



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 531**

51 Int. Cl.:

C07D 221/04 (2006.01)	A61K 31/435 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)	A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06713854 .5**

96 Fecha de presentación : **16.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1849774**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54

Título: **Derivado de ciclohepta(b)piridin-3-carbonilguanidina y producto farmacéutico que contiene el mismo.**

30

Prioridad: **16.02.2005 JP 2005-38780**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

73

Titular/es: **TOA EIYO Ltd.**
10-6, Hatchobori 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0032, JP

72

Inventor/es: **Uemoto, Kazuhiro;**
Takayanagi, Koichi y
Kazayama, Shin-Ichi

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 365 531 T3

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

Derivado de ciclohepta(b)piridin-3-carbonilguanidina y producto farmacéutico que contiene al mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un fármaco, y en particular, a un derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina novedoso que tiene un efecto inhibitor sobre un intercambiador de Na^+/H^+ (NHE), y a un fármaco que contiene al mismo.

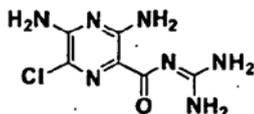
10

Técnica anterior

El miocardio isquémico no experimenta prácticamente ningún cambio histológico cuando se reperfunde en la fase temprana de isquemia; sin embargo, cuando se mantiene la isquemia y se produce la reperfusión durante el transcurso de necrosis, se observan lesiones por reperfusión tales como arritmia inducida por reperfusión, fenómeno de ausencia de reflujo y necrosis miocárdica, que están provocadas principalmente por la sobrecarga de Ca^{2+} . Si estas lesiones por reperfusión pudieran suprimirse hasta un mínimo, se esperaría que tal prevención conduciría a una mortalidad mejorada o a una función cardiaca tras infarto mejorada. El NHE en la membrana celular es un transportador de iones que controla el pH dentro de una célula permitiendo un influjo de Na^+ hacia el interior de la célula y bombeando H^+ hacia el exterior de la célula, y se cree que un aumento de la actividad del NHE provoca la sobrecarga de Ca^{2+} durante la reperfusión isquémica. Por tanto se concibe que un inhibidor del NHE suprime la sobrecarga de Ca^{2+} , suprimiendo de ese modo la fibrilación ventricular provocada por la arritmia inducida por reperfusión y suprimiendo la expansión de la necrosis miocárdica. Además, se sugiere también que el NHE está implicado en la isquemia o lesión por reperfusión isquémica en diversos órganos tales como el cerebro, hígado y riñón además del corazón, así como también en hipertensión, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, diabetes mellitus, enfermedades provocadas por la proliferación de células, o enfermedades provocadas por trastorno endotelial vascular. Por tanto, se espera que un inhibidor del NHE sea eficaz para suprimir estas enfermedades o trastornos, y se considera que es útil como agente terapéutico o agente profiláctico de estas enfermedades o trastornos. Amiloride, un diurético que ahorra K^+ representado por la fórmula mostrada a continuación, es un derivado de pirazina que tiene acilguanidina. Este derivado tiene un efecto inhibitor del NHE, y también se notifica que muestra un efecto antiarrítmico (documento 1 no de patente). Sin embargo, el efecto antiarrítmico de amiloride es débil, y además, amiloride tiene un efecto antihipertensor y un efecto de excreción de sal, que se consideran más bien como efectos secundarios que no son deseables para el tratamiento de arritmia.

35

[Fórmula química 1]



Se han notificado respectivamente como derivado que no está asociado con el efecto de excreción de sal, pero tiene un efecto inhibitor del NHE y un efecto antiarrítmico, un derivado de benzoilguanidina (documento 2 no de patente, documentos 1 y 2 de patente), un derivado de indolilguanidina (documento 3 de patente), un derivado de aminoguanidinhidrazona (documento 4 de patente) y un derivado de cicloalca[b]piridina (documento 5 de patente). En estos últimos años se ha notificado que cuando el inhibidor del NHE pasa a través de la barrera hematoencefálica y llega al cerebro, manifiesta una neurotoxicidad característica que comúnmente aparece en zonas específicas (documento 3 no de patente). Además se notifica que un ratón deficiente en el gen NHE1 presenta ataxia grave y neuropatía que es específica del cerebelo, núcleo vestibular y núcleo coclear (documento 4 no de patente). Por tanto, la neurotoxicidad de inhibidores del NHE convencionales tiene potencial para inducir diversas neuropatías. Por consiguiente, se desea el desarrollo de un inhibidor del NHE que no afecte a neuronas. En el documento 6 de patente, la introducción de un grupo $-\text{SO}_3\text{H}$ (grupo sulfo), un grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ o similares a los inhibidores del NHE por medio de diversos grupos de reticulación se ha sugerido como método para reducir el efecto de los inhibidores del NHE sobre el sistema nervioso, particularmente sobre el sistema nervioso central, y específicamente se da a conocer el caso de un derivado de indolilguanidina. Sin embargo, puesto que no está presente ningún dato específico del efecto de tal introducción, la efectividad de la introducción se ha demostrado para todos los inhibidores del NHE convencionales. De hecho, los inventores de la presente invención han sintetizado e investigado una variedad de derivados y han encontrado que dependiendo de la combinación del sustituyente y el inhibidor del NHE como núcleo, en algunos casos se ha atenuado significativamente el efecto inhibitor del NHE, o en algunos casos el derivado se ha metabolizado inmediatamente tras la administración para convertirse en el inhibidor del NHE original, o en algunos casos, incluso el propio derivado ha mostrado una acción en el sistema nervioso central. Por tanto, tales derivados no son necesariamente eficaces para reducir la toxicidad en el sistema nervioso central.

60

[Documento 1 de patente] solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 5-339228
 [Documento 2 de patente] solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 8-073427
 [Documento 3 de patente] solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 8-208602
 [Documento 4 de patente] solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2000-191641
 [Documento 5 de patente] publicación de solicitud de patente internacional WO 98/39300
 [Documento 6 de patente] publicación de solicitud de patente internacional 01/044186
 [Documento 1 no de patente] Circulation, vol. 79, pág. 1257-1263 (1989)
 [Documento 2 no de patente] Journal of Molecular Cell Cardiology, vol. 24 (supl. I), S. 92 (1992)
 [Documento 3 no de patente] European Journal of Pharmacology, vol. 459, pág. 151-158 (2003)
 [Documento 4 no de patente] Cell, vol. 91, pág. 139-148 (1997)

Descripción de la invención

Problemas que van a resolverse mediante la invención

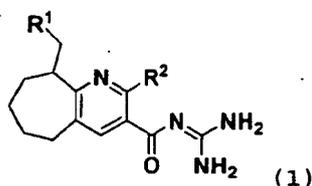
Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular que tenga un efecto inhibitor sobre el NHE, y sea útil como producto farmacéutico con efectos tóxicos reducidos sobre el sistema nervioso central.

Medios para resolver los problemas

Con respecto a tal fenómeno, los inventores han investigado de manera dedicada sobre inhibidores del NHE que tienen efectos tóxicos reducidos sobre el sistema nervioso central, y como resultado han encontrado que un compuesto obtenido sustituyendo el grupo hidroxilo en el grupo metilo en la posición 9 de derivado de 9-hidroximetil-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina por un sustituyente específico, muestra un efecto inhibitor del NHE excelente *in vitro* así como *in vivo*, mientras que no es probable que se someta a degradación para dar el producto de 9-hidroximetilo original en la sangre, y tiene efecto tóxico extremadamente reducido sobre el sistema nervioso central debido a la baja transferibilidad al cerebro.

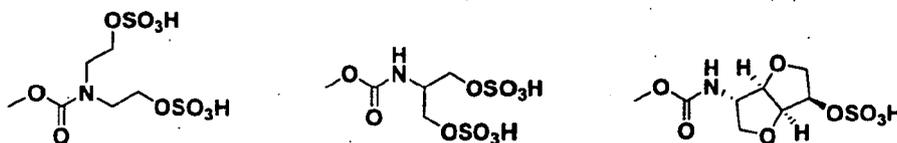
Por tanto, la presente invención se refiere a un derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) :

[Fórmula química 2]



en la que R¹ representa un grupo seleccionado de un grupo sulfo, un grupo sulfoxilo, -CONH-(CH₂CH₂O)_n-SO₃H y las siguientes fórmulas:

[Fórmula química 3]



R² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxilo inferior; y n representa un número entero desde 1 hasta 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un fármaco que contiene al mismo.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la invención es proporcionar el uso del derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco.

Aún otro objeto de la invención es proporcionar un método para tratar hipertensión, arritmia, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, diabetes mellitus, trastorno orgánico provocado por isquemia o reperfusión isquémica, trastorno isquémico cerebral, enfermedades provocadas por hiperproliferación de células, o enfermedades provocadas por trastorno celular endotelial vascular, que incluye administrar el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Efecto de la invención

El derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra un efecto inhibitor del NHE excelente tanto *in vitro* como *in vivo*, mientras que su efecto tóxico sobre el sistema nervioso central es extremadamente bajo. Por tanto, el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como fármaco, particularmente como agente terapéutico o agente profiláctico para diversas enfermedades provocadas por estimulación del NHE, tal como, por ejemplo, hipertensión, arritmia, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, diabetes mellitus, trastorno orgánico debido a isquemia o reperfusión isquémica, trastorno isquémico cerebral, enfermedades provocadas por hiperproliferación de células, restenosis debido a espesamiento endotelial coronario tras angioplastia coronaria transluminal percutánea, y enfermedades provocadas por trastorno celular endotelial vascular tal como arteriosclerosis.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Para el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1), cuando R¹ es -CONH-(CH₂CH₂O)_n-SO₃H, n representa un número entero desde 1 a 10, y preferiblemente de 1 a 6.

R² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxilo inferior. El átomo de halógeno puede incluir un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El grupo alquilo inferior incluye un grupo alquílico de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo, y entre estos se prefiere un grupo metilo o un grupo etilo, prefiriéndose particularmente un grupo metilo. El grupo alcoxilo inferior incluye un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo n-butoxilo, un grupo sec-butoxilo y un grupo terc-butoxilo. R² es preferiblemente un grupo alquilo inferior, y lo más preferiblemente un grupo metilo.

La presente invención también engloba sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (1). Ciertos ejemplos específicos de estas sales incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato y nitrato, fosfato; sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, mesilato y tosilato; sales con metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales con metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio; y similares, y estas sales pueden obtenerse tratando el presente compuesto con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o similares según un método convencional.

El compuesto (1) de la invención puede existir como un isómero óptico basado en átomos de carbono asimétricos. La presente invención engloba una forma aislada de estos diversos isómeros así como una mezcla de estos isómeros. Además, el compuesto (1) de la invención engloba un hidrato y diversos solvatos. Además, el compuesto de la invención engloba todas las formas cristalinas del mismo.

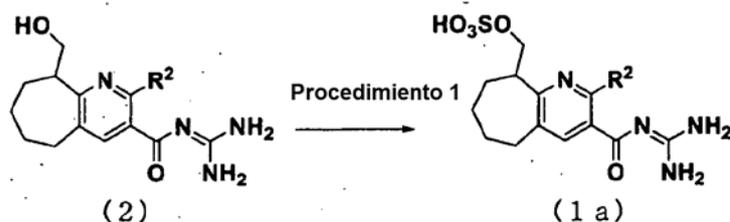
Ejemplos específicos del compuesto (1) de la presente invención incluye:

hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo, ácido 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico, hidrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo, hidrogenosulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxi]etilo, hidrogenosulfato de 17-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-3,6, 9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilo, hidrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-[N-(2- sulfoxietil)]etilo, hidrogenosulfato de 2-desoxi-1,4:3,6-dianhidro-2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-D-glucitol-5-ilo, y sales farmacéuticas del mismo. Entre estos, el preferido incluye hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo ácido 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico, hidrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo, y

hidrogenosulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxi]etilo, y sales farmacéuticas del mismo.

