúrbios de órgãos periféricos ou membros causados por eventos isquêmicos ou por eventos de reperfusão, de aterosclerose, de distúrbios do metabolismo lipídico, de trombozes, de distúrbios da função biliar, de infestação por ectoparasitas, de distúrbios causados por disfunção endotelial, de distúrbios causados por protozoários, de malária, para a preservação e armazenamento de transplantes para procedimentos cirúrgicos, para uso em procedimentos cirúrgicos e transplantes de órgãos, para uso em operações de desvio, em ressuscitação subsequente à parada cardíaca, ou para o tratamento de estados de choque ou de diabetes e danos posteriores resultantes do diabetes, ou de doenças em que a proliferação celular constitui uma causa primária ou secundária, e para manter a saúde e prolongar a vida.

7. Uso de um composto de fórmula I e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3, isolado ou em combinação com outros medicamentos ou componentes ativos para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios de impulso respiratório e/ou de distúrbios respiratórios associados ao sono tais como apnéias do sono.

8. Uso de um composto de fórmula I e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3, isolado ou em combinação com outros medicamentos ou componentes ativos para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de ronco.

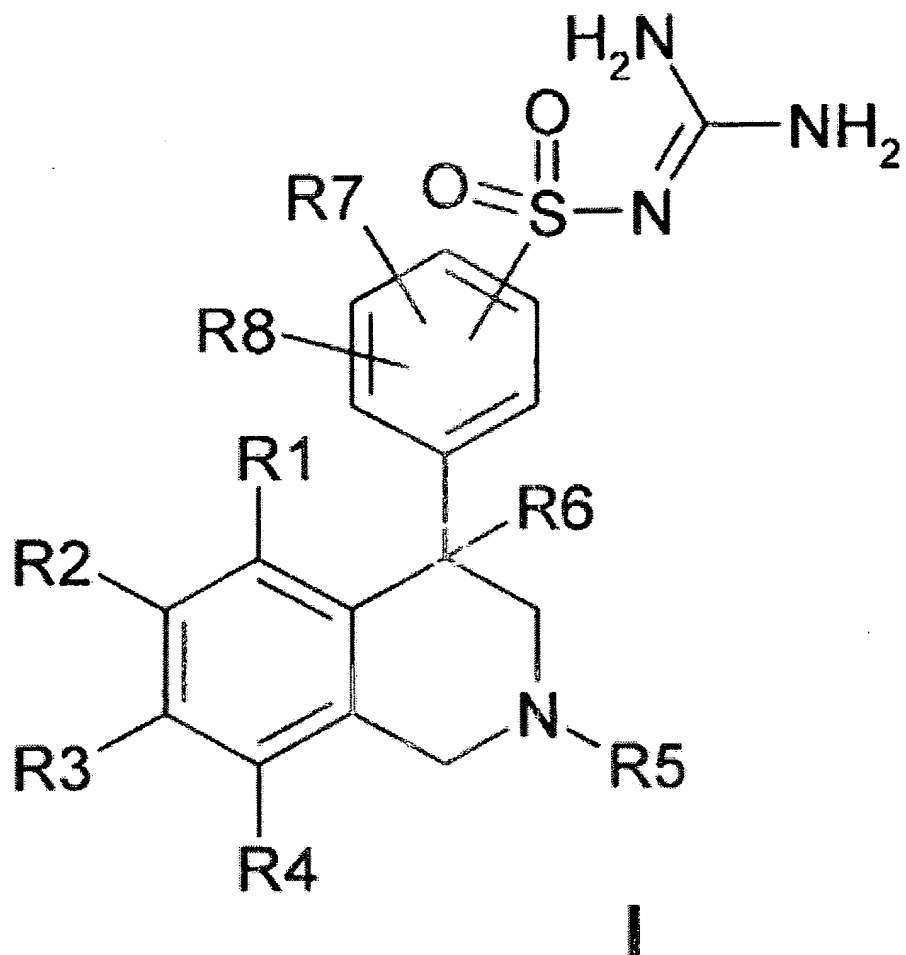
9. Uso de um composto de fórmula I e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3, isolado ou em combinação com outros medicamentos ou componentes ativos para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios renais agudos ou crônicos, de insuficiência renal aguda, ou de insuficiência renal crônica.

10. Uso de um composto de fórmula I e/ou seus sais farmaceu-

ticamente aceitáveis como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3 isolado ou em combinação com outros medicamentos ou componentes ativos para preparar um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios da função intestinal.

5 11. Preparação farmacêutica para uso humano, veterinário ou fitoprotetor, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e/ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3.

10 12. Preparação farmacêutica para uso humano, veterinário ou fitoprotetor, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I e/ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 3, em combinação com outros componentes ativos farmacológicos ou medicamentos.



P10616316-5

R00616316-5

RESUMO

Patente de Invenção: "4-FENILTETRAHIDROISOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS, MÉTODO DE PRODUÇÃO DAS MESMAS, SEU USO COMO MEDICAMENTO, E TAMBÉM MEDICAMENTO CONTENDO AS MESMAS".

- 5 A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que R1 a R8 têm sua definição dada nas reivindicações. Medicamentos que contêm compostos deste tipo são úteis na prevenção ou tratamento de diversos distúrbios. Por exemplo os compostos podem ser usados, inter alia, em distúrbios renais tais como insuficiência renal aguda ou crônica, em distúrbios da função biliar e em distúrbios respiratórios tais como ronco ou apnéias do sono.
- 10