

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 345**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/38** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2007 E 07723091 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1999112**

54 Título: **2-amino-4-fenil-dihidroquinolinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento así como medicamento que las contiene**

30 Prioridad:

**18.03.2006 DE 102006012545**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.08.2015**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**LANG, HANS-JOCHEN;  
WESTON, JOHN y  
HEINELT, UWE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 543 345 T3**

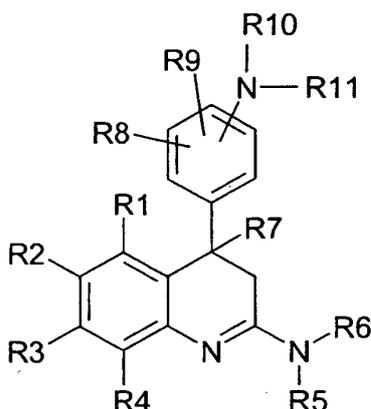
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

2-amino-4-fenil-dihidroquinolinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento así como medicamento que las contiene

5 La invención se refiere a compuestos del tipo de las 2-amino-4-fenil-dihidroquinolinas sustituidas. Medicamentos que contienen compuestos de este tipo son útiles en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades. Así, los compuestos pueden emplearse, entre otros, en el caso de enfermedades renales tales como insuficiencia renal aguda o crónica, en el caso de trastornos de la función de la vesícula biliar, en el caso de trastornos respiratorios tales como ronquidos o apneas del sueño, o en el caso de apoplejía.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



10 en donde significan:  
 R1, R2, R3 y R4,  
 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, alquilo con 1, 2, 3 ó 4  
 15 átomos de C, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 R5 y R6,  
 independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, cicloalquilo  
 con 3, 4, 5 ó 6 átomos C o ciclopropil-CH<sub>2</sub>-,  
 o  
 20 R5 y R6  
 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en  
 el que uno ó dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por NR12,  
 azufre, oxígeno, C(O) o SO<sub>2</sub>;  
 R12 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
 25 R7 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C;  
 R8 y R9,  
 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, OH, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub>  
 o CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>;  
 R10 y R11,  
 independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde  
 30 m cero, 1, 2, 3 ó 4;  
 n cero o 1;  
 B -CO-, -CONR14- o -SO<sub>2</sub>-;  
 R14 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
 R13 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-  
 35 pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 1-morfolinilo, -COOR15, OR16, NR17R18 o fenilo  
 que, independientemente uno de otro, porta 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo de cloro, flúor,  
 metilo y metoxi;  
 R15, R16, R17 y R18,  
 40 o independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

R10 y R11

forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por NR19, azufre, oxígeno C(O) o SO<sub>2</sub>;

5 R19 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C; así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde significan:

R1, R2, R3 y R4,

10 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R5 y R6,

independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos C o ciclopropil-CH<sub>2</sub>-,

o

15 R5 y R6

forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros;

R7 hidrógeno;

R8 y R9,

20 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>;

R10 y R11,

independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde

m cero, 1, 2, 3 ó 4;

n cero o 1;

25 B -CO-, -CONR14- o -SO<sub>2</sub>-;

R14 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

R13 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 1-morfolinilo, -COOR15, OR16, NR17R18 o fenilo que, independientemente uno de otro, porta 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo de cloro, flúor, metilo y metoxi;

30 R15, R16, R17 y R18,

independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

o

R10 y R11

35 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por oxígeno o NR19;

R19 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C;

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula I, en donde significan:

40 R1, R2, R3 y R4,

independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, metilo, etilo, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R5 y R6,

45 independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos C;

R7 hidrógeno;

R8 y R9,

independientemente uno de otro, hidrógeno, Cl o metilo;

R10 y R11,

50 independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde

m cero, 1, 2, 3 ó 4;

n cero o 1;

B -CO-, -CONR14- o -SO<sub>2</sub>-;

R14 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

55 R13 hidrógeno, metilo, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), -COOR15, OR16 o NR17R18;

R15, R16, R17 y R18,

independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

o

R10 y R11

forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por oxígeno o NR19;

R19 hidrógeno o metilo;

5 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

Particularmente preferidos son compuestos de la fórmula I, en donde significan:

R1 y R3,

hidrógeno;

R2 y R4,

10 independientemente uno de otro, hidrógeno o Cl;

R5 y R6,

independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo;

R7

hidrógeno;

R8 y R9,

15 independientemente uno de otro, hidrógeno o Cl;

R10 y R11,

independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde

m cero, 1, 2, 3 ó 4;

n cero o 1;

20 B -CONR14-;  
R14 hidrógeno o metilo;  
R13 hidrógeno, metilo, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), -COOR15, OR16 o NR17R18;

R15, R16, R17 y R18,

25 independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

o

R10 y R11

forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por NR19;

R19 hidrógeno o metilo;

30 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

Muy preferidos son compuestos de la fórmula I, en donde significan:

R1 y R3,

hidrógeno;

35 R2 y R4,

independientemente uno de otro, hidrógeno o Cl;

R5 y R6,

independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo;

R7

hidrógeno;

40 R8 y R9,

independientemente uno de otro, hidrógeno o Cl;

R10 y R11,

independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde

m cero, 1, 2, 3 ó 4;

n cero o 1;

45 B -CONR14-;  
R14 hidrógeno o metilo;  
R13 hidrógeno, metilo o NR17R18;

R17 y R18,

50 independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo;

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

Especialmente preferidos son compuestos de la fórmula I elegidos del grupo:

2-amino-4-(4-aminofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinolina,

4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-etilamino-3,4-dihidroquinolina,

55 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-3,4-dihidroquinolina

y

N-(2-dimetilaminoetil)-N'-4-[(6-cloro-3,4-dihidro-2-dietilaminoquinolin-4-il)fenil]urea,

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

- 5 En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que los radicales R1, R2, R3 y R4, independientemente uno de otros, se describen por hidrógeno, F, Cl Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, por ejemplo metilo o etilo, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; particularmente preferidos son compuestos de la fórmula I, en los que R1 y R3 son hidrógeno y R2 y R4, independientemente uno de otro, son hidrógeno, F, Cl Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, metilo, etilo, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; por ejemplo hidrógeno o Cl; en otra forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que R1, R3 y R4 son hidrógeno y R2 es F, Cl Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, metilo, etilo, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, por ejemplo Cl.
- 10 En una forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que R5 y R6, independientemente uno de otro, se describen por hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, o R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros; en otra forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que R5 y R6, independientemente uno de otro, son hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> o cicloalquilo con 3, 4, 5, ó 6 átomos de C, en particular hidrógeno, metilo o etilo, por ejemplo hidrógeno o etilo.
- 15 En otra forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que R7 se describe por hidrógeno o metilo, por ejemplo hidrógeno.
- 20 En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que los radicales R8 y R9, independientemente uno de otro, se describen por hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; particularmente preferidos son compuestos de la fórmula I, en los que R8 y R9, independientemente uno de otro, se describen por hidrógeno, Cl o metilo, en particular hidrógeno o Cl, por ejemplo hidrógeno.
- 25 El resto NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> en el anillo de fenilo puede estar unido en posición orto, meta o para con respecto al grupo dihidroisoquinolina, por ejemplo en posición orto o para, en particular en posición para.  
En una forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que los radicales R10 y R11, independientemente uno de otro, se describen por R<sub>13</sub>-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, o R10 y R11 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por oxígeno o NR<sub>19</sub>, en donde R19 es hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en particular hidrógeno o metilo; en otra forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que los radicales R10 y R11, independientemente uno de otro, se describen por R<sub>13</sub>-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>.
- En una forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que m es cero, 1 ó 2, por ejemplo cero o 2.
- 30 En una forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que n es cero; en otra forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que n es 1.
- En una forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que B es -CONR<sub>14</sub>-, en donde R<sub>14</sub> es hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en particular hidrógeno o metilo, por ejemplo hidrógeno.
- 35 En una forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que R13 se describe por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), -COOR<sub>15</sub>, OR<sub>16</sub> o NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, en donde R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub>, independientemente uno de otro, son hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C; en otra forma de realización, se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que R13 se describe por hidrógeno, metilo o NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, en donde R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub>, independientemente uno de otro, son hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en particular hidrógeno, metilo o etilo; particularmente preferidos son compuestos de la fórmula I, en los que R13 es hidrógeno o dimetilamino.
- 40 Si los compuestos de la fórmula I contienen uno o varios centros de asimetría, entonces éstos pueden estar configurados, independientemente uno de otro, tanto en S como en R. Los compuestos pueden presentarse en forma de isómeros ópticos, en forma de diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezclas en todas las relaciones de los mismos. Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse, además, en forma de isómeros de rotación.
- 45 La presente invención comprende todas las posibles formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.
- La presente invención comprende, además, derivados de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo solvatos tales como hidratos y aductos de alcoholes de los compuestos de la fórmula I. La invención comprende asimismo todas las modificaciones cristalinas de los compuestos de la fórmula I.