5 Si R^1 en la fórmula (1) es un grupo sulfoxilo, el compuesto de la fórmula (1) de la invención puede producirse según el esquema de reacción tal como se muestra a continuación:

[Fórmula química 4]



10

en el que R^2 tiene el mismo significado según se definió anteriormente.

A continuación en el presente documento se describirá el procedimiento 1

15 Procedimiento 1

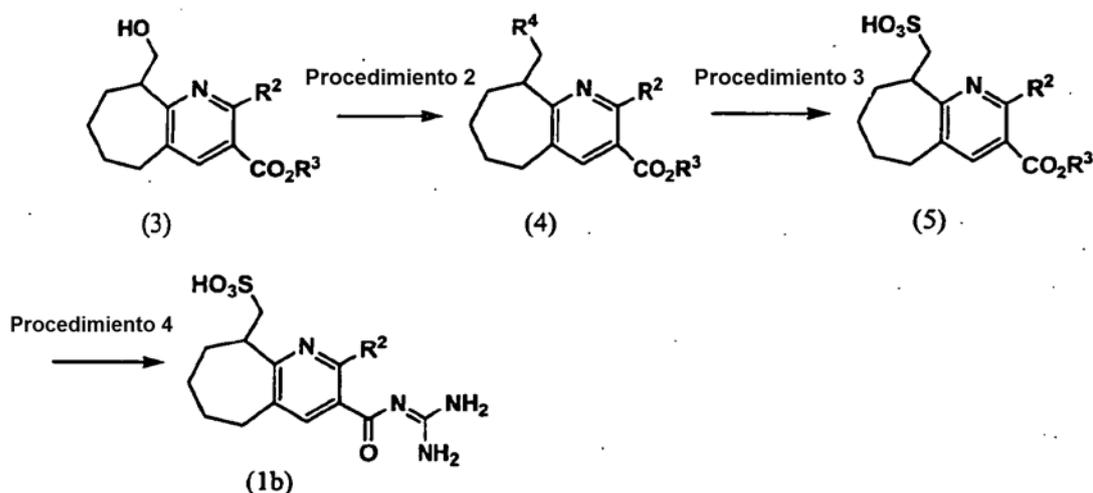
El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (1a) sometiendo el grupo hidroxilo primario de un compuesto representado por la fórmula (2) a una reacción de esterificación con ácido sulfúrico. Es decir, el compuesto de fórmula (1a) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (2) usando un agente de esterificación con ácido sulfúrico tal como ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico concentrado, trióxido de azufre o complejo trióxido de azufre-piridina, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, dimetilformamida (a continuación en el presente documento, abreviado como DMF), dietil éter o tetrahidrofurano (a continuación en el presente documento, abreviado como THF), o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilnilina o dimetilaminopiridina, a una temperatura de 0°C a 40°C durante de 1 a 24 horas.

25

Además, el compuesto de fórmula (2) puede obtenerse, por ejemplo, sometiendo un derivado de cicloalca[b]piridina a una reacción de calentamiento con guanidina, según el método dado a conocer en el documento WO 98/39300.

30 Si R^1 en la fórmula (1) es un grupo sulfo, el compuesto de fórmula (1) de la presente invención puede producirse según, por ejemplo, el esquema de reacción tal como se muestra a continuación:

[Fórmula química 5]



35

en el que R^2 tiene el mismo significado según se definió anteriormente; R^3 representa un grupo alquilo inferior; y R^4 representa un átomo de halógeno.

40 La definición del grupo alquilo inferior de R^3 o el átomo de halógeno de R^4 es la misma que en el caso de R^2 .

A continuación en el presente documento se describirán los procedimientos 2 a 4.

Procedimiento 2

5 El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (4) convirtiendo el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (3) en un grupo saliente R^4 . Es decir, el compuesto de fórmula (4) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (3) usando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o oxiclorigo de fósforo, o usando un agente de bromación tal como tribromuro de fósforo o
10 trifenilfosfina-tetrabromuro de carbono, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, benceno, tolueno, acetonitrilo, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina o dimetilaminopiridina, a una temperatura desde -20°C hasta la temperatura de ebullición durante de 1 a 48 horas.

15 Además, el compuesto de fórmula (3) puede obtenerse, por ejemplo, sometiendo un derivado de cicloalca[b]piridina a una reacción de calentamiento con paraformaldehído en un tubo sellado según el método dado a conocer en el documento WO 98/39300.

Procedimiento 3

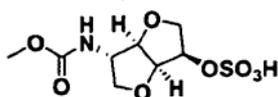
20 El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (5) convirtiendo el grupo saliente R^4 del compuesto de fórmula (4) en ácido sulfónico. Es decir, un compuesto de fórmula (5) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (4) usando un agente de sulfonación tal como sulfito de sodio o sulfito de amonio, en un disolvente hidrófilo tal como metanol, etanol, n-propanol, acetona o DMF,
25 o en una mezcla de disolventes con agua, o en agua, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición durante de 1 a 48 horas.

Procedimiento 4

30 El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (1b) convirtiendo el grupo éster del compuesto de fórmula (5) en un grupo guanidinocarbonilo. Es decir, el compuesto de fórmula (1b) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (6) con guanidina en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, DMF, dietil éter, THF o 1,4-dioxano, o sin disolvente, a una temperatura desde 0°C hasta 100°C durante de 1 a 24 horas.

35 Además, en el caso en el que R^1 en la fórmula (1) representa $-\text{CONH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{SO}_3\text{H}$ o la siguiente fórmula:

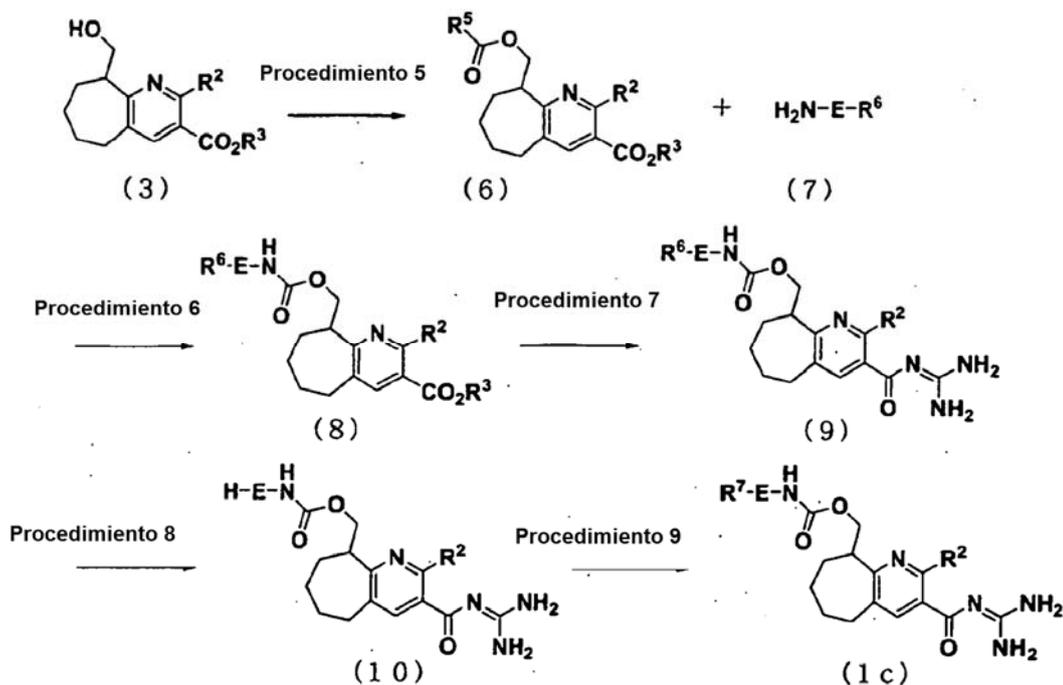
[Fórmula química 6]



40 El compuesto de fórmula (1) de la presente invención puede producirse, por ejemplo, según el siguiente esquema de reacción:

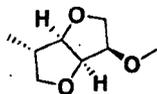
45

[Fórmula química 7]



- 5 en el que R^2 , R^3 y n tienen los mismos significados según se definieron anteriormente; E representa $-(CH_2CH_2O)_n-$ o la siguiente fórmula:

[Fórmula química 8]



- 10 R^5 representa un grupo saliente; R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo hidroxilo; y R^7 representa un grupo sulfuro.
- 15 El grupo saliente de R^5 incluye un grupo 4-nitrofenoxilo, un grupo imidazolilo y similares, y el grupo protector de R^6 incluye un grupo sililo trisustituido, un grupo bencilo y similares.

Además, cuando R^6 es un átomo de hidrógeno no se lleva a cabo el procedimiento 8. A continuación en el presente documento se describirán los procedimientos 5 a 9.

20 Procedimiento 5

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (6) sometiendo el grupo hidroxilo primario del compuesto representado por la fórmula (3) a una reacción de esterificación activa. Es decir, el compuesto de fórmula (6) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (3) usando un agente de esterificación activa tal como clorocarbonato de 4-nitrofenilo o 1,1'-carbonildiimidazol, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas.

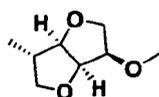
30 Procedimiento 6

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (8) haciendo reaccionar el compuesto de éster activo representado por la fórmula (6) con una amina primaria representada por la fórmula (7). Es decir, el compuesto de fórmula (8) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (6) con la amina primaria representada por la fórmula (7) en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal

como piridina, trietilamina, dimetilnilina o dimetilaminopiridina, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas.

Además, el compuesto de fórmula (7) en la que E es $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$, puede obtenerse como un reactivo disponible comercialmente, o puede obtenerse a partir de un derivado de etilenglicol según, por ejemplo, el método dado a conocer en Tetrahedron Letters, vol. 42, pág. 3819-3822 (2001). En el caso en el que E representa la siguiente fórmula:

[Fórmula química 9]



el compuesto puede obtenerse, por ejemplo, según el método dado a conocer en el documento EP0044927, convirtiendo un grupo hidroxilo de isomanida en un grupo saliente, y entonces sometiendo el producto a una reacción de sustitución nucleofílica usando amonio acuoso.

Procedimiento 7

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (9) convirtiendo el grupo éster del compuesto representado por la fórmula (8) en un grupo guanidincarbonilo. Es decir, el compuesto de fórmula (9) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (8) usando guanidina en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, DMF, dietil éter, THF o 1,4-dioxano, o sin disolvente, a una temperatura desde 0°C hasta 100°C durante de 1 a 24 horas.

Procedimiento 8

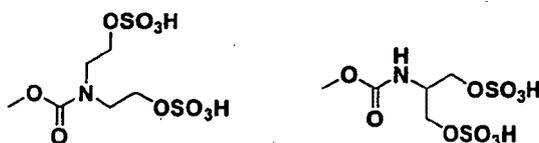
El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (10) desprotegiendo el grupo protector del grupo hidroxilo R^6 del compuesto representado por la fórmula (9). Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo sililo trisustituido, el compuesto de fórmula (10) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (9) con fluoruro de hidrógeno, fluoruro de tetrabutilamonio o similares en un disolvente orgánico tal como THF, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas. Cuando el grupo protector es un grupo bencilo pueden usarse métodos bien conocidos tales como reducción catalítica. Es decir, el compuesto de fórmula (10) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (9) usando un catalizador de metal de transición tal como paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio u óxido de platino, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano o DMF, a una temperatura desde 0°C hasta 100°C a presión ambiente o presión de hidrógeno moderada durante de 1 a 24 horas.

Procedimiento 9

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (1c) sometiendo el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (10) a una reacción de esterificación con ácido sulfúrico. Es decir, el compuesto de fórmula (1c) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (10) usando un agente de esterificación con ácido sulfúrico tal como ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico concentrado, trióxido de azufre o complejo de trióxido de azufre-piridina, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilnilina o dimetilaminopiridina, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas.