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Esto también es válido cuando los sustituyentes portan o se manifiestan como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales fluoroalquilo o radicales alcoxi. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc.-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc.-pentilo, neopentilo o hexilo. Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, n-hexilo.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. En los radicales cicloalquilo, uno o varios grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados por O, NH o N-alquilo, por ejemplo NCH<sub>3</sub>. Esto es válido también para radicales cicloalquilmetilo.

Ejemplos de anillos a base de NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> son morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, pirrolidin-2-ona, pirrolidin-2,5-diona, imidazolidina, 3-metil-imidazolidina, imidazolidin-2-ona, 3-metil-imidazolidin-2-ona, imidazolidin-2,4-diona y 1-metil-imidazolidin-2,4-diona, en particular pirrolidina y piperidina, por ejemplo pirrolidina. Ejemplos de anillos a base de NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> son morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, pirrolidin-2-ona, pirrolidin-2,5-diona, imidazolidina, 3-metil-imidazolidina, imidazolidin-2-ona, 3-metil-imidazolidin-2-ona, imidazolidin-2,4-diona y 1-metil-imidazolidin-2,4-diona, en particular pirrolidin-2,5-diona e imidazolidin-2,4-diona, por ejemplo imidazolidin-2,4-diona.

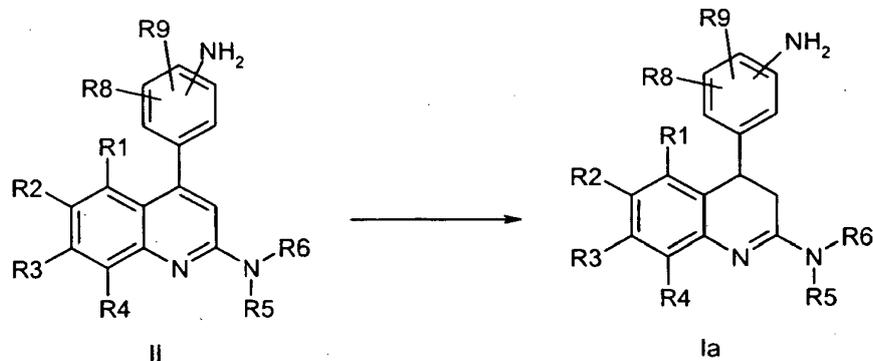
Como unidades CH<sub>2</sub> son válidos también los grupos CH<sub>3</sub> terminales en un radical alquilo que, a este respecto, se interpretan como agrupaciones CH<sub>2</sub>-H.

Cuando una variable, por ejemplo cicloalquilo o R<sub>1</sub>, se presenta más de una vez como componente, las definiciones de la variable en cada aparición son independientes una de otra.

Si los compuestos de fórmula I contienen uno o varios grupos de carácter ácido o básico, o bien uno o varios heterociclos de carácter básico, entonces pertenecen a la invención también las correspondientes sales fisiológica o toxicológicamente compatibles, en particular las sales farmacéuticamente utilizables. Así, los compuestos de fórmula I pueden desprotonizarse en un grupo ácido y, por ejemplo, utilizarse como sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio o potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoníaco o aminas orgánicas o aminoácidos. Dado que los compuestos de la fórmula I contienen siempre al menos un grupo de carácter básico, también pueden prepararse en forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles, p. ej., con los siguientes ácidos: a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico. Como sales por adición de ácidos entran en este caso en consideración sales de todos los ácidos farmacológicamente compatibles (este grupo corresponde también a los aniones fisiológicamente aceptables) por ejemplo haluros, en particular hidroclouros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, p-toluenosulfonatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleinatos y pamoatos; pero también trifluoroacetatos.

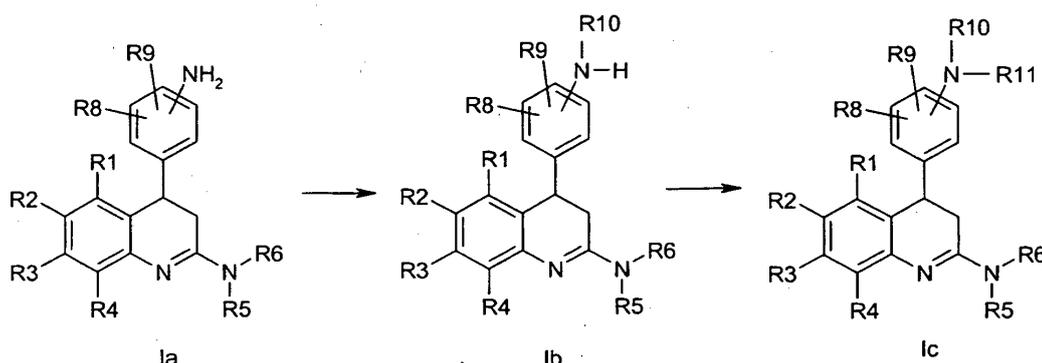
Objeto de la invención es también el procedimiento que se describe a continuación para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I descritos en esta memoria, en los que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son hidrógeno, se pueden preparar, por ejemplo, partiendo de los derivados de quinolina de la fórmula II mediante reducción en las correspondientes 3,4-dihidroquinolinas de la fórmula Ia,



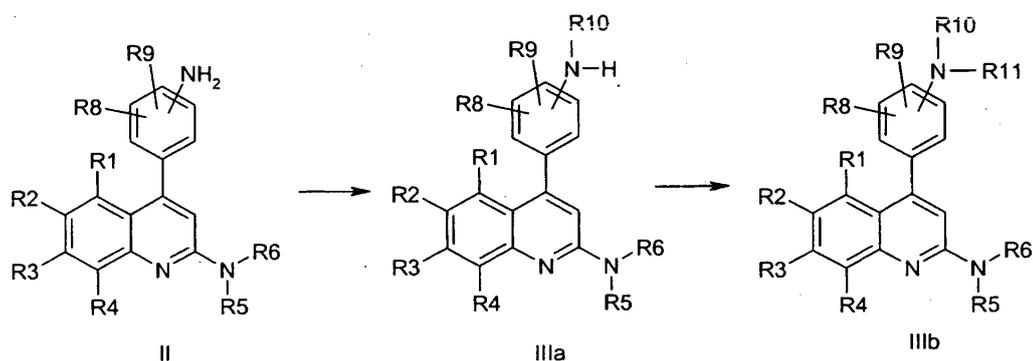
en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8 y R9 están definidos como se describe arriba. La reducción de derivados de quinolina de la fórmula II en las correspondientes 3,4-dihidroquinolinas de la fórmula Ia puede llevarse a cabo, por ejemplo, con una aleación de sodio-amalgama (documento US 3.538.101).

5 A partir de los compuestos de la fórmula Ia) de acuerdo con la invención se pueden preparar otros compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo mediante derivatización del grupo amino en el radical fenilo según procedimientos conocidos por el experto en la materia. En este caso, por ejemplo el grupo amino de los compuestos de la fórmula Ia) se hace reaccionar, de una manera conocida por el experto en la materia, con agentes de alquilación, agentes de acilación o bien reactivos de sulfonilación de la fórmula R10-L y/o R11-L, ventajosamente en presencia de una base auxiliar tal como piridina, trietilamina o base de Hünig. Asimismo, se adecua el uso de isocianatos de las fórmulas R10-N=C=O y/o R11-N=C=O de una manera conocida por el experto en la materia, para la preparación de derivados de urea correspondientes de la fórmula Ib o Ic,



15 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10 y R11 tienen los significados arriba indicados, R10 y R11 no son, sin embargo, hidrógeno, y L significa F, Cl, Br, I, -OR, -OC(O)R o -SR, en donde R significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, por ejemplo metilo o etilo, y L puede significar entonces -SR, cuando B es -C(O)-. Mediante reacciones que tienen lugar escalonadamente puede obtenerse y aislarse, por ejemplo, el compuesto de la fórmula Ib monosustituido de acuerdo con la invención y/o puede hacerse reaccionar a continuación para dar el compuesto disustituido de la fórmula Ic.

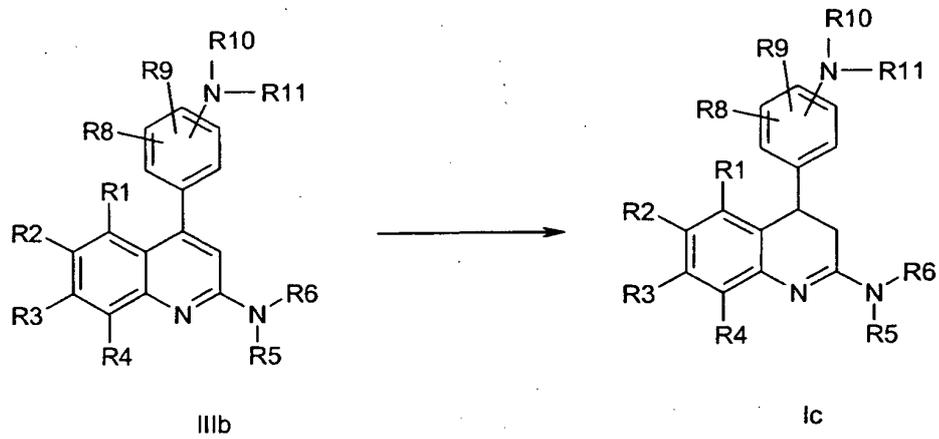
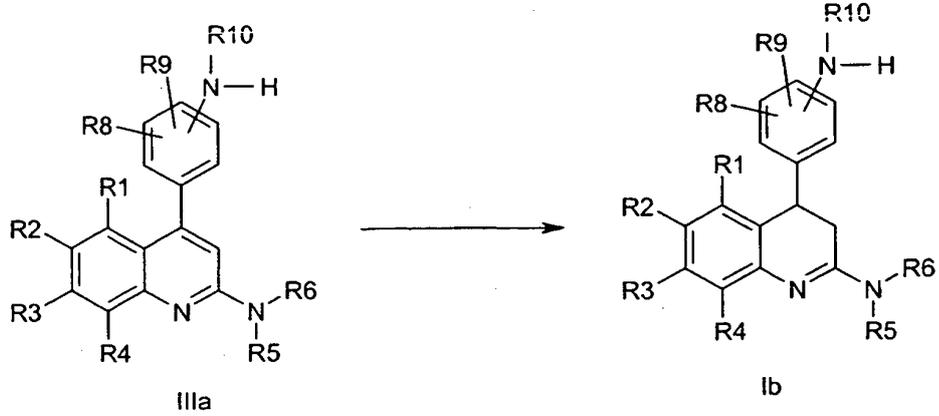
20 Análogamente, los compuestos de la fórmula II pueden hacerse reaccionar mediante derivatización del grupo amino en el radical fenilo, según procedimientos conocidos por el experto en la materia, para dar compuestos de la fórmula IIIa o IIIb,



en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10 y R11 tienen el significado arriba indicado, pero R10 y R11 no son hidrógeno.

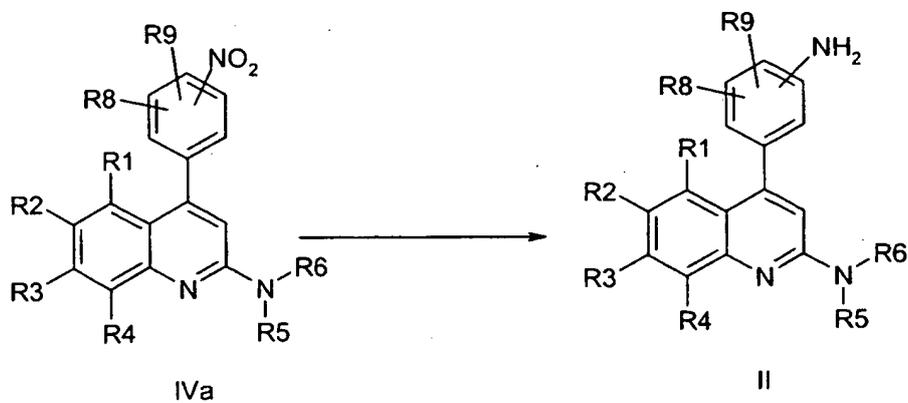
25 Los derivados de quinolina de la fórmula IIIa o IIIb, obtenidos de este modo, en los que R10 y R11 no tienen el significado de hidrógeno, pueden reducirse a continuación, de manera conocida, por ejemplo con una aleación de

sodio-amalgama, en los correspondientes derivados de 3,4-dihidroquinolina de fórmula Ib o Ic de acuerdo con la invención,



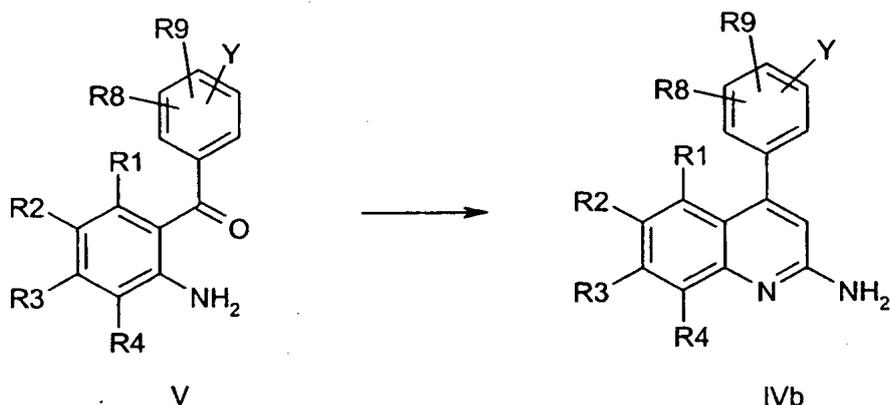
5 en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10 y R11 tienen el significado arriba indicado, pero R10 y R11 no son hidrógeno.

Las anilinas de la fórmula II arriba utilizadas se obtienen, preferiblemente, mediante reducción de los correspondientes compuestos nitro de la fórmula IVa,



en donde los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 poseen el significado indicado. La reducción puede tener lugar según procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica o con un agente reductor inorgánico tal como, por ejemplo, con polvo de hierro y ácido clorhídrico en ácido acético glacial.

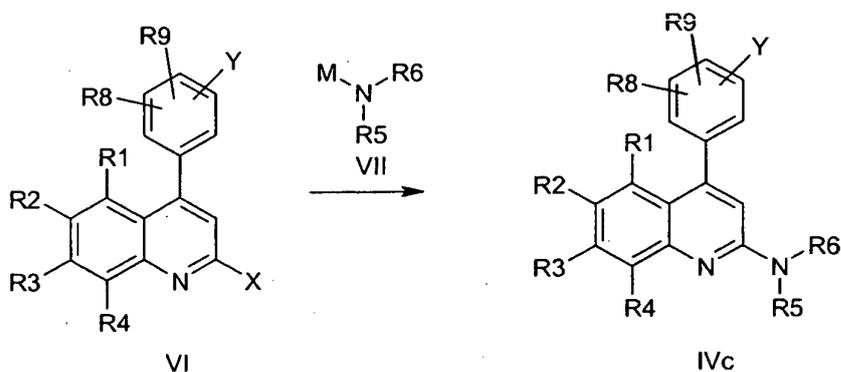
- 5 Para la preparación de compuestos de la fórmula IVa, en los que R5 y R6 significan hidrógeno, se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, compuestos de la fórmula V en una condensación alcalina con acetonitrilo (I.A. Nicolls et al., Life Sciences 53, 343 - 347 (1993)) para formar compuestos de la fórmula IVb,



en donde R1, R2, R3, R4, R8 y R9 tienen el significado arriba indicado e Y significa hidrógeno o NO<sub>2</sub>.

- 10 Los compuestos de la fórmula IVb, en los que Y significa hidrógeno, pueden hacerse reaccionar mediante nitración para dar compuestos nitro-sustituídos de la fórmula IVa, en los que R5 y R6 significan hidrógeno.