Además, en el caso en el que R^1 en la fórmula (1) representa $-\text{OCONH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{SO}_3\text{H}$ o cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula química 10]

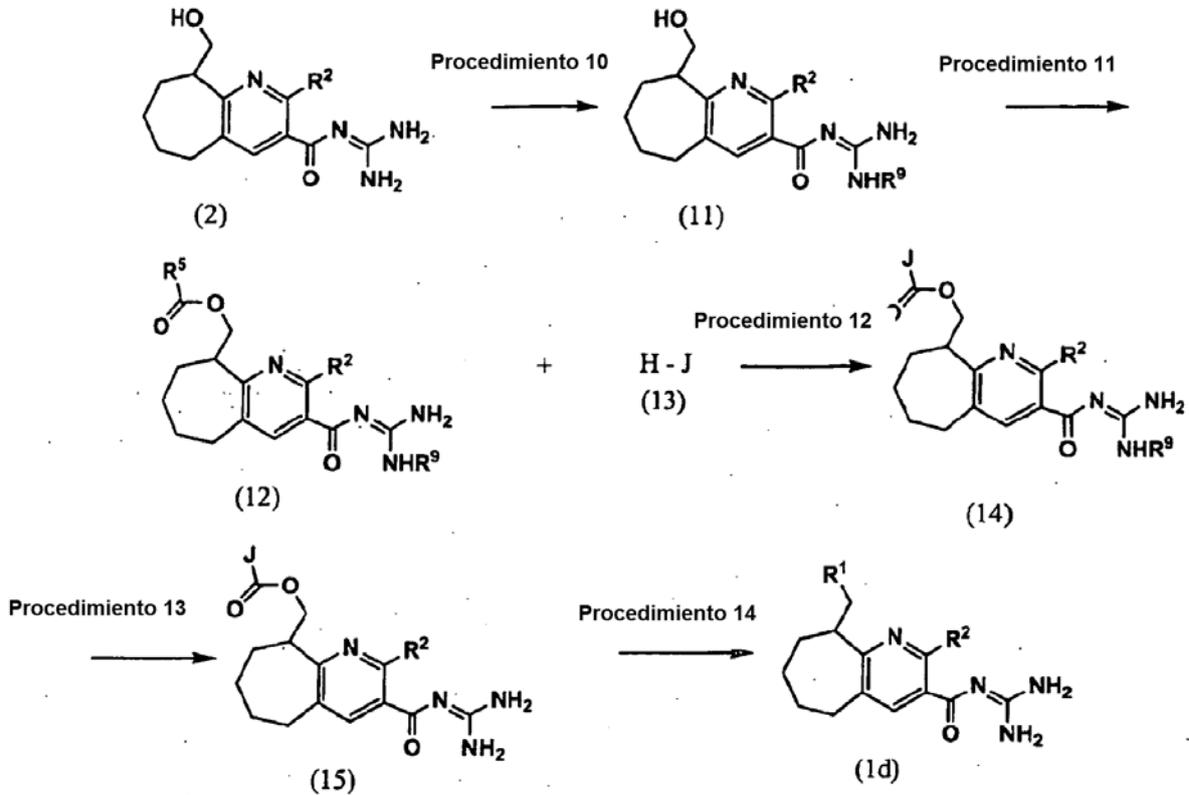


55

el compuesto de fórmula (1) de la presente invención puede producirse según el siguiente esquema de reacción tal como se muestra a continuación.

5

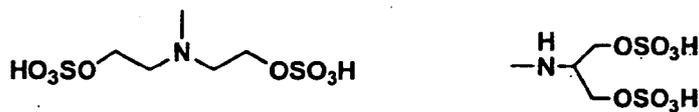
[Fórmula química 11]



en el que R², R⁵ y n tienen los mismos significados según se definieron anteriormente; R⁹ representa un grupo protector de un grupo guanidino; y J representa -NH-(CH₂CH₂O)_nH o la siguiente fórmula:

10

[Fórmula química 12]



15 o

el grupo protector de R⁹ incluye un grupo terc-butoxicarbonilo (a continuación en el presente documento abreviado como Boc), un grupo benciloxicarbonilo (a continuación en el presente documento, abreviado como Z), y similares.

20 Además, si J es un compuesto representado por la fórmula química 12, el procedimiento 14 no se lleva a cabo.

A continuación en el presente documento se describirán los procedimientos 10 a 14.

Procedimiento 10

25

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (11) protegiendo el grupo guanidino del compuesto representado por la fórmula (2) con, por ejemplo, un grupo Boc, un grupo Z o similares. En cualquier caso, el procedimiento puede llevarse a cabo mediante un método conocido. Por ejemplo, en el caso en el que el grupo protector sea un grupo Boc, el compuesto de fórmula (11) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (2) con dicarbonato de di-terc-butilo, 2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetronitrilo o similares, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, DMF o agua o en un disolvente mixto, en presencia o ausencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura desde 0°C hasta 80°C durante de 1 a 24 horas. En el caso en el que el grupo protector sea un grupo Z, el

30

compuesto de fórmula (11) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (2) con cloruro de benciloxicarbonilo o similares, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, DMF o agua o en un disolvente mixto, en presencia o ausencia de una base tal como hidróxido de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas.

5

Procedimiento 11

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (12) sometiendo el grupo hidroxilo primario del compuesto representado por la fórmula (11) a una reacción de esterificación activa. Es decir, el compuesto de fórmula (12) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (11) usando un agente de esterificación activa tal como clorocarbonato de 4-nitrofenilo o 1,1'-carbonildiimidazol, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilalanina o dimetilaminopiridina, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas.

10

15

Procedimiento 12

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (14) haciendo reaccionar el compuesto de éster activo representado por la fórmula (12) con una amina representada por la fórmula (13) o una sal de la misma. Es decir, el compuesto de fórmula (14) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (12) con la amina representada por la fórmula (13) o una sal de la misma, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilalanina o dimetilaminopiridina, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas.

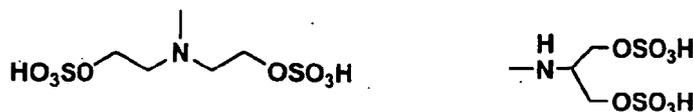
20

25

Además, el compuesto de fórmula (13) o una sal del mismo, por ejemplo, cuando J representa $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, puede obtenerse según el método descrito en *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 66, pág. 4494-4503 (2001) o en *Tetrahedron Letters*, vol. 24, pág. 1609-1610 (1983). Además, si J representa la siguiente fórmula:

30

[Fórmula química 13]



o

35

el compuesto de fórmula (13) puede obtenerse según el método descrito en *Journal of the American Chemical Society*, vol. 75, pág. 4101-4102 (1953), realizando la esterificación con ácido sulfúrico de dietanolamina y serinol usando ácido clorosulfónico, y entonces formando una sal del mismo, si es necesario.

40

Procedimiento 13

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (15) desprotegiendo el grupo protector del compuesto representado por la fórmula (14). La desprotección puede llevarse a cabo mediante un método conocido. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo Boc, el compuesto de fórmula (15) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (14) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano o acetato de etilo, en condiciones ácidas en presencia de cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético o similares, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de 1 a 24 horas. Cuando el grupo protector es un grupo Z, pueden usarse métodos bien conocidos tales como reducción catalítica. Es decir, el compuesto de fórmula (15) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (14) usando un catalizador de metal de transición tal como paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio u óxido de platino, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, 1,4-dioxano o DMF, a una temperatura desde 0°C hasta 100°C a presión ambiente o presión de hidrógeno moderada durante de 1 a 24 horas.

45

50

Procedimiento 14

55

El presente procedimiento es un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (1d) sometiendo el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (15) a una reacción de esterificación con ácido sulfúrico. Es decir, el compuesto de fórmula (1d) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (15) usando un agente de esterificación con ácido sulfúrico tal como ácido clorosulfónico, ácido sulfúrico concentrado, trióxido de azufre o complejo de trióxido de azufre-piridina, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, diclorometano, DMF, dietil éter o THF, o sin disolvente, en presencia o ausencia de amina terciaria tal como piridina, trietilamina, dimetilalanina o dimetilaminopiridina, a una temperatura desde 0°C hasta 40°C durante de

60

1 a 24 horas.

El compuesto de fórmula (1) así producido puede aislarse y purificarse mediante técnicas usadas convencionalmente tales como recristalización y cromatografía en columna.

El derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra un excelente efecto inhibitor del NHE *in vitro* así como *in vivo*, tal como se describirá a continuación en el presente documento en los ejemplos de prueba, mientras que tiene efectos tóxicos extremadamente bajos sobre el sistema nervioso central. Por tanto, el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1) de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil como fármaco, particularmente como agente terapéutico o agente profiláctico para diversas enfermedades provocadas por estimulación del NHE, tal como por ejemplo, hipertensión, arritmia, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, diabetes mellitus, trastorno orgánico debido a isquemia o reperfusión isquémica (por ejemplo, trastorno orgánico debido a reperfusión isquémica miocárdica, insuficiencia renal aguda, trasplante de órganos, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), etc.), trastorno isquémico cerebral (por ejemplo, lesión asociada con infarto cerebral, lesión que se produce como secuela de apoplejía cerebral, edema cerebral, etc.), enfermedades provocadas por hiperproliferación de células (por ejemplo, proliferación de fibroblastos, proliferación de células del músculo de liso, proliferación de células mesangiales, etc.) tal como, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, glomerulosclerosis renal, organomegalia, hipertrofia prostática, complicaciones diabéticas, restenosis post-PTCA, etc., o restenosis debido a espesamiento endotelial coronario tras angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedades provocadas por trastorno celular endotelial vascular tal como arteriosclerosis, y similares.

En el caso de usar el compuesto de fórmula (1) de la presente invención o una sal del mismo como fármaco, el fármaco puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. La forma farmacéutica puede contener aditivos farmacéuticamente aceptable tales como excipientes, agentes de unión, agentes de tamponamiento, agentes de espesamiento, agentes de estabilización, agentes de emulsión, dispersantes, agentes de suspensión y conservantes, y pueden prepararse mediante métodos usados convencionalmente.

Ciertos ejemplos de la preparación para la administración oral incluyen comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos recubiertos de película), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), jarabes, emulsiones, suspensiones y similares. Estas preparaciones para la administración oral pueden prepararse incorporando aditivos que se usan de manera convencional en el campo de productos farmacéuticos, según métodos conocidos. Ciertos ejemplos de tales aditivos incluyen excipientes tales como lactosa, manitol y hidrogenofosfato de calcio anhidro; agentes aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón y carboximetilcelulosa; lubricantes tales como estearato de magnesio y talco; y similares.

La administración parenteral puede realizarse por medio de preparaciones inyectables, preparaciones rectales, preparaciones tópicas y similares, y entre estas se prefieren preparaciones inyectables. La preparación inyectable incluye una disolución o suspensión esterilizada, y similares. Tales preparaciones inyectables se preparan, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el agua para inyección especificada en la farmacopea japonesa. Si es necesario pueden incorporarse agentes isotónicos tales como cloruro de sodio; agentes de tamponamiento tales como dihidrogenofosfato de sodio y hidrogenofosfato de sodio; agentes auxiliares de disolución; y similares. La preparación puede prepararse también como preparaciones inyectables (reellenas de polvo, liofilizadas) del tipo de uso tras la disolución. En este caso se añaden excipientes tales como manitol y lactosa, y las preparaciones pueden prepararse mediante métodos convencionales.

La preparación administrada por vía rectal incluye supositorios y similares. Un supositorio se produce, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un material base tal como manteca de cacao o macrogol, y entonces se vierte la disolución o suspensión en un molde que va a moldearse. Además puede cargarse líquido o crema en un envase para infusión, y entonces puede usarse como preparación administrada por vía rectal.