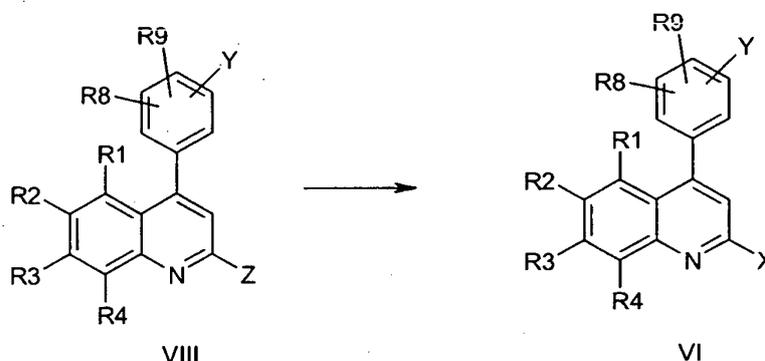
Los compuestos de la fórmula IVa, en los que R5 y R6 no significan ambos hidrógeno, se obtienen, por ejemplo, mediante reacciones de intercambio nucleófilas de derivados de quinolina de la fórmula VI con una amina de la fórmula VII



- 15 en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9 e Y poseen los significados arriba indicados, pero R5 y R6 no significan ambos hidrógeno, X representa un grupo lábil sustituible de modo nucleófilo tal como, por ejemplo, cloruro, bromuro, tosilato, mesilato, triflato, alcoxi con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, por ejemplo etoxi, ariloxi, por ejemplo fenoxi, o RS(O)<sub>n</sub>, en donde n significa 0 ó 2 y R' es un radical alquilo, preferiblemente con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, por ejemplo metilo, y M significa hidrógeno o un metal, en particular un metal alcalino o un equivalente de metal alcalinotérreo, por ejemplo, litio o el compuesto VII es un compuesto de Grignard. Ventajosamente, se trabaja con aminas aplicando temperaturas > 100°C, pudiendo aconsejarse el uso de un autoclave o de un microondas.
- 20 Compuestos correspondientes de la fórmula IVb, en los que R5 y R6 significan hidrógeno, pueden prepararse análogamente mediante reacción con NH<sub>3</sub> y bajo presión.

- 25 Los compuestos de la fórmula IVc, en los que Y significa hidrógeno, pueden hacerse reaccionar mediante nitración para dar compuestos nitro-sustituídos de la fórmula IVa, en los que R5 y R6 no significan ambos hidrógeno.

Compuestos VI se pueden preparar de una manera conocida por el experto en la materia, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula VIII, por ejemplo mediante la acción de un cloruro de ácido inorgánico tal como óxido-tricloruro de fósforo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo para compuestos de la fórmula VI, en los que X es Cl,



5

en donde R1, R2, R3, R4, R8, R9, Y y X poseen el significado indicado y Z significa un grupo OH.

Compuestos de la fórmula I, en los que R7 no es hidrógeno, pueden prepararse partiendo de compuestos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo compuestos tal como se describen en Helv. Chim. Act. 1970, 53, 89.

10 Los compuestos R10-Hal, R11-Hal, R10-N=C=O, R11-N=C=O y los compuestos de las fórmulas V, VII y VIII se pueden adquirir en el comercio o pueden prepararse según o análogamente a procedimientos conocidos por el experto en la materia y descritos en la bibliografía.

El tratamiento y, en caso deseado, la purificación de los productos y/o productos intermedios tiene lugar según los métodos habituales tales como extracción, cromatografía o cristalización y los habituales secados.

15 Pudo demostrarse que compuestos de la fórmula I representan extraordinarios inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE), en particular del intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3).

20 Los inhibidores de NHE3 hasta ahora conocidos se derivan, por ejemplo, de compuestos del tipo acilguanidina (documento EP825178), del tipo norbornilamina (documento WO0144164), del tipo 2-guanidino-quinazolina (documento WO0179186) o del tipo benzamidina (documentos WO0121582, WO0172742). La escualamina descrita asimismo como inhibidor de NHE3 (M. Donowitz et al. Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol. 45): C136 - C144) no actúa, según el estado actual de conocimiento, directamente como los compuestos según la fórmula I, sino a través de un mecanismo indirecto y, de esta forma, alcanza su poder de acción máximo sólo después de una hora.

25 Tetrahidroisoquinolinas en calidad de inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3) se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente WO03048129, WO2004085404 y las solicitudes alemanas 102004046492.8 y 102005001411.9. En la solicitud de patente WO03055880 se describe la clase de compuestos relacionada de las sales de tetrahidroisoquinolinio como inhibidores de NHE3.

Sorprendentemente, se encontró ahora que los compuestos de la fórmula I descritos en esta memoria representan asimismo potentes inhibidores del NHE3 y, con ello, poseen ventajosas propiedades farmacológicas y farmacocinéticas.

30 El NHE3 se encuentra en el cuerpo de diferentes especies, preferiblemente en la vesícula biliar, el intestino y los riñones (Larry Fliegel et al, Biochem, Cell. Biol. 76: 735 - 741, 1998), pero también se puede detectar en el cerebro (E. Ma et al. Neuroscience 79: 591 - 603).

En virtud de sus propiedades inhibitoras del NHE, los compuestos de la fórmula I se adecúan para la prevención y el tratamiento de enfermedades que son provocadas por una activación o bien por un NHE activado, así como de enfermedades que son provocadas secundariamente por las lesiones condicionadas por el NHE.

Los compuestos de la fórmula I pueden también emplearse para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en donde el NHE sólo es inhibido de manera parcial, por ejemplo mediante el uso de una dosificación baja.

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

5 Como consecuencia de sus efectos farmacológicos, los compuestos de la fórmula I son particularmente adecuados para conducir a una mejora del impulso respiratorio. Por lo tanto, puede recurrirse a ellos para el tratamiento de estados perturbados respiratorios tal como pueden manifestarse, por ejemplo, en el caso de los siguientes estados clínicos y enfermedades: impulso respiratorio central perturbado (p. ej., apneas del sueño centrales, muerte infantil repentina, hipoxia postoperatoria), trastornos respiratorios condicionados por la musculatura, trastornos respiratorios después de respiración asistida a largo plazo, trastornos respiratorios en el caso de la adaptación en alta montaña, forma obstructiva y mixta de apneas del sueño, enfermedades pulmonares agudas y crónicas con hipoxia e hipercapnia. Adicionalmente, los compuestos aumentan el tono muscular de las vías respiratorias superiores, de modo que se suprime el ronquido. Los compuestos mencionados encuentran aplicación, por lo tanto, ventajosamente para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de apneas del sueño y trastornos respiratorios condicionados por la musculatura y para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento del ronquido.

Una combinación de un inhibidor de NHE de la fórmula I con un inhibidor de carbohidrasa (p. ej., acetazolamida) puede manifestarse como ventajosa, provocando esta última una acidosis metabólica y, con ello, aumentando ya la actividad respiratoria, de manera que pueden alcanzarse un efecto reforzado y un empleo reducido de principios activos.

Los compuestos de acuerdo con la invención cuidan, como consecuencia de su efecto inhibidor del NHE3, las reservas energéticas celulares que se agotan rápidamente bajo eventos tóxicos y patógenos y, de esta forma, conducen a un deterioro de la célula o a la apoptosis. En este caso, la resorción de sodio consumidora de ATP que consume mucha energía se paraliza transitoriamente en el túbulo proximal bajo la influencia de inhibidores de NHE3, y la célula puede sobrevivir así a una situación patógena aguda, isquémica o tóxica. Por lo tanto, los compuestos se adecuan, por ejemplo, como medicamentos para el tratamiento de noxas isquémicas, por ejemplo de la insuficiencia renal aguda. Además, los compuestos se adecuan también para el tratamiento de todas las enfermedades renales crónicas y formas de nefritis que, como consecuencia de una segregación incrementada de proteínas, conducen a una insuficiencia renal crónica. De manera correspondiente, los compuestos de la fórmula I se adecuan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones tardías diabéticas, de la nefropatía diabética y de enfermedades renales crónicas, en particular de todas las inflamaciones renales (nefritis) que están ligadas a una secreción incrementada de proteínas/albumina.

Se ha demostrado que los compuestos utilizados de acuerdo con la invención, poseen un efecto purgante suave y, por consiguiente, pueden utilizarse también ventajosamente como agentes purgantes o en el caso de una obstrucción amenazadora del intestino.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse ventajosamente para la prevención y terapia de enfermedades agudas y crónicas del tracto intestinal, que son desencadenadas, por ejemplo, por estados isquémicos en la región intestinal y/o mediante la subsiguiente reperusión o mediante estados y eventos inflamatorios. Complicaciones de este tipo pueden manifestarse, por ejemplo, mediante una peristáltica defectuosa del intestino tal como se observa, p. ej., frecuentemente después de intervenciones quirúrgicas, en el caso de una obstrucción del intestino o de una actividad fuertemente reducida del intestino.

Con los compuestos de acuerdo con la invención existe la posibilidad de prevenir la formación de cálculos biliares.

Los inhibidores de NHE de acuerdo con la invención se adecuan, en general, para el tratamiento de enfermedades que son provocadas por isquemia y por reperusión.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, como medicamentos antiarrítmicos. Mediante su componente cardioprotector, los inhibidores de NHE se adecuan extraordinariamente para la profilaxis del infarto y para el tratamiento del infarto, así como para el tratamiento de la angina de pecho, inhibiendo o reduciendo fuertemente también de forma preventiva los procesos patofisiológicos al formarse lesiones inducidas por isquemia, en particular en el desencadenamiento de arritmias del corazón inducidas por isquemia. Debido a sus efectos protectores frente a situaciones hipóxicas e isquémicas patológicas, los compuestos de la fórmula I utilizados

de acuerdo con la invención pueden utilizarse, como consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  celular, como medicamentos para el tratamiento de todas las lesiones agudas o crónicas desencadenadas por isquemia o enfermedades inducidas de forma primaria o secundaria por ellas.

5 Esto se refiere también a su uso como medicamentos para intervenciones quirúrgicas. Así, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en el caso de trasplantes de órganos, pudiendo utilizarse los compuestos tanto para la protección de los órganos del donante antes y durante la extracción, para la protección de los órganos extraídos, por ejemplo en el caso de tratamiento con o de su almacenamiento en líquidos del baño fisiológicos tal como también en el caso de la transferencia al organismo receptor previamente tratado con compuestos de la fórmula I.

10 Los compuestos son asimismo valiosos medicamentos de acción protectora en la realización de intervenciones operativas angioplásticas, por ejemplo en el corazón, al igual que también en órganos y vasos periféricos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse en la realización de operaciones de baipás, por ejemplo en el caso de operaciones de baipás en vasos coronarios y en el baipás aortocoronario por injerto (CABG).

15 De manera correspondiente a su efecto frente a lesiones inducidas por vía isquémica, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden emplearse también en la reanimación después de un paro cardíaco.

De manera correspondiente a su efecto protector frente a lesiones inducidas por isquemia, los compuestos son adecuados también como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, en particular del SNC, siendo adecuados, p. ej., para el tratamiento de la apoplejía o del edema cerebral.

20 Dado que los inhibidores de NHE de tejido humano y órganos no sólo protegen de manera eficaz frente a lesiones que son provocadas por isquemia y reperfusión, sino también frente al efecto citotóxico de medicamentos tal como encuentran aplicación, en particular, en la terapia del cáncer y la terapia de enfermedades autoinmunes, es adecuada su administración combinada con compuestos de la fórmula I que reducen o suprimen los efectos citotóxicos de una terapia. Mediante la reducción de los efectos citotóxicos, en particular de la cardiotoxicidad, como

25 consecuencia de una co-medicación con inhibidores de NHE, puede aumentarse, además, la dosis de los agentes terapéuticos citotóxicos y/o prolongarse la medicación con este tipo de medicamentos. La utilidad terapéutica de una terapia citotóxica de este tipo puede aumentarse considerablemente mediante la combinación con inhibidores de NHE.

30 Los compuestos de la fórmula I se adecuan, en particular, para la mejora de la terapia con medicamentos que poseen un componente cardiotoxico indeseado.

En general, los inhibidores de NHE descritos en esta memoria pueden combinarse de manera favorable con otros compuestos asimismo reguladores del valor del pH intracelular, entrando en consideración inhibidores del grupo de enzimas de las carbohidrasas, inhibidores del sistema transportador de iones bicarbonato tales como del

35 cotransportador sodio-bicarbonato (NBC) o del intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), así como con otros inhibidores de NHE, con efecto inhibitor sobre otros subtipos de NHE, como participantes en la combinación, ya que mediante los mismos se pueden potenciar o modular los efectos reguladores del pH farmacológicamente relevantes de los inhibidores de NHE descritos en esta memoria.

40 De manera correspondiente a su efecto protector frente a lesiones inducidas por isquemia, los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados como medicamentos para el tratamiento de isquemias del sistema nervioso, en particular del sistema nervioso central, siendo adecuados, p. ej., para el tratamiento de la apoplejía o del edema cerebral.

Los compuestos de la fórmula I se adecuan también para la terapia y profilaxis de enfermedades y trastornos que son desencadenados por una supra-susceptibilidad del sistema nervioso central, en particular para el tratamiento de

45 enfermedades del círculo de formas epilépticas, espasmos clónicos y tónicos desencadenados de manera central, estados de depresión psíquicos, enfermedades de miedo y psicosis. En este caso, los inhibidores de NHE de acuerdo con la invención pueden aplicarse solos o en combinación con otras sustancias de acción anti-epiléptica o principios activos anti-psicóticos, o inhibidores de carbohidrasa, por ejemplo con acetazolamida, así como con otros inhibidores del NHE o del intercambiador de cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE).

Además de ello, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se adecuan asimismo para el tratamiento de formas del choque tal como, por ejemplo, del choque alérgico, cardíogeno, hipovolémico y del choque bacteriano.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse asimismo para la prevención y para el tratamiento de enfermedades trombóticas, dado que, en calidad de inhibidores de NHE, pueden inhibir por sí mismos la agregación de plaquetas. Además de ello, pueden inhibir o bien impedir la liberación excedente que tiene lugar después de isquemia y reperfusión de mediadores de la inflamación y coagulación, en particular del factor von Willebrand y proteínas selectina trombógenas. Con ello, puede reducirse y suprimirse el efecto patógeno de factores trombógenos y relevantes para la inflamación. Por lo tanto, los inhibidores de NHE de la presente invención se  
10 pueden combinar con otros principios activos anticoagulantes y/o trombolíticos tales como, por ejemplo, activador tisular de plasminógeno recombinante o natural, estreptoquinasa, uroquinasa, ácido acetilsalicílico, antagonistas de trombina, antagonistas de factor Xa, sustancias medicamentosas de acción fibrinolítica, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas del factor VIIa, clopidogrel, ticlopidina, etc. Es particularmente favorable una aplicación combinada de los presentes inhibidores de NHE con inhibidores de NCBE  
15 y/o con inhibidores de la carboanhidrasa tales como, por ejemplo, con acetazolamida.

Además de ello, los inhibidores de NHE de acuerdo con la invención se distinguen por un fuerte efecto inhibidor sobre las proliferaciones de células, por ejemplo la proliferación de células de fibroblastos y la proliferación de células de la musculatura vascular lisa. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I entran en consideración como  
20 valiosos agentes terapéuticos para enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria y, por lo tanto, pueden utilizarse como anti-ateroscleróticos, agentes contra la insuficiencia renal crónica, enfermedades cancerígenas. Por consiguiente, pueden utilizarse para el tratamiento de hipertrofias e hiperplasias de órganos, por ejemplo del corazón y de la próstata. Por lo tanto, compuestos de la fórmula I son adecuados para la prevención y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva = CHF), al igual que también en el tratamiento y la prevención de la hiperplasia de la próstata o bien hipertrofia de la próstata.

25 Inhibidores de NHE se distinguen, además, por un retardo o un impedimento de enfermedades fibróticas. Por consiguiente, se adecuan como extraordinarios agentes para el tratamiento de fibrosis del corazón, así como de fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal y otras enfermedades fibróticas.

Dado que el NHE está significativamente incrementado en hipertónicos esenciales, los compuestos de la fórmula I se adecúan para la prevención y para el tratamiento de hipertensión arterial y enfermedades cardio-circulatorias. En  
30 este caso, pueden pasar a emplearse solos o con un participante en la combinación adecuado para el tratamiento de la hipertensión arterial y para el tratamiento de enfermedades cardio-circulatorias. Así, por ejemplo, uno o varios diuréticos de acción a modo de tiazida, diuréticos de bucle, antagonistas de aldosterona y pseudo-aldosterona tales como hidroclorotiazida, indapamida, polítiazida, furosemida, piretanida, torasemida, bumetanida, amilorida, triamteren, espironolactona o eplerona, pueden combinarse con compuestos de la fórmula I. Además, los inhibidores de NHE de la presente invención pueden utilizarse en combinación con antagonistas del calcio tales como verapamil, diltiazem, amlodipina o nifedipina, así como con inhibidores de la ACE tales como, por ejemplo, ramipril, enalapril, lisinopril, fosinopril o captopril. Otros participantes en la combinación favorables son también  $\beta$ -  
35 bloqueadores tales como metoprolol, albuterol, etc., antagonistas del receptor de angiotensina y sus subtipos de receptores tales como losartan, irbesartan, valsartan, omapatrilat, gemopatrilat, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de adenosina, inhibidores y activadores de canales de potasio tales como glibenclamida, glimepirida, diazóxido, cromacalima, minoxidil y sus derivados, activadores del canal del potasio sensibles a ATP mitocondrial (canal mitoK(ATP)), inhibidores de otros canales de potasio tales como del Kv1.5, etc.