La preparación tópica incluye preparaciones líquidas, gotas oftálmicas, cremas, pomadas, preparaciones de gel, preparaciones de pulverización, preparaciones de polvo y similares. La preparación líquida puede prepararse añadiendo el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en agua, y opcionalmente añadiendo agentes estabilizadores, agentes de solubilización, agentes espesantes, dispersantes, agentes de suspensión y similares. Como agente espesante, puede usarse gelatina, hialuronato de sodio, dextrano de alto peso molecular, alginato de sodio, condroitinsulfato de sodio, y similares. Las gotas oftálmicas pueden prepararse añadiendo conservantes, además de agentes de tamponamiento, agentes de ajuste de pH, agentes isotónicos y similares. La crema y la pomada pueden prepararse usando materiales base acuosos o a base de aceite, tales como agua, parafina líquida, aceites vegetales (aceite de cacahuete, aceite de ricino, etc.) y macrogol. La preparación de gel puede prepararse mediante un método conocido, usando gelatina, pectina, carragenano, agar, goma tragacanto, alginatos, éter de celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.), derivados de pectina, poliácido, y similares.

polimetacrilato, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y similares. La preparación de pulverización puede prepararse disolviendo o suspendiendo el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en agua o similar, y entonces rellenando con la disolución o suspensión un recipiente de pulverización. En el caso de una preparación de polvo, el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse tal como está, o si no, la preparación puede prepararse mezclando el compuesto con excipientes adecuados.

La dosis diaria del compuesto representado por la fórmula (1) para un adulto puede variar dependiendo de los síntomas, peso corporal, o edad del paciente, tipo del compuesto, vía de administración o similares, pero en el caso de la administración oral, la dosis es de manera adecuada aproximadamente de 0,01 a 1.000 mg, y de manera preferida aproximadamente de 0,1 a 300 mg. En el caso de la administración parenteral, puede administrarse una cantidad de un décimo a la mitad de la dosificación para la administración oral. Estas dosis pueden aumentarse o reducirse de manera apropiada según los síntomas, peso corporal, edad o similares del paciente.

15 EJEMPLOS

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle con relación a ejemplos de referencia y ejemplos, pero no se pretende que la presente invención se limite a los mismos.

20 [Ejemplo de referencia 1] 2-Formilcicloheptanona (compuesto de referencia 1)

En una atmósfera de argón, se suspendió hidruro de sodio (60%; 55,2 g, 1,38 mol) en éter (2 l), y se añadió etanol (2,5 ml) al mismo a temperatura ambiente. Entonces se añadió gota a gota una mezcla líquida de cicloheptanona (141 g, 1,26 mol) y formiato de etilo (152 ml, 1,84 mol) a la mezcla a lo largo de 2 horas, y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 20 horas. Se añadió etanol (25 ml) a la disolución de reacción, posteriormente se añadió agua (1,2 l), y se separó la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con una disolución acuosa al 10% (p/v) de hidróxido de sodio, y entonces se combinaron las fases acuosas y se lavaron con éter. Se añadió ácido clorhídrico al 15% (v/v) a la fase acuosa con enfriamiento con hielo para ajustar la fase acuosa a pH 3 a 4, y entonces se extrajo la mezcla dos veces con éter, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, y entonces se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y de ese modo se obtuvo el compuesto del título (174 g, 99%) como un aceite naranja pálido.

IR(puro) 2927, 2853, 1645, 1584, 1452, 1435, 1406, 1255, 1220 cm^{-1} ; RMN-¹H (300MHz, CDCl_3) δ : 14,67 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,7Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 6H).

35 [Ejemplo de referencia 2] 2-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (compuesto de referencia 2)

Se disolvieron el compuesto de referencia 1 (29,9 g, 214 mmol) y 3-aminocrotonato de metilo (25,1 g, 218 mmol) en ácido acético (30 ml), y se agitó la disolución a 100°C durante 20 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se neutralizó el residuo con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante destilación a presión reducida (135-136°C, 1 mmHg), para obtener de ese modo el compuesto del título (32,4 g, 69%) como un aceite amarillo pálido.

IR(puro) 2925, 2848, 1723, 1559, 1456, 1436, 1285, 1260, 1246, 1201, 1147, 1119, 1057, 783 cm^{-1} ; RMN-¹H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 4H)

[Ejemplo de referencia 3] 9-Hidroximetil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (material de referencia 3)

Se colocaron el compuesto de referencia 2 (30,0 g, 137 mmol) y paraformaldehído (24,6 g) en un tubo sellado fabricado de hierro, y se agitó la mezcla a 120°C durante 24 horas. Se extrajo la disolución de reacción con ácido clorhídrico al 10% (v/v), y se lavó con éter. Se añadió una disolución acuosa al 40% (p/v) de hidróxido de sodio a la fase acuosa con enfriamiento con hielo para ajustar la fase acuosa a pH 10, y se extrajo la mezcla dos veces con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:éter = de 2:1 a 0:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (13,4 g, 39%) como un polvo incoloro. Punto de fusión: de 55°C a 56°C; IR(KBr) 3475, 3425, 2920, 2854, 1728, 1427, 1277, 1130, 1053 cm^{-1} ; RMN-¹H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,93(s, 1H), 4,68 (a, 1H), 3,95 (d, J=2,5Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97-2,71 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 2H), 1,43-1,2,1 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 4] 9-Hidroximetil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina

(compuesto de referencia 4)

En una atmósfera de argón se añadió una disolución de metóxido de sodio/metanol al 28% (p/v) (146 ml, 759 mmol) a una disolución de clorhidrato de guanidina (72,5 g, 759 mmol) en metanol (300 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se filtró la mezcla a través de un filtro de vidrio (G4) para eliminar cualquier precipitado, y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. A una disolución del residuo en DMF (120 ml) se añadió una disolución del compuesto de referencia 3 (37,8 g, 152 mmol) en DMF (80 ml), y se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se azeotropó con tolueno, se añadió agua al residuo y se realizó la cristalización. Se recogió el polvo precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para obtener de ese modo un producto bruto. Posteriormente, se disolvió el producto en cloroformo-metanol (1: 1) calentando a reflujo, y entonces se añadió gota a gota una disolución en éter de diazometano a la disolución con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante la noche. Se eliminó por destilación diazometano calentando a reflujo, y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en metanol y se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (32,2 g, 77%) como un polvo incoloro. Punto de fusión: 239-241°C; IR(KBr) 3402, 3132, 2927, 1651, 1597, 1527, 1331, 1053, 633 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 7,78 (s, 1H), 4,53-4,57 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,94-1,61 (m, 4H), 1,31-1,14 (m, 2H)

[Ejemplo de referencia 5] 9-Bromometil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (compuesto de referencia 5)

En una atmósfera de argón, se añadieron trifenilfosfina (9,48 g, 36,2 mmol) y tetrabromuro de carbono (16,00 g, 48,2 mmol) a una disolución del compuesto de referencia 3 (6,01 g, 24,1 mmol) en diclorometano (120 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, entonces se añadió una disolución acuosa saturada al 50% de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con dietil éter:acetato de etilo (10:1). Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:dietil éter = de 20:1 a 10:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (6,74 g, 90%) como un sólido incoloro. Punto de fusión: 66-67°C; IR(KBr) 3420, 2988, 2922, 2853, 1721, 1595, 1557, 1455, 1436, 1397, 1372, 1280, 1245, 1199, 1185, 1129, 1080, 1051, 964, 941, 931, 877, 853, 785, 755, 669, 637, 598, 568 cm⁻¹; RMN-¹H(300MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (s, 1H), 4,19 (dd, J=10,1, 4,7Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (t, J=10,1Hz, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,23-1,72 (m, 4H), 1,46-1,33 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 6] Ácido 3-metoxicarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico (compuesto de referencia 6)

Se añadió una disolución de sulfito de sodio (3,00 g, 23,8 mmol) en agua (44,0 ml) al compuesto de referencia 5 (6,73 g, 21,6 mmol), y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 6 horas. Se añadió una disolución de sulfito de sodio (1,36 g, 10,8 mmol) en agua (10,0 ml) a la mezcla, y se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante otras 5 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se lavó con dietil éter. Se añadió ácido clorhídrico (1 mol/l) en pequeñas cantidades a la fase acuosa para ajustar la fase acuosa a pH 2 a 3. Se lavó la fase acuosa con cloroformo. Se evaporó el disolvente orgánico residual a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna HP-20 (Mitsubishi Chemical Corp.) (agua con respecto a metanol al 50%), para obtener de ese modo el compuesto del título (12,1 g, 56%) como un sólido incoloro. Punto de fusión: 262-263°C (descomposición); IR(KBr) 3423, 3033, 2942, 2856, 1710, 1647, 1600, 1438, 1395, 1287, 1231, 1191, 1153, 1125, 1031, 957, 779, 726, 666, 527 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8,51 (s, 1H), 5,45(s a, 1H), 3,90(s, 3H), 3,86-3,84(m, 1H), 3,26-3,19(m, 1H), 3,02-2,89 (m, 3H), 2,83(s, 3H), 1,95-1,72(m a, 5H), 1,46-1,34(m a, 1H).

[Ejemplo de referencia 7] 2-Metil-9-(4-nitrofenoxicarboniloximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (compuesto de referencia 7)

A una disolución de clorocarbonato de 4-nitrofenilo (1,21 g, 6,0 mmol) en diclorometano (7,5 ml) se añadió una disolución del compuesto de referencia 3 (1,25 g, 5,0 mmol) y piridina (0,8 ml, 10 mmol) en diclorometano (2,5 ml) en un baño de hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Se diluyó la disolución de reacción con cloroformo, y entonces se lavó la dilución con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 6:1 a 1:2) y entonces se recristalizó en acetato de etilo-hexano, para obtener de ese modo el compuesto del título (1,66 g, 80%) como un polvo incoloro. Punto de fusión: 116-117°C; IR(KBr) 2933, 2857, 1773, 1725, 1592, 1521, 1434, 1347, 1274, 1224, 1134, 1063, 966, 934, 862 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (d, J=9,2Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (d, J=9,2Hz, 2H), 5,09 (dd, J=10,8, 6,1Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,8, 7,9Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,95-2:77 (m, 2H), 2,74(s, 3H), 2,08-1,97(m, 3H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,45-1,25 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 8] 2-Metil-9-(2-hidroxietilaminocarboniloximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (compuesto de referencia 8)

En una atmósfera de argón, se añadió el compuesto de referencia 7 (1,00 g, 2,4 mmol) a una disolución de etanolamina (150 µl, 2,5 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol) en diclorometano (12 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la disolución de reacción en cloroformo, y se lavó la dilución con agua, una disolución acuosa al 1% (p/v) de hidróxido de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la dilución sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (840 mg, cuantitativo) como cristales incoloros. Punto de fusión: 111-112°C; IR(KBr) 3319, 2918, 2846, 1690, 1600, 1544, 1437, 1400, 1276, 1163, 1059, 998, 786, 670 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7,87 (s, 1H), 5,05 (a, 1H), 4,81 (dd, J=11,0, 6,8Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (a, 1H), 2,03-1,70 (m, 4H), 1,50-1,29 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 9] 2-Metil-9-(2-hidroxi-etilaminocarboniloximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina

(Compuesto de referencia 9)

En una atmósfera de argón, se añadió una disolución al 28% (p/v) de metóxido de sodio/metanol (4,2 ml, 21,8 mmol) a una disolución de clorhidrato de guanidina (2,08 g, 21,7 mmol) en metanol (21,7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el precipitado mediante filtración a través de un filtro de vidrio (G4), y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. A una disolución del residuo en DMF (10 ml), se añadió una disolución del compuesto de referencia 8 (730 mg, 2,2 mmol) en DMF (11,7 ml), y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, y durante otra 1 hora a 60°C. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió agua al residuo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y entonces se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminado (cloroformo:metanol = de 100:1 a 30:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (386 mg, 49%) como un material amorfo incoloro.