45 Como consecuencia de su efecto antiflogístico, inhibidores de NHE de acuerdo con la invención pueden utilizarse como anti-inflamatorios. Mecánicamente, destaca en este caso la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación. Por consiguiente, los compuestos pueden utilizarse solos o en combinación con un antiflogístico en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas. Como participante en la combinación se utilizan ventajosamente anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos.

Además, se encontró que inhibidores de NHE muestran una influencia favorable de las lipoproteínas del suero. Por  
50 lo tanto, se puede recurrir a ellos para la profilaxis y para la regresión de alteraciones ateroscleróticas, ya que eliminan un factor de riesgo causal. A ellas pertenecen no sólo las hiperlipidemias primarias, sino también determinadas hiperlipidemias secundarias tales como se presentan, p. ej., en la diabetes. Además ello, inhibidores de NHE conducen a una clara reducción de los infartos inducidos por anomalías del metabolismo y, en particular, a una disminución significativa del tamaño inducido del infarto y de su grado de gravedad. Inhibidores de NHE de la  
55 fórmula I encuentran, por lo tanto, un uso ventajoso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la

- hipercolesterinemia; para la preparación de un medicamento para la prevención de la aterogénesis; para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades que son desencadenadas por un nivel incrementado de colesterol, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades que son desencadenadas por una disfunción endotelial, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de hipertensión inducida por aterosclerosis, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de trombosis inducidas por aterosclerosis, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de lesiones isquémicas inducidas por hipercolesterinemia y disfunción endotelial y lesiones por reperfusión post-isquémicas, para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de hipertrofias cardíacas y cardiomiopatías, y la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de espasmos vasculares coronarios inducidos por hipercolesterinemia y disfunción endotelial e infartos de miocardio, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones mencionadas en combinaciones con sustancias hipotensoras, preferiblemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor de angiotensina. Una combinación de un inhibidor de NHE de la fórmula I con un principio activo que reduce el nivel de grasa en sangre, preferiblemente con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa (p. ej., lovastatina o pravastatina), en donde éste último provoca un efecto hipolipidémico y, con ello, aumenta las propiedades hipolipidémicas del inhibidor de NHE de la fórmula I, lo representa una combinación favorable con un efecto potenciado y un empleo reducido de principios activos.
- Así, los inhibidores de NHE conducen a una protección eficaz frente a lesiones del endotelio de diferente génesis. Con esta protección de los vasos frente al síndrome de la disfunción endotelial, los inhibidores de NHE son valiosos medicamentos para la prevención y para el tratamiento de espasmos vasculares coronarios, enfermedades vasculares periféricas, en particular de claudicación intermitente, de la aterogénesis y de la aterosclerosis, de la hipertrofia ventricular izquierda y de la cardiomiopatía dilatada y enfermedades trombóticas.
- Además, los inhibidores de NHE se adecúan para el tratamiento de la diabetes no insulino- dependiente (NIDDM), en donde, por ejemplo, se contiene la resistencia a insulina. En este caso, para el refuerzo de la actividad antidiabética y de la calidad de acción de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser favorable combinar éstos con una biguanida tal como metformina, con una sulfonilurea antidiabética tal como gliburida, glimpirida, tolbutamida, etc., un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR tal como rosiglitazona, pioglitazona, etc., con un preparado de insulina de diferente forma de administración, con un inhibidor DB4, con un sensibilizador de la insulina o con meglitinida.
- Junto a los efectos antidiabéticos agudos, los inhibidores de NHE contrarrestan la formación de complicaciones tardías diabéticas y, por lo tanto, pueden utilizarse como medicamentos para la prevención y el tratamiento de lesiones diabéticas tardías tales como la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la retinopatía diabética, la cardiomiopatía diabética y otras enfermedades que se manifiestan como consecuencia de la diabetes. En este caso, pueden combinarse ventajosamente con los medicamentos antidiabéticos arriba descritos bajo el tratamiento de NIDDM. A la combinación con una forma de administración favorable de insulina puede asignarse en este caso una importancia particular.
- Inhibidores de NHE muestran, junto a los efectos protectores frente a procesos isquémicos agudos y los eventos de reperfusión subsiguientes que los solicitan asimismo de forma aguda, también además efectos directos terapéuticamente aprovechables frente a enfermedades y trastornos de todo el organismo del mamífero que están relacionados con las apariciones del proceso de envejecimiento que discurre de forma crónica y que también son independientes de estados circulatorios deficientes agudos y también en el caso de condiciones no isquémicas normales. En el caso de estos eventos patológicos, condicionados por la edad y desencadenados a lo largo de la edad tales como enfermedad, caquexia y muerte que desde hace poco pueden ser accesibles a un tratamiento con inhibidores de NHE, en el caso de enfermedades y trastornos que son provocados de manera determinante por alteraciones condicionadas por la edad de órganos vitales y su función y adquieren creciente importancia en el organismo que envejece.
- Enfermedades que están relacionadas con un trastorno funcional condicionado por la edad, con eventos de desgaste condicionados por la edad de órganos son, por ejemplo, la insuficiente capacidad de respuesta y capacidad de reacción de los vasos sanguíneos frente a reacciones de contracción y relajación. Esta disminución de la capacidad de reacción de los vasos condicionada por la edad sobre estímulos constrictivos y relajantes, que son un proceso esencial del sistema cardio-circulatorio y, por consiguiente, de la vida y de la salud, puede eliminarse o bien reducirse de manera significativa mediante inhibidores de NHE. Una función importante y una medida de la conservación de la capacidad de reacción de los vasos es el bloqueo o bien el retardo de la disfunción endotelial progresiva condicionada por la edad que puede ser eliminado de manera muy significativa mediante inhibidores de NHE. Por consiguiente, inhibidores de NHE se adecúan de manera extraordinaria para el tratamiento y la prevención

de la disfunción endotelial progresiva condicionada por la edad, en particular de la claudicación intermitente. Además, los inhibidores de NHE se adecuan, por consiguiente, de manera extraordinaria para el tratamiento y la prevención de la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), así como para el tratamiento y, en particular, para la prevención de formas de cáncer condicionadas por la edad.

5 En este caso, entra en consideración una combinación con medicamentos hipotensores sanguíneos tales como con inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos, antagonistas de  $Ca^{2+}$ , etc. o con medicamentos que normalizan el metabolismo tales como reductores de colesterol. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I se adecuan para la prevención de alteraciones de los tejidos condicionadas por la edad y para la conservación de la salud y la prolongación de la vida manteniendo una elevada calidad de vida.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces inhibidores del antiportador sodio-protón celular (intercambiador Na/H), que está incrementado en numerosas enfermedades (hipertensión esencial, aterosclerosis, diabetes, etc.), también en aquellas células que son fácilmente accesibles para mediciones tales como, por ejemplo, en eritrocitos, trombocitos o leucocitos. Los compuestos utilizados de acuerdo con la invención se adecuan, por lo tanto, como herramientas científicas extraordinarias y sencillas, por ejemplo en su uso como agentes de diagnóstico  
15 para la determinación y la diferenciación de determinadas formas de la hipertensión, pero también de la aterosclerosis, de la diabetes y de complicaciones tardías diabéticas, enfermedades proliferativas, etc.

Además, inhibidores de NHE son adecuados para el tratamiento de enfermedades (tanto humanas como veterinarias) desencadenadas por bacterias así como por protozoos. En el caso de las enfermedades desencadenadas por protozoos se han de mencionar, en particular, enfermedades de malaria en el hombre y la  
20 coccidiosis de gallinas.

Además, los compuestos se adecuan como agentes para combatir parásitos succionadores en la medicina humana y veterinaria, así como en la fitoprotección. En este caso, se prefiere el uso como agentes frente a parásitos succionadores de sangre en la medicina humana y veterinaria.

Los compuestos mencionados encuentran, por lo tanto, uso ventajosamente solos o en combinación con otros  
25 medicamentos o principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de alteraciones del impulso respiratorio, de trastornos respiratorios, de trastornos respiratorios condicionados por el sueño, apneas del sueño, del ronquido, de enfermedades renales agudas y crónicas, de la insuficiencia renal aguda y de la insuficiencia renal crónica, de alteraciones de la función intestinal, de la hipertensión arterial, de la hipertensión esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades que resultan por una supra-  
30 susceptibilidad del SNC, epilepsia y espasmos desencadenados centralmente o de estados de miedo, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central o de la apoplejía, de lesiones agudas y crónicas y enfermedades de órganos periféricos o miembros que son provocadas por eventos de isquemia o por eventos de reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo de grasas, de trombosis, de trastornos de la función de la vesícula biliar, de ataque por ectoparásitos, de enfermedades como consecuencia de una disfunción  
35 endotelial, de enfermedades por protozoos, de malaria, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para medidas quirúrgicas, para el empleo en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos o para el tratamiento de estados de choque o de la diabetes y lesiones tardías diabéticas o de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria y para conservar la salud y prolongar la vida.

La invención se refiere, además, al uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente  
40 compatibles para uso como medicamento.

La invención se refiere también a agentes curativos y terapéuticos/preparados farmacéuticos para la aplicación humana, veterinaria o fitoprotectora que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo, al igual que preparados farmacéuticos para la aplicación humana, veterinaria o fitoprotectora que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de una sal  
45 farmacéuticamente compatible del mismo, sola o en combinación con uno o varios de otros principios activos farmacológicos o medicamentos.

Medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente compatibles pueden aplicarse, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intramuscular, intravenosa, rectal, nasal, mediante inhalación, subcutánea o mediante una forma de administración transcutánea adecuada, dependiendo la aplicación preferida  
50 del cuadro respectivo de la enfermedad. Los compuestos de la fórmula I pueden pasar a emplearse en este caso solos o junto con coadyuvantes galénicos, a saber, tanto en medicina veterinaria como también en la medicina humana y en la fitoprotección. Los medicamentos contienen principios activos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente compatibles, por lo general, en una cantidad de 0,01 mg a 1 g por unidad de dosis.

5 Qué coadyuvantes son adecuados para la formulación medicamentosa deseada es habitual para el experto en la materia en virtud de su conocimiento científico. Junto a disolventes, formadores de gel, bases para supositorios, coadyuvantes de comprimidos y otros soportes de principios activos pueden utilizarse, por ejemplo, antioxidantes, agentes dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, agentes conservantes, solubilizantes o colorantes.

10 Para una forma de aplicación oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para ello tales como sustancias de soportes, estabilizadores o diluyentes inertes y se llevan, mediante los métodos habituales, a las formas de administración adecuadas tales como comprimidos, grageas, cápsulas enchufables, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Como soportes inertes pueden utilizarse, p. ej., goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular almidón de maíz. En este caso, la preparación puede tener lugar tanto como granulado seco como también como granulado húmedo. Como sustancias de soporte oleosas o como disolventes entran en consideración, por ejemplo, aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

15 Para la administración subcutánea, percutánea o intravenosa, los compuestos activos utilizados, en caso deseado con las sustancias habituales para ello, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros coadyuvantes se llevan a disolución, suspensión o emulsión. Como disolventes entran en consideración, p. ej.: agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, p. ej., etanol, propanol, glicerol, junto a ellos también soluciones de azúcares tales como disoluciones de glucosa o manita o también una mezcla a base de los distintos disolventes mencionados.

20 Como formulación farmacéutica para la administración en forma de aerosoles o sprays son adecuadas, p. ej., disoluciones, suspensiones o emulsiones del principio activo de la fórmula I en un disolvente farmacéuticamente inocuo, tal como, en particular, etanol o agua, o en una mezcla de este tipo de disolventes. La formulación puede contener, según sea necesario, también además otros coadyuvantes farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, así como un gas propulsor. Un preparado de este tipo contiene el principio activo habitualmente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 10, en particular de aproximadamente 0,3 a 3% en peso.

25 La dosificación del principio activo a administrar de la fórmula I y la frecuencia de la administración dependen del poder de acción y de la duración del efecto de los compuestos utilizados; además, también del tipo y gravedad de la enfermedad a tratar, así como del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del mamífero a tratar.

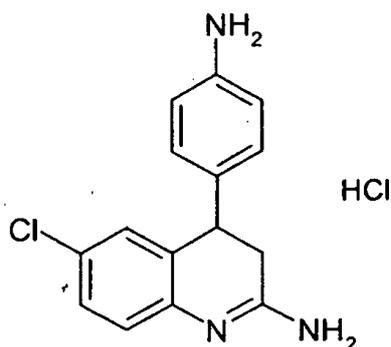
30 Por término medio, la dosis diaria de un compuesto de la fórmula I en un paciente de aproximadamente 75 kg de peso asciende al menos a 0,001 mg/kg, preferiblemente a 0,1 mg/kg hasta a lo sumo 30 mg/kg, preferiblemente 1 mg/kg de peso corporal. En situaciones agudas, por ejemplo inmediatamente después de padecer estados apnéuticos en alta montaña, pueden ser necesarias también dosis aún más elevadas. En particular, en el caso de aplicación i. v., por ejemplo en el caso de un paciente de infarto en la unidad de cuidados intensivos pueden ser necesarios hasta 300 mg/kg al día. La dosis diaria puede distribuirse en una o varias, por ejemplo en hasta 4 dosis individuales.

35 Descripciones del ensayo y ejemplos

Lista de las abreviaturas utilizadas:

P.f.	punto de fusión
min	minuto
MPRC	Cartucho L-026-30; SI60 40-63 µm; Super Vario Flash; pres. máx. 3 bares Götec-Labortechnik GmbH
MPLC	cromatografía líquida a presión media

Ejemplo 1: Hidrocloruro de 2-amino-4-(4-aminofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinolina



## a) 2-amino-6-cloro-4-fenilquinolina

- 5 Una suspensión agitada bajo una atmósfera de argón a base de 1,4 g de KOH en polvo en 25 ml de acetonitrilo anhidro se calentó a ebullición durante 30 minutos bajo condiciones de reflujo y, acto seguido, se mezcló con una disolución a base de 1,15 g de 2-amino-5-clorobenzofenona en 5 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla hirvió durante 12 horas en el refrigerador de reflujo. Después del enfriamiento, se vertió sobre hielo, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y el disolvente se separó por destilación.  
P.f.: 123-125°C.

## b) 2-acetilamino-6-cloro-4-fenilquinolina

- 10 Una mezcla a base de 0,1 g de 2-amino-6-cloro-4-fenilquinolina y 8 ml de acetanhídrido se agitó durante 1 hora a 70°C, el disolvente se separó por destilación, el residuo sólido se mezcló agitando con agua y la sustancia cristalina se separó por filtración.  
P.f.: 178-182°C.

## c) 2-acetilamino-6-cloro-4-(4-nitrofenil)-quinolina

- 15 200 mg de 2-acetilamino-6-cloro-4-fenilquinolina se incorporaron a 0°C en porciones en 4 ml de HNO<sub>3</sub> al 100%, se agitaron durante 30 min a 0°C hasta 5°C, y la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada. Después de la neutralización con NaOH 2n se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se separó por destilación. El residuo sólido se separó por ebullición varias veces con diisopropiléter y el disolvente del filtrado se concentró por evaporación hasta que la sustancia se separaba de forma cristalina.  
20 P.f.: a partir de 180°C, con descomposición.

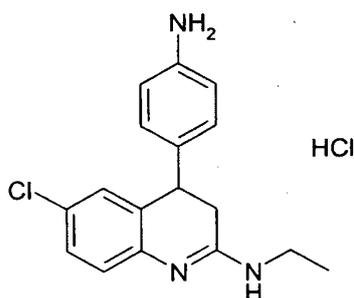
## d) 2-amino-6-cloro-4-(4-aminofenil)-quinolina

- 25 A una suspensión de 0,59 g de 2-acetilamino-6-cloro-4-(4-nitrofenil)-quinolina y 0,29 g de polvo de hierro se añadieron gota a gota 1,8 ml de ácido clorhídrico concentrado, acto seguido se calentó durante 4 horas a reflujo, y la mezcla de reacción caliente se separó por filtración. El disolvente se separó por destilación, se realizó una MPLC en un cartucho de MPRC con una mezcla a base de 10 partes en volumen de diclorometano y 1 parte en volumen de metanol y se obtuvo la sustancia en forma de un aceite amarillo viscoso.