IR(KBr) 3358, 3228, 2927, 2846, 1701, 1637, 1598, 1523, 1442, 1414, 1359, 1262, 1153, 1069, 939, 893, 755 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (s, 1H), 6,92 (t, J=5,7Hz, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,09 (t, J=10,6Hz, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,74-2,55 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,21-1,04 (m, 2H); EM(ESI) m/z 364(M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 10] N-terc-Butoxicarbonil-9-hidroxi-etil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina

(Compuesto de referencia 10)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (19 ml, 160 mmol) a una disolución del compuesto de referencia 4 (22,1 g, 80 mmol) en DMF (240 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 2,5 horas. Se añadió adicionalmente dicarbonato de di-terc-butilo (4,75 ml, 40 mmol) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas. Tras dejar la mezcla enfriar, se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió agua al residuo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 3:1 a 2:1), se cristalizó en dietil éter y se recogió mediante filtración. De ese modo se obtuvo el compuesto del título (27,4 g, 91%) como un polvo incoloro. Punto de fusión: de 98°C a 100°C; IR(KBr) 3361, 3221, 3110, 2971, 2929, 2880, 2852, 1725, 1637, 1591, 1542, 1458, 1395, 1369, 1304, 1244, 1151, 1029, 1018, 855, 838, 777, 752, 592 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 9,19 (a, 2H), 8,63 (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,90 (a, 1H), 3,99 (d, J=5,5Hz, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,21 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 11] N-terc-Butoxicarbonil-2-metil-9-(4-nitrofenoxicarboniloximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 11)

Se obtuvo el compuesto del título (16,0 g, 43%), como un polvo incoloro, a partir del compuesto de referencia 10 (26,0 g, 69 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de referencia 7. Punto de fusión: 135-137°C; IR(KBr) 3438, 3320, 3122, 3086, 2979, 2921, 2850, 1764, 1722, 1635, 1585, 1523, 1491, 1439, 1388, 1348, 1322, 1214, 1148, 1014, 935, 883, 863, 765, 573 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,64 (a, 1H), 8,27 (d, J=9,2Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,39 (d, J=9,2Hz, 2H), 5,08 (dd, J=10,8, 6,0Hz, 1H), 4,58 (dd, J=10,8, 8,0Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,90 - 2,69 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,09-1,75 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,35 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 12] N-terc-Butoxicarbonil-9-[2-(2-hidroxi-etoxi)etilaminocarboniloximetil]-2-metil-6,7,8,9-

tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 12)

En una atmósfera de argón, se añadió el compuesto de referencia 11 (541 mg, 1,0 mmol) a una disolución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (0,10 ml, 1,0 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) en DMF (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas. Se evaporó el disolvente, y se disolvió el residuo en cloroformo, y se lavó con una disolución acuosa al 1% de hidróxido de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó la disolución sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (472 mg, 93%) como un material amorfo incoloro. IR(KBr) 3381, 2968, 2929, 2856, 1730, 1893, 1637, 1543, 1460, 1367, 1311, 1246, 1151, 1069, 1023, 893, 847, 781, 753 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 8,64 (a, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,11 (t a, J=5,1Hz, 1H), 4,79 (dd, J=10,7, 6,5Hz, 1H), 4,34 (dd, J=10,7, 2,5Hz, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,55 (m a, 4H), 3,39-3,23 (m, 3H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,01-1,32 (m, 6H), 1,49 (s, 9H);

EM(ESI) m/z 508 (M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 13] 9-[2-(2-Hidroxietoxi)etilaminocarboniloximetil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 13)

A temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico (10 ml) 1 mol/l a una disolución del compuesto de referencia 12 (512 mg, 1,0 mmol) en metanol (10 ml), y se agitó la mezcla durante 20 horas. Se añadió en pequeñas cantidades una disolución acuosa al 10% (p/v) de hidróxido de sodio para neutralizar la mezcla, y se evaporó metanol a presión reducida. Se lavó la fase acuosa con cloroformo y cloroformo:metanol = 30:1, y entonces se evaporó el disolvente orgánico residual a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna HP-20 (agua con respecto a metanol), para obtener de ese modo el compuesto del título (274 mg, 67%) como un material amorfo incoloro. IR(KBr) 3358, 2926, 2856, 1700, 1637, 1598, 1526, 1439, 1414, 1351, 1272, 1123, 1066, 939, 893, 799, 771, 620 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,60 (s, 1H), 4,67 (dd, J=10,6, 5,5Hz, 1H), 4,32 (dd, J=10,6, 9,1Hz, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,52-3,48 (m a, 4H), 3,34-3,27 (m, 3H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,03-1,75 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 2H); EM(ESI) m/z 408(M+H)⁺.

[Ejemplo de referencia 14] 9-(17-terc-Butildifenilsililoxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilaminocarboniloximetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (compuesto de referencia 14)

se obtuvo el compuesto del título (2,38 g, cuantitativo), como un aceite amarillo pálido, a partir de 17-amino-1-terc-butildifenilsililoxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecano (1,91 g, 3,0 mmol) y el compuesto de referencia 7 (1,05 g, 3,1 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de referencia 8.

IR(puro) 3355, 3070, 2929, 2856, 1714, 1597, 1556, 1538, 1469, 1432, 1350, 1283, 1247, 1112, 942, 823, 787, 743, 705, 614, 505 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 6H), 5,26 (a, 1H), 4,79 (dd, J=11,0, 5,7Hz, 1H), 4,35 (dd, J=11,0, 8,4Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (t, J=5,4Hz, 2H), 3,66-3,52 (m, 20H), 3,41-3,25 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,03-1,65 (m, 4H), 1,41-1,25 (m, 2H), 1,04 (s, 9H)

[Ejemplo de referencia 15] 9-(17-terc-Butildifenilsililoxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilaminocarboniloximetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 15)

Se obtuvo el compuesto del título (288 mg, 69%), como un aceite amarillo, a partir del compuesto de referencia 14 (404 mg, 0,51 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de referencia 9.

IR(puro) 3410, 3070, 2928, 2856, 1714, 1693, 1609, 1538, 1469, 1339, 1255, 1144, 1105, 1033, 949, 893, 823, 751, 706, 614 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 7,77 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,06 (t, J=5,5Hz, 1H), 4,57 (dd, J=11,0, 5,0Hz, 1H), 4,17 (dd, J=11,0, 8,8Hz, 1H), 3,73 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,54-3,08 (m, 23H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,94-1,60 (m, 4H), 1,29-1,10 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

[Ejemplo de referencia 16] 9-(17-Hidroxil-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilaminocarboniloximetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 16)

En una atmósfera de argón, se añadió una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio/THF 1 mol/l (345 µl, 0,35 mmol) a una disolución del compuesto de referencia 15 (286 mg, 0,35 mmol) en THF (3,5 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 14 horas mientras que se deja que la temperatura se eleve libremente hasta temperatura ambiente. Tras añadir una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo la mezcla resultante con

acetato de etilo, y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminado (cloroformo:metanol = de 120:1 a 100:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (199 mg, 98%) como un aceite incoloro.

IR(puro) 3366, 2925, 2865, 1698, 1637, 1601, 1544, 1516, 1456, 1405, 1339, 1259, 1102, 942, 755 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, CD_3OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,68 (dd, $J=10,6, 5,3\text{Hz}$, 1H), 4,33 (dd, $J=10,6, 8,8\text{Hz}$, 1H), 3,68-3,50 (m, 22H), 3,28-3,20 (m, 3H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,02-1,35 (m, 6H);

EM (ESI) m/z 584 (M+H) $^+$, 582 (M-H) $^-$.

[Ejemplo de referencia 17] 2-Desoxi-1,4:3,6-dianhidro-2-(3-metiloxicarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-D-glucitol (compuesto de referencia 17)

se obtuvo el compuesto del título (763 mg, 92%), como un material amorfo incoloro, a partir de 2-amino-2-desoxi-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (435 mg, 3,0 mmol) y el compuesto de referencia 7 (819 mg, 2,0 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de referencia 8.

IR(KBr) 3442, 3326, 2929, 2855, 1719, 1597, 1542, 1437, 1281, 1250, 1134, 1079, 1043, 786, 753 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,87 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 2H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 4H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (dd, $J=9,5, 5,5\text{Hz}$, 1H), 3,29 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,59 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 2,04-1,70 (m, 4H), 1,44-1,26 (m, 2H).

[Ejemplo de referencia 18] 9-(2-Desoxi-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-ilaminocarboniloximetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 18)

Se obtuvo el compuesto del título (662 mg, 84%), como un material amorfo incoloro, a partir del compuesto de referencia 17 (744 mg, 1,77 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de referencia 9. IR(KBr) 3368, 2927, 1700, 1637, 1597, 1523, 1438, 1411, 1341, 1264, 1164, 1086, 1040, 881, 751 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,77 (s, 1H), 7,42 (d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 4,76 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 1H), 4,61 (dd, $J=10,8, 5,5\text{Hz}$, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,18 (dd, $J=10,3, 9,5\text{Hz}$, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,69 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 3,36-3,30 (m, H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,95-1,62 (m, 4H), 1,30-1,14 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 448(M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 19] Fosfato de dibencil(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo) (compuesto de referencia 19)

A una suspensión del compuesto de referencia 4 (553 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron N,N'-diisopropilfosforamidato de dibencilo (1,0 ml, 3,0 mmol) y 1H-tetrazol (322 mg, 4,6 mmol) en un baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadió a la misma ácido m-cloroperbenzoico (70%; 740 mg, 3,0 mmol) a -78°C , y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadieron diclorometano y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la disolución de reacción para separarla. Entonces, se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice aminado (cloroformo:metanol = de 1:0 a 10:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (531 mg, 49%) como un material amorfo incoloro.

IR(KBr) 3393, 3219, 3065, 3033, 2925, 2852, 1637, 1597, 1523, 1457, 1438, 1418, 1339, 1250, 1013, 879, 802, 737, 697, 600, 497 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,42 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 10H), 5,10-4,77 (m, 5H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,81-1,57 (m, 6H);

EM (ESI) m/z 537 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de referencia 20] Sal de disodio de fosfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo (compuesto de referencia 20)

Se añadió paladio-carbono al 5% (p/p) (230 mg) a una disolución del compuesto de referencia 19 (460 mg, 0,86 mmol) en metanol (10 ml), y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1 mol/l) (5 ml) a la disolución de reacción, y entonces se filtró la mezcla a través

de Celite. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al filtrado para neutralizar el filtrado (pH 7). Se filtró el precipitado y se secó a presión reducida para obtener un producto de monoéster de ácido fosfórico. Posteriormente, se añadió una disolución de metóxido de sodio/metanol al 28% (p/v) (0,14 ml) a una suspensión en metanol del producto de monoéster de ácido fosfórico, y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se recogió el residuo mediante filtración, para obtener de ese modo el compuesto del título (157 mg, 48%) como un polvo de color ocre. Punto de fusión: 254-256°C;

IR(KBr) 3358, 2930, 2856, 2230, 1646, 1597, 1527, 1439, 1355, 1086, 980, 904, 801, 539, 480, 449 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, D_2O) δ : 7,45 (s, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,85-2,63 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,77-1,41 (m, 6H);

EM (ESI) m/z 357(M+3H-2Na) $^+$.

[Ejemplo de referencia 21] 2-Hidroximetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta-[b]piridin-3-carbonilguanidina (compuesto de referencia 21)

se obtuvo el compuesto del título (674 mg, 9%), como un material amorfo incoloro, a partir de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]pirido[3,2-c]furan-3-ona (6,09 g, 30,0 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de referencia 9.

IR(KBr) 3349, 3189, 2921, 1672, 1628, 1570, 1536, 1445, 1408, 1375, 1259, 1193, 1157, 1014, 992, 958, 892, 820 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8,03 (s, 1H), 6,92 (a, 4H), 5,57 (t, J=4,2Hz, 1H), 4,65 (d, J=4,2Hz, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 4H).

[Ejemplo de referencia 22] Hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-ilmetilo (compuesto de referencia 22)

Se obtuvo el compuesto del título (396 mg, 58%), como un material amorfo incoloro, a partir del compuesto de referencia 21 (524 mg, 2,00 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 1.

IR(KBr) 3474, 3353, 3207, 2933, 1665, 1625, 1541, 1449, 1426, 1380, 1270, 1223, 1068, 1016, 819, 739 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8,20 (s a, 1H), 7,76 (a, 2H), 7,50 (a, 2H), 5,28(s a, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 4H).

[Ejemplo de referencia 23] Hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (compuesto de referencia 23)

Se obtuvo el compuesto del título (351 mg, 51%), como un material amorfo incoloro, a partir de 5-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina (525 mg, 2,00 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 1.

IR(KBr) 3369, 3181, 2932, 1708, 1597, 1457, 1247, 1210, 1154, 1055, 986, 904, 857, 819 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ : 11,38 (a, 1H), 8,19 (a, 4H), 7,83 (s, 1H), 5,20 (d, J=9,2Hz, 1H), 3,03-2,81 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 3H), 1,35-1,24 (m, 1H);

EM (ESI) m/z 341 (M-H) $^-$.

[Ejemplo 1]

Hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo (compuesto inventivo 1)

Se añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina (11,0 g, 72 mmol) a una suspensión del compuesto de referencia 4 (6,35 g, 23 mmol) en piridina (115 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se azeotropó el residuo con tolueno. Se añadió agua al residuo, se agitó la mezcla durante 30 minutos, y entonces se recogió un polvo precipitado mediante filtración. Posteriormente, se añadió agua al mismo, se calentó la mezcla hasta reflujo durante 1 hora, y entonces se recogió un polvo insoluble mediante filtración, para obtener de ese modo el compuesto del título (7,0 g, 85%) como un polvo incoloro.

Punto de fusión: 231-233°C;

IR(KBr) 3395, 3315, 3153, 2931, 2856, 1698, 1637, 1576, 1542, 1448, 1240, 1201, 1138, 1063, 976, 780, 748 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ : 11,30 (a, 1H), 8,12 (a, 4H), 7,68 (s, 1H), 4,25 (dd, J=10,5, 4,2Hz, 1H), 3,90 (dd,

J=10,5, 9,9Hz, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,03-1,58 (m, 4H), 1,28-1,01 (m, 2H)

[Ejemplo 2]

5 Sal de sodio de sulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo (compuesto inventivo 2)

10 A una suspensión del compuesto inventivo 1 (8,91 g, 25 mmol) en agua (50 ml), se añadió una disolución de metóxido de sodio/metanol al 28% (p/v) (4,83 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna HP-20 (agua con respecto a metanol al 50%), se cristalizó en etanol y se recogió mediante filtración, para obtener de ese modo el compuesto del título (5,3 g, 50%) como un polvo incoloro. Punto de fusión: 222-223°C;

15 IR(KBr) 3423, 2924, 2854, 1654, 1601, 1522, 1458, 1420, 1363, 1248, 1060, 979, 805 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, D₂O) δ: 7,45 (s, 1H), 4,40 (dd, J=9,8, 7,6Hz, 1H), 4,24 (dd, J=9,8, 8,2Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,75-1,48 (m, 6H).

20 [Ejemplo 3]

Ácido 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico (compuesto inventivo 3)

25 En una atmósfera de argón, se añadió una disolución de metóxido de sodio/metanol al 28% (p/v) (23,3 ml, 121 mmol) a una disolución de clorhidrato de guanidina (11,5 g, 121 mmol) en metanol (120 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó un precipitado mediante filtración a través de un filtro de vidrio (G4), y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DMF (50 ml), se añadió al mismo una disolución del compuesto de referencia 6 (3,78 g, 12.1 mmol) en DMF (120 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, entonces se añadió agua (50 ml) al residuo, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 mol/l para ajustar la mezcla hasta pH 2. Se purificó la disolución resultante mediante cromatografía en columna HP-20 (agua con respecto a metanol al 50%), para obtener de ese modo el compuesto del título (2,12 g, 52%) como un polvo incoloro.

35 Punto de fusión: 245-247°C

IR(KBr) 3363, 3162, 2935, 2857, 1715, 1655, 1599, 1560, 1543, 1447, 1364, 1278, 1246, 1212, 1160, 1138, 1078, 1039, 960, 910, 877, 823, 790, 773, 755, 681, 585, 551, 524 cm⁻¹;

40 RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 11,37 (s a, 1H), 8,22 (a, 4H), 7,75 (s a, 1H), 3,49 (a, 1H), 3,21 (a, 1H), 2,92-2,67 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,97-1,67 (m a, 3H), 1,41-1,25 (m a, 1H);

EM (ESI) m/z 339(M-H)⁻.

45 [Ejemplo 4]

Sal de sodio del ácido 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico (compuesto inventivo 4)

50 Se obtuvo el compuesto del título (1,67 g, 83%), como un polvo incoloro, a partir del compuesto inventivo 3 (1,90 g, 5.58 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 2.

Punto de fusión: 215-219°C;

55 IR(KBr) 3400, 3219, 2926, 2856, 1637, 1599, 1523, 1439, 1414, 1356, 1191, 1045, 921, 875, 799, 596 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 7,9-6,5 (a, 4H), 7,76 (s, 1H), 3,46-3,24 (m, 3H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,27 (m a, 2H), 1,94-1,62 (m a, 3H), 1,32-1,03 (m a, 2H);

60 EM (ESI) m/z 339(M-Na)⁻.

[Ejemplo 5]

65 Hydrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo (compuesto inventivo 5)

En una atmósfera de argón, se añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina (355 mg, 2,23 mmol) a una disolución del compuesto de referencia 9 (267 mg, 0,74 mmol) en piridina (3,7 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el disolvente, entonces agua se añadió, se agitó la mezcla overnight, y se recogió cristales precipitados mediante filtración, para obtener de ese modo el compuesto del título (261 mg, 79%) como un polvo incoloro.

Punto de fusión: 229-231°C;

IR(KBr) 3360, 3155, 2936, 2856, 1709, 1581, 1533, 1458, 1271, 1147, 1065, 1024, 894, 780, 623, 577 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ : 11,30 (a, 1H), 8,30-8,00 (a, 4H), 7,67 (s, 1H), 6,99 (t, J=5,0Hz, 1H), 4,56 (dd, J=10,3, 5,2Hz, 1H), 4,11 (dd, J=10, 3, 8,5Hz, 1H), 3,64 (t, J=6,4Hz, 2H), 3,35-3,05 (m, 3H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,92-1,62 (m, 4H), 1,29-1,11 (m, 2H).

[Ejemplo 6]

Sal de sodio de sulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo (compuesto inventivo 6)

Se añadió el compuesto inventivo 5 (133 mg, 0,30 mmol) a agua destilada (3 ml) para obtener una suspensión, se añadió a la misma una disolución de metóxido de sodio/metanol al 28% (p/v) (585 μl , 0,30 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Tras eliminar por destilación el disolvente, se secó el residuo a presión reducida, para obtener de ese modo el compuesto del título (130 mg, 93%) como un polvo incoloro.

Punto de fusión: 166-169°C;

IR(KBr) 3421, 2930, 2846, 1701, 1656, 1600, 1523, 1458, 1413, 1339, 1258, 1163, 1069, 1023, 903, 781, 697, 633, 577 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ : 7,77 (s, 1H), 7,07 (t, J=5,5Hz, 1H), 4,57 (dd, J=10,7, 4,8Hz, 1H), 4, 17 (dd, J=10,7, 9,3Hz, 1H), 3,70 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,22-3, 09 (m, 3H), 2,83-2,63 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,96-1,62 (m, 4H), 1,29-1,11 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 442(M-Na) $^-$.

[Ejemplo 7]

Hydrogenosulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxil]etilo (compuesto inventivo 7)

Se obtuvo el compuesto del título (160 mg, 86%), como un polvo incoloro, a partir del compuesto de referencia 13 (155 mg, 0,38 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 5.

Punto de fusión: 142-144°C;

IR(KBr) 3366, 3172, 2928, 2856, 1708, 1600, 1543, 1458, 1248, 1136, 1069, 1023, 925, 778, 641, 585 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ : 11,36 (s a, 1H), 8,22 (s a, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,06 (a, 1H), 4,64-4,58 (m a, 1H), 4,20-4,14 (m a, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,52-3,25 (m, 5H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,93-2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,99-1,64 (m, 4H), 1,36-1,14 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 486 (M-H) $^-$, 488 (M+H) $^+$.

[Ejemplo 8]

Sal de sodio de sulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxil]etilo (compuesto inventivo 8)

Se obtuvo el compuesto del título (584 mg, 100%), como un polvo incoloro, a partir del compuesto inventivo 7 (560 mg, 1,15 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 6.

Punto de fusión: 168-172°C;

IR(KBr) 3411, 2925, 2846, 1702, 1600, 1523, 1442, 1349, 1254, 1163, 1125, 1069, 1025, 930, 893, 799, 771, 716, 669, 633, 585 cm^{-1} ; RMN- ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ : 8,0-6,8 (a, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,12 (t a, J=5,5Hz, 1H), 4,57 (dd, J=11,0, 5,7Hz, 1H), 4,17 (dd, J=11,0, 9,5Hz, 1H), 3,78 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,50 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,38 (t, J=6,8Hz, 2H),

3,25-3,17 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,84-2,63 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,96-1,62 (m, 4H), 1,29-1,15 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 486(M-Na)⁻, 510(M+H)⁺.

5 [Ejemplo 9]

Hydrogenosulfato de 17-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilo (compuesto inventivo 9)

10 En una atmósfera de argón, se obtuvo el compuesto del título (100 mg, 59%), como un material amorfo incoloro, a partir del compuesto de referencia 16 (149 mg, 0,26 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 5.

IR(KBr) 3367, 2924, 2865, 1702, 1600, 1544, 1458, 1249, 1144, 1103, 1013, 939, 771, 679 cm⁻¹;

15 RMN-¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,73 (s, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,27 (dd, J=10,6, 7,8Hz, 1H), 4,07 (t, J=4,8Hz, 2H), 3,70-3,23 (m, 23H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,04-1,76 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 664(M+H)⁺, 662(M-H)⁻.

20 [Ejemplo 10]

Sal de sodio de sulfato de 17-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilo (compuesto inventivo 10)

25 Se obtuvo el compuesto del título (68,2 mg, 69%), como un material amorfo incoloro, a partir del compuesto inventivo 9 (95,7 mg, 0,14 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 6.

IR(KBr) 3418, 2923, 2865, 1704, 1637, 1599, 1524, 1455, 1349, 1254, 1099, 1023, 945, 776 cm⁻¹;

30 RMN-¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,62 (s, 1H), 4,70 (dd, J=11,0, 6,1Hz, 1H), 4,31 (dd, J=11,0, 9,8Hz, 1H), 4,13 - 4,11 (m, 2H), 3,72-3,51 (m, 20H), 3,40-3,25 (m, 3H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,02-1,75 (m, 4H), 1,52-1,36 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 686(M+H)⁺, 664(M-Na+2H)⁺, 662(M-Na)⁻.

35 [Ejemplo 11]

Hydrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-[N-(2-sulfoxietyl)]etilo (compuesto inventivo 11)

40 Se añadieron sal de monopotasio de bis-(2-sulfoxietyl)amina (271 mg, 0,50 mmol) y compuesto de referencia 11 (170 mg, 0,56 mmol) a DMF (5 ml), se añadió a los mismos trietilamina (279 µl, 2,0 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 17 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, y entonces se lavó la mezcla con acetato de etilo. Se neutralizó la fase acuosa con ácido clorhídrico 6 mol/l, y entonces se combinó la fase acuosa con la fase orgánica.

45 Se evaporó el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = de 10:1 a 6:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (117 mg, 41%) como un material amorfo incoloro. IR(puro) 3420, 3181, 2930, 2856, 1721, 1684, 1646, 1581, 1487, 1455, 1432, 1245, 1153, 1064, 1016, 995, 904, 769 cm⁻¹; RMN-¹H (300MHz, CD₃OD) δ: 7,59 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,29 (dd, J=10,6, 4,8Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,64-3,42 (m, 7H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,01-1,80 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 2H);

50 EM (ESI) m/z 568(M+H)⁺, 566(M-H)⁻, 282,5(M-2H)²⁻.

[Ejemplo 12]

55 Hydrogenosulfato de 2-desoxi-1,4:3,6-dianhidro-2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-D-glucitol-5-ilo (compuesto inventivo 12)

60 Se añadió un complejo de trióxido de azufre-piridina (213 mg, 1,34 mmol) a una disolución del compuesto de referencia 18 (200 mg, 0,45 mmol) en DMF (4,5 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice C18 (agua con respecto a metanol al 50%), para obtener de ese modo el compuesto del título (195 mg, 83%) como un polvo incoloro.

Punto de fusión: 204-205°C;

65 IR(KBr) 3368, 2929, 2856, 1712, 1595, 1543, 1458, 1250, 1150, 1038, 1011, 893, 780, 618, 580 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ: 11,34 (a, 1H), 8,12 (a, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, J=5,1Hz, 1H), 4,63 (dd, J=10,8, 6,1Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,18 (dd, J=10,3, 8, 6Hz, 1H), 3,82-3,63 (m, 5H), 3,45 (dd, J=8,4, 7,7Hz, 1H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,97-1,68 (m, 4H), 1,34-1,14 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 528(M+H)+.

[Ejemplo 13]

10 Sal de sodio de sulfato de 2-desoxi-1,4:3,6-dianhidro-2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-D-glucitol-5-ilo (compuesto inventivo 13)

Se obtuvo el compuesto del título (598 mg, 82%), como un material amorfo incoloro, a partir del compuesto inventivo 12 (704 mg, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo 6. IR(KBr) 3422, 2927, 2855, 1703, 1637, 1602, 1523, 1439, 1417, 1350, 1257, 1094, 1040, 1011, 891, 801, 620, 585 cm⁻¹;

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ: 7,76 (s, 1H), 4,60 (dd, J=10,6, 3,7Hz, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,17 (t, J=9,8Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 3H), 3,66 (d, J=9,2Hz, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,94-1,61 (m, 4H), 1,29-1,12 (m, 2H);

EM (ESI) m/z 526(M-Na)⁻.

El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención tiene una estructura en la que el grupo hidroxilo en el grupo metilo en la posición 9 del derivado de 9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina se convierte en un sustituyente específico. Un compuesto representativo de la invención se evaluó para determinar el efecto inhibitor del NHE, efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y similares, en comparación con el correspondiente derivado de 9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina según los siguientes ejemplos de prueba. Con el fin de comparar con la presente invención, se evaluaron también como tales los compuestos obtenidos introduciendo un grupo de ácido fosfórico en lugar del grupo representado por R¹ en la fórmula (1) de la presente invención, los compuestos resultantes del cambio de la posición de sustitución de R¹, y similares.

Los siguientes compuestos se evaluaron como compuestos de prueba.

[Compuestos de prueba]

35 Sal de sodio de sulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo (compuesto inventivo 2).

40 Sal de sodio del ácido 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico (compuesto inventivo 4).

Sal de sodio de sulfato de 2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo (compuesto inventivo 6).

45 Hidrogenosulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxi]etilo (compuesto inventivo 7).

Sal de sodio de sulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxi]etilo (compuesto inventivo 8).

50 Sal de sodio de sulfato de 17-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilo (compuesto inventivo 10).

55 Hidrogenosulfato de 2-desoxi-1,4:3,6-dianhidro-2-(3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-D-glucitol-5-ilo (compuesto inventivo 12).

Sal de sodio de fosfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo (compuesto de referencia 20).

60 Hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-ilmetilo (compuesto de referencia 22).

Hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-5-ilo (compuesto de referencia 23).

65 Sal de ácido metanosulfónico de 9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina

(sal de ácido metanosulfónico del compuesto de referencia 4 (ejemplo 40, del documento WO98/39300): compuesto control)

[Ejemplo de prueba 1] Prueba de efecto inhibidor de NHE

La actividad inhibidora de NHE se midió según el método de Scholz *et al.* [British Journal of Pharmacology, vol. 109, pág. 562-568 (1993)], tomando como índice el hinchamiento de plaquetas de rata inducido por propionato de sodio.

Con eterización se recogió sangre (8 ml) de la aorta abdominal de una rata Wistar, y se añadió 1 ml de una disolución de citrato-dextrosa como anticoagulante. La muestra de sangre se centrifugó inmediatamente a 90xg durante 10 minutos, y entonces se tomó el sobrenadante recogido como plasma rico en plaquetas. Posteriormente, a 250 µl de una disolución de tampón de propionato de sodio 140 mM que contiene el compuesto de prueba disuelto en dimetilsulfóxido (pH 6,7, concentración de dimetilsulfóxido final del 1%) se añadió el plasma rico en plaquetas preparado anteriormente (número de plaquetas; 10¹⁰/50 µl) y se midió la disminución de la absorbancia asociada con el hinchamiento de plaquetas con respecto al tiempo con un Hematracer (NKK Corp.).

La tasa de reducción de la absorbancia a los 20 segundos después de la adición del plasma rico en plaquetas se tomó como la actividad de NHE, y la actividad inhibidora de los respectivos compuestos se expresó como actividad relativa, mientras que la acción obtenida tras la adición de 300 µM de Amiloride se tomó como el 100% de inhibición.

Además, los resultados de prueba se obtuvieron calculando la concentración a la que la actividad inhibidora del compuesto de prueba pasa a ser del 50% (valor de CI₅₀), mediante el método Probit. Los valores de CI₅₀ para la actividad inhibidora de NHE de estos compuestos de prueba se presentan en la tabla 1.

[Tabla 1]

Compuesto de prueba	Valor CI ₅₀
Compuesto inventivo 2	1,43 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto inventivo 4	2,11 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto inventivo 6	1,42 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto inventivo 7	3,13 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto inventivo 10	2,91 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto inventivo 12	2,27 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto de referencia 20	6,62 × 10 ⁻⁷ M
Compuesto de referencia 22	> 1,00 × 10 ⁻⁴ M
Compuesto de referencia 23	3,71 × 10 ⁻⁵ M
Compuesto control	3,34 × 10 ⁻⁸ M

[Ejemplo de prueba 2] Prueba de acción inhibidora de arritmia inducida por reperfusión

Posteriormente, en la evaluación de la acción inhibidora de NHE in vivo, el efecto del compuesto de prueba sobre la arritmia inducida por reperfusión tras isquemia miocárdica se evaluó según el método de Aihara *et al.* [European Journal of Pharmacology, vol. 404, pág. 221-229 (2000)]. Con anestesia usando pentobarbital sódico (60 mg/kg, administración intraperitoneal), se insertaron cánulas en la tráquea, vena femoral y arteria carótida de ratas SD macho (de semanas de edad) para la ventilación artificial, la administración de fármaco y medición de tensión arterial, respectivamente. La tensión arterial se midió usando un amplificador de presión en esfuerzo por medio de un transductor de presión, mientras que la velocidad del corazón se midió a partir del pulso de tensión arterial usando un cardiotacómetro. Además, un electrocardiograma (derivación II) se midió a partir de los electrodos unidos a cada una de las cuatro extremidades. A continuación, con ventilación artificial, se realizó una toracotomía izquierda y se colocó de manera holgada un lazo (nailon 5-0) alrededor de un vaso sanguíneo que estaba aproximadamente 3 mm separado del origen de la arteria coronaria izquierda. Después de esto se confirmó que no se produjo arritmia durante 10 minutos, y entonces se fijó el lazo para inducir la isquemia miocárdica local. Además, tras 4 minutos de isquemia miocárdica, el compuesto se administró por vía intravenosa durante 1 minuto, y tras 5 minutos de isquemia miocárdica se soltó el lazo, entonces se produjo la arritmia después de que se registrara y se analizara la reperfusión con un analizador de arritmia (Softron Co., Ltd.), de ese modo se evaluó la acción antiarrítmica de l compuesto. Los compuestos de prueba se disolvieron respectivamente en solución salina fisiológica a una concentración de 3,62 mmol/l, y se administraron a de 4 a 5 animales en cada grupo respectivamente a 1 ml/kg del compuesto. Al grupo control se le administró solución salina fisiológica.

Con respecto a la fibrilación ventricular (Vf) que se producía en el plazo de 10 minutos tras la reperfusión (en los casos de muerte parcial, hasta el momento en el que se confirmó el paro cardiaco) se realizó el análisis de arritmia según los criterios de la convención de Lambeth [Cardiovascular research, vol. 22, pág. 447-455, 1988], y la evaluación se realizó en cuanto a la frecuencia de la aparición de Vf, tiempo de duración acumulativo de Vf, y la mortalidad.

La frecuencia de aparición de Vf, duración acumulativa de Vf, y la mortalidad para los respectivos compuestos de prueba se presentan en la tabla 2.

[Tabla 2]

		Frecuencia de aparición de Vf (%)	Duración acumulativa de Vf (segundos)	Mortalidad (%)
Grupo administrado con compuesto de la presente invención	Compuesto inventivo 2	40	13,7	20
	Compuesto inventivo 4	60	25,3	0
	Compuesto inventivo 6*	20	23,3	0
	Compuesto inventivo 7	40	15,4	0
	Compuesto inventivo 10	67	11,1	0
	Compuesto inventivo 12	0	0,0	0
	Compuesto control	50	30,2	25
Grupo administrado con material de referencia	Compuesto de referencia 20	80	46,8	40
Grupo no administrado con fármaco (administrado con solución salina fisiológica)		75	96,3	75

* La concentración era 1,09 mmol/l, y la administración de 1 ml/kg se realizó en 5 animales.

5 El compuesto de la presente invención mostró una acción inhibitoria de NHE alta tanto *in vitro* como *in vivo*. Aunque la actividad *in vitro* era ligeramente inferior en comparación con el compuesto control, la actividad inhibitoria de NHE era todavía fuerte. Mientras tanto, a diferencia de la presente invención, el compuesto de referencia 22 y 23, en los que se introdujeron grupos sulfoxilo en la posición 5 y la posición 2 del anillo de ciclohepta[b]piridina respectivamente, mostraron una reducción significativa de la actividad. Además, para la arritmia inducida por reperusión, el compuesto de la presente invención acertó mucho la duración acumulativa de Vf y redujo la mortalidad, por tanto los efectos del compuesto inventivo eran comparables a o superiores a los del compuesto control.

15 [Ejemplo de prueba 3] Prueba de estabilidad metabólica en rata

20 El compuesto representado por la fórmula (1) de la presente invención tiene una estructura en la que el grupo hidroxilo en la posición 9 de un derivado de 9-hidroximetil-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina se convierte en un sustituyente específico. Sin embargo, si el compuesto se metaboliza *in vivo* para retirar el sustituyente específico del compuesto, se genera el derivado original de 9-hidroximetil-ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina, que tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central. Por tanto, los compuestos inventivos tal como se sintetizan en los ejemplos se administraron *in vivo* para estudiar si se generaba el compuesto control, que era el correspondientes producto de 9-hidroximetilo.

25 A las ratas SD macho (7 semanas de edad) se les administró 1 mg/kg (una cantidad calculada excluyendo sales) del compuesto control, una cantidad equivalente del compuesto inventivo 2, 4, 6, 7 ó 12, o del compuesto de referencia 20, a través de la vena de la cola. Tras la administración, aproximadamente 0,2 ml de muestras de sangre se recogieron después de 5, 15, 30, 60 y 120 minutos, y se centrifugaron las muestras de sangre a 4°C a una velocidad de rotación de 15000 durante 15 minutos, para separar de ese modo el plasma sobrenadante. La concentración del compuesto control en el plasma se midió mediante CL/EM/EM. Los resultados de mediciones se mostraron como
30 +++ cuando la concentración de plasma detectado del compuesto control es 200 ng/ml o mayor; ++ para más de 100 ng/ml y menos de 200 ng/ml; + para más de 20 ng/ml y menos de 100 ng/ml; y – para menos de 20 ng/ml o ninguna detección. Los resultados se presentan en la tabla 3.

35

[Tabla 3]

	Después de 5 min.	Después de 15 min.	Después de 30 min.	Después de 60 min.	Después de 120 min.
Compuesto inventivo 2	-	-	-	-	-
Compuesto inventivo 4	-	-	-	-	-
Compuesto inventivo 6	-	-	-	-	-
Compuesto inventivo 7	-	-	-	-	-
Compuesto inventivo 12	-	-	-	-	-
Compuesto de referencia 20	+++	++	+	+	-
Compuesto control	+++	++	+	+	-

Para los compuestos inventivos 2, 4, 6, 7 y 12, no se detectó el compuesto control en ningún momento, y se encontró que los compuestos inventivos no se descomponen para dar el compuesto control *in vivo*, se sugirió que indica una posibilidad de efectos tóxicos reducidos de los compuestos de la presente invención sobre el sistema nervioso central. Mientras tanto, el compuesto de referencia 20, que era un derivado de ácido fosfórico, se degradó rápidamente para dar el compuesto control tras la administración, y por tanto, se concibió que el compuesto de referencia 20 mostraba los mismos efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central que los del compuesto control.

10 [Ejemplo de prueba 4] Prueba de toxicidad con administración intraperitoneal repetida 2 días en ratón

Para tres ratones macho en cada grupo, se administraron 300 mg/kg del compuesto control (una cantidad calculada excluyendo las sales), o una cantidad equivalente del compuesto inventivo 2, 4, 6, 7 ó 12 por vía intraperitoneal una vez al día durante 2 días y se realizó una prueba histopatológica. El compuesto control, y los compuestos inventivos 2, 4 y 6 se suspendieron en una disolución de goma tragacanto al 0,5%, y el compuesto inventivo 7 se suspendió en una disolución de goma tragacanto al 0.5% que contiene DMSO al 10%, mientras que el compuesto inventivo 12 se suspendió en aceite de oliva. Para la prueba histopatológica, con el fin de realizar una examinación más minuciosa de la toxicidad nerviosa central, se examinó el cerebro después de que el cuerpo completo se sometiera a fijación por perfusión con formaldehído al 4% en tampón fosfato neutro como disolución de fijación usando una bomba de transporte de líquidos con anestesia de pentobarbital sódico.

En la prueba patológica, se reconoció la vacuolación en los núcleos cerebelares y núcleos vestibulares en el grupo al que se administró el compuesto control, pero para los grupos a los que se administraron los compuestos inventivos 2, 4, 6, 7 y 12, no se reconoció ningún hallazgo histológico que pudiera estar provocado por la administración de fármacos.

A partir de los resultados se confirmó que la toxicidad de los compuestos inventivos 2, 4, 6, 7 y 12 sobre el sistema nervioso central se reducía obviamente en comparación con el compuesto control.

30 [Ejemplo de prueba 5] Prueba de toxicidad después de administración intravenosa repetida 4 días en perros beagle

Con un perro macho y un perro hembra en cada grupo, se administraron repetidamente 30 mg/kg del compuesto control disuelto en solución salina fisiológica (una cantidad calculada excluyendo las sales), o una cantidad equivalente del compuesto inventivo 2, 4, 6 u 8, por vía intravenosa una vez al día durante 4 días, y se realizaron la observación de síntomas generales y la examinación histopatológica farmacológica. Para la examinación histopatológica, con el fin de realizar una examinación más minuciosa de la toxicidad nerviosa central, sólo se examinó el cerebro después de que el cuerpo completo se sometiera a fijación por perfusión con formaldehído al 4% en tampón fosfato neutro como disolución de fijación usando una bomba de transporte de líquidos con anestesia de pentobarbital sódico.

Como resultado, en un estado general, se reconocieron vómitos, salivación y reducción de la actividad locomotora, modo de andar tambaleante y anarrestia en el grupo al que se administró el compuesto control. Por otro lado, en los grupos a los que se administraron los compuestos inventivos 2, 4, 6 y 8, sólo se reconoció vómitos. En la examinación patológica, se reconocieron necrosis/cromatolisis de células nerviosas, hinchamiento de axones y vacuolación de vaina de mielina en los núcleos cerebelares y núcleos vestibulares del grupo al que se administró el compuesto control. En los grupos administrados con los compuestos inventivos 2, 4, 6 y 8, no se reconoció ningún hallazgo histológico que pudiera estar provocado por la administración de fármacos tanto en perros macho como hembra.

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que las toxicidades de los compuestos inventivos 2, 4, 6 y 8 sobre el sistema nervioso central se redujeron obviamente en comparación con el compuesto control.

[Ejemplo de prueba 6] Prueba comparativa para la transferibilidad al cerebro en la rata

5 A ratas SD macho (6 semanas de edad), se les administró el compuesto control o el compuesto inventivo 2 a través de la vena de la cola en una cantidad de 50 mg/kg. Tras la administración, se recogieron muestras de sangre completa con respecto al tiempo de la aorta abdominal con eterización y se extrajeron los tejidos cerebrales inmediatamente. Los tejidos cerebrales se eliminaron por lavado ligeramente para retirar la sangre unida alrededor con solución salina fisiológica, y posteriormente se congelaron los tejidos en nitrógeno líquido y se conservaron a -30°C hasta que se analizaron. Se centrifugó la sangre a 4°C a una velocidad de rotación de 15000 durante 15 minutos para separar el plasma sobrenadante, y se conservó a -30°C hasta que se analizó. Se descongelaron los tejidos cerebrales dejándolos a temperatura ambiente, y entonces se midió el peso en húmedo. Se añadió agua destilada en una cantidad de cinco veces el peso en húmedo, y se preparó una suspensión usando un homogeneizador Polytron. La medición de la concentración del compuesto de prueba en el plasma y los tejidos cerebrales se realizó mediante CL/EM/EM. La transferibilidad del fármaco al cerebro se calculó dividiendo la concentración de fármaco en los tejidos cerebrales mediante la concentración de plasma obtenida al mismo tiempo. Los resultados de prueba se presentan en la tabla 4.

[Tabla 4]

Compuestos de prueba	Concentración intracerebral/plasma	
	Después de 15 min.	Después de 30 min.
Compuesto inventivo 2	0,29	N.D.*
Compuesto control	1,64	2,33

*N.D. No se detectó la concentración intracerebral

20 En comparación con el compuesto control, se confirmó que el compuesto inventivo 2 tenía transferibilidad a los tejidos cerebrales reducida. A partir de esto, se comprobaron los efectos tóxicos reducidos sobre el sistema nervioso central.

[Ejemplo de preparación 1] Producción de comprimido

25 Se mezclaron 5 g del compuesto inventivo 2, 125 g de lactosa, 40 g de almidón de maíz y 20 g de celulosa cristalina, y se añadieron 6 g de hidroxipropilcelulosa en forma de una disolución de etanol al 10% a la mezcla. La mezcla se amasó, se granuló y se extruyó a través de un tamiz con un diámetro de 8 mm para preparar gránulos. Tras secar los gránulos, se añadieron 4 g de estearato de magnesio, y se comprimó la mezcla para producir comprimidos que tenían un peso de 200 mg, conteniendo cada comprimido 5 mg del compuesto inventivo 2.

[Ejemplo de preparación 2] Producción de disolución o preparación inyectable

35 Se disolvieron 50 mg del compuesto inventivo 2 y 900 mg de cloruro de sodio en 90 ml de agua para inyección, y entonces se añadió ácido clorhídrico 1 mmol/l para ajustar la disolución hasta pH 7,0. Se añadió más agua para constituir un volumen total de 100 ml. Esta disolución se esterilizó mediante filtración y se cargó en ampollas de vidrio en una cantidad de 2 ml cada una, para producir de ese modo una preparación (disolución) inyectable que contenía 1 mg del compuesto inventivo 2 por ampolla.

40 [Ejemplo de preparación 3] Producción de supositorio

45 Se calentó Witepsol H-15 hasta fusión, se añadió el compuesto inventivo 2 al mismo a una concentración de 10 mg/ml, y se homogeneizó la mezcla. Se inyectó la mezcla en envases de plástico para supositorios en una cantidad de 2 ml cada uno, y se enfrió para producir supositorios, conteniendo cada uno 20 mg del compuesto inventivo 2 por envase.

[Ejemplo de preparación 4] Producción de gotas oftálmicas

50 Se disolvieron 50 mg del compuesto inventivo 2, 0,1 g de dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, 0,9 g de cloruro de sodio y 5 mg de cloruro de benzalconio en 80 ml de agua purificada. Se añadió a lo mismo una disolución acuosa 0,1 mol/l de hidróxido de sodio, se ajustó la mezcla hasta pH 7,0, y se añadió agua purificada a la misma para constituir un volumen total de 100 ml. Esta disolución se esterilizó mediante filtración, y entonces se cargo en envases para gotas oftálmicas fabricados de polipropileno en una cantidad de 5 ml cada uno, para producir de ese modo gotas oftálmicas que contenían el compuesto inventivo 2 a una concentración del 0,05%.

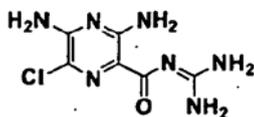
55

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina representado por la fórmula (1):

5

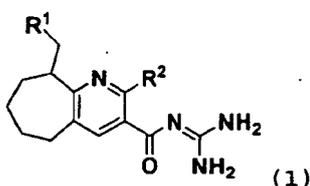
[Fórmula química 1]



en la que R¹ representa un grupo seleccionado de un grupo sulfo, un grupo sulfoxilo, -CONH-(CH₂CH₂O)_n-SO₃H y las siguientes fórmulas:

10

[Fórmula química 2]



15

R² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y n representa un número entero desde 1 hasta 10,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

2. El derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

25

hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo, ácido 3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico, hidrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo, hidrogenosulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxi]etilo, hidrogenosulfato de 17-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-ilo, hidrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-[N-(2-sulfoxietil)]etilo, y hidrogenosulfato de 2-desoxi-1,4:3,6-dianhidro-2-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)-D-glucitol-5-ilo.

35

3. Hidrogenosulfato de 3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetilo,

40

ácido 3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetanosulfónico,

hidrogenosulfato de 2-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etilo, y

hidrogenosulfato de 2-[2-(3-guanidinocarbonyl-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-9-ilmetiloxicarbonilamino)etoxi]etilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

4. Un fármaco que comprende el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

50

5. Un agente terapéutico y/o profiláctico para hipertensión, arritmia, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, diabetes mellitus, trastorno orgánico debido a isquemia o reperfusión isquémica, trastorno isquémico cerebral, enfermedades provocadas por hiperproliferación de células, o enfermedades provocadas por trastorno celular endotelial vascular, que comprende el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

55

6. Un inhibidor de intercambiador de Na⁺/H⁺, que comprende el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina

según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que es una composición farmacéutica terapéutica y/o profiláctica para hipertensión, arritmia, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, diabetes mellitus, trastorno orgánico debido a isquemia o reperfusión isquémica, trastorno isquémico cerebral, enfermedades provocadas por hiperproliferación de células, o enfermedades provocadas por trastorno celular endotelial vascular.

15 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que es una composición farmacéutica terapéutica y/o profiláctica para una enfermedad provocada por un aumento de la actividad de un intercambiador de Na^+/H^+ .

10. Uso del derivado de ciclohepta[b]piridin-3-carbonilguanidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco.

20 11. El uso según la reivindicación 10, en el que el fármaco es un fármaco terapéutico y/o profiláctico para hipertensión, arritmia, angina de pecho, hipertrofia cardiaca, diabetes mellitus, trastorno orgánico debido a isquemia o reperfusión isquémica, trastorno isquémico cerebral, enfermedades provocadas por hiperproliferación de células, o enfermedades provocadas por trastorno celular endotelial vascular.

25 12. El uso según la reivindicación 10, en el que el fármaco es un fármaco terapéutico y/o profiláctico para una enfermedad provocada por un aumento de la actividad de un intercambiador de Na^+/H^+ .