## e) 2-amino-4-(4-aminofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinolina

- 30 A una disolución de 255 mg de 2-amino-6-cloro-4-(4-aminofenil)-quinolina en 3,4 ml de agua y 22 ml de etanol se añadieron, en el transcurso de una hora y con agitación, 6,76 g de amalgama de sodio. Se agitó durante una noche, se decantó del precipitado de Hg y el disolvente se destiló a presión reducida. Después de llevar a cabo una cromatografía en columna MPLC en una mezcla a base de 10 partes en volumen de acetato de etilo, 5 en partes en volumen de metanol, 5 partes en volumen de n-heptano, 5 partes en volumen de diclorometano y 1 parte en volumen de amoníaco (concentrado), se acidificó con un poco de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se separó por destilación y el residuo se llevó a cristalización bajo un poco de acetato de etilo.  
35 P.f.: a partir de 300°C, con descomposición.

Ejemplo 2: Hidrocloruro de 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-etilamino-3,4-dihidroquinolina



## a) 6-cloro-2-etilamino-4-(4-nitrofenil)-quinolina

500 mg de 2-acetilamino-6-cloro-4-(4-nitrofenil)-quinolina (Compuesto 1 c) se suspendieron en 10 ml de THF y bajo argón se añadieron en porciones a 2,9 ml de complejo de borano-THF. Después de la formación de espuma, resultó una disolución amarilla. Después de agitar durante 12 horas a la temperatura ambiente, la disolución se mezcló con 5 ml de etanol y 2 ml de HCl concentrado y se calentó en baño de agua, se enfrió y el agua se separó por destilación. El residuo se mezcló con agua, se alcalinizó con NaOH 2 N, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. El producto se purificó por cromatografía mediante MPLC con el uso de un cartucho de MPRC, con una mezcla a base de 1 parte en volumen de acetato de etilo y 2 partes en volumen de tolueno. Se aisló un producto sólido amarillo.  
P.f.: 145-150°C.

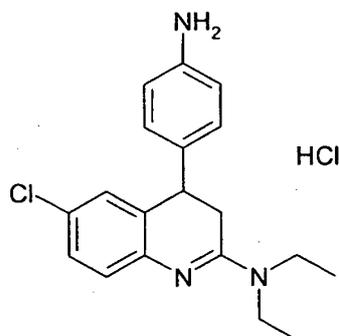
## b) 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-etilamino-quinolina

254 mg de 6-cloro-2-etilamino-4-(4-nitrofenil)-quinolina se suspendieron en 1,6 ml de diglima y se mezclaron con 9 mg de ftalocianina de hierro y 97 mg de 2-bromoetanol. La mezcla se agitó durante 3 minutos a la temperatura ambiente y luego se inyectaron 3,1 ml de disolución de NaBH<sub>4</sub> (0,5 M en diglima). Tuvo lugar una reacción exotérmica que se mantuvo con un baño de agua a la temperatura ambiente. La mezcla verde negruzca se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se combinó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Mediante MPLC, utilizando un cartucho de MPRC con una mezcla a base de una 1 parte en volumen de acetato de etilo y 1 parte en volumen de tolueno, el producto se purificó por cromatografía. El producto se disolvió en un poco de acetato de etilo, se acidificó con HCl etéreo, se agitó a temperatura ambiente y se filtró con succión.  
P.f.: 308-314°C.

## c) 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-etilamino-3,4-dihidroquinolina

148 mg de 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-etilamino-quinolina se disolvieron en 10,3 ml de etanol y 1,6 ml de agua y, en el espacio de una hora, se mezclaron con 3,6 g de amalgama de mercurio-sodio. Se agitó durante una noche, se decantó del precipitado de Hg y el disolvente se destiló bajo presión reducida. Se acidificó con un poco de ácido clorhídrico concentrado, el disolvente se separó por destilación y el residuo se llevó a cristalización con un poco de acetato de etilo.  
P.f: a partir de 310°C, con descomposición.

Ejemplo 3: Hidrocloruro de 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-3,4-dihidroquinolina



a) 6-cloro-2-(N-acetil-N-etilamino)-4-(4-nitrofenil)-quinolina

600 mg de 6-cloro-2-etilamino-4-(4-nitrofenil)-quinolina (Compuesto 2a) se añadieron a 0,19 g de acetanhídrido. La mezcla se hirvió a 70°C durante 4 horas, se enfrió y el acetanhídrido se separó por destilación. El residuo se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y el producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo.

5 b) 6-cloro-2-dietilamino-4-(4-nitrofenil)-quinolina

570 mg de 6-cloro-2-(N-acetil-N-etilamino)-4-(4-nitrofenil)-quinolina se suspendieron en 11,4 ml de THF y se añadieron en porciones, bajo argón, a 3,1 ml de complejo de borano-THF. La temperatura ascendió a 30°C. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación y el residuo se mezcló con 50 ml de etanol y 20 ml de HCl concentrado y se calentó en el baño de agua, se enfrió y el agua se separó por destilación. El residuo se mezcló con agua, se alcalinizó con NaOH 2N, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. El producto se purificó por cromatografía mediante MPLC utilizando un cartucho de MPRC con una mezcla a base de 10 partes en volumen de acetato de etilo, 5 partes en volumen de n-heptano 5 partes en volumen de diclorometano, 5 partes en volumen de metanol y 1 parte en volumen de disolución amoniacal acuosa concentrada. Se aisló un producto sólido amarillo.  
P.f: 133-138°C.

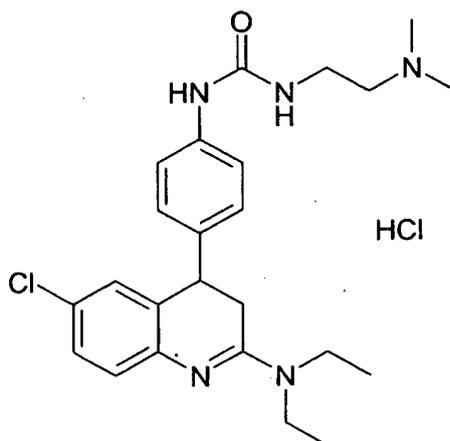
c) 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-quinolina

A una disolución de 380 mg de 6-cloro-2-dietilamino-4-(4-nitrofenil)-quinolina en 12,7 ml de ácido acético glacial se añadieron 179 mg de polvo de hierro, a continuación se añadieron gota a gota 3,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y se hirvió durante 2 horas a 70°C. El disolvente se separó por destilación, el residuo se mezcló con agua y se alcalinizó con NaOH 2n. Esta fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El producto es un aceite viscoso pardo oscuro.

d) 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-3,4-dihidroquinolina

A una disolución de 250 mg de 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-quinolina en 2,5 ml de agua y 16 ml de etanol se añadieron en el transcurso de 5 horas y con agitación, 5,49 g de amalgama de sodio-mercurio. Se agitó a lo largo de una noche, se decantó del precipitado de Hg y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto sólido en forma de un material residual claro se disolvió en un poco de acetato de etilo, se acidificó con HCl etéreo, se agitó a la temperatura ambiente y se filtró con succión.  
P.f.: 128-134°C

Ejemplo 4: Hidrocloruro de N-(2-dimetilaminoetil)-N'-4-[(6-cloro-3,4-dihidro-2-dietilaminoquinolin-4-il)fenil]urea



30

a) Carbamato de O-(2-nitrofenil)-N-4-[(6-cloro-3,4-dihidro-2-dietilaminoquinolin-4-il)fenilo]

62 mg de 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-3,4-dihidroquinolina (Ejemplo 3) se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 46 mg de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Después de poco tiempo precipitó un

sólido. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, se separó por destilación diclorometano. El producto se aisló en forma de un sólido claro.

b) N-(2-dimetilaminoetil)-N'-[4-(6-cloro-3,4-dihidro-2-dietilaminoquinolin-4-il)fenil]urea

5 105 mg de carbamato de O-(2-nitrofenil)-N-[4-(6-cloro-3,4-dihidro-2-dietilaminoquinolin-4-il)fenilo] se disolvieron en 5 ml de THF. A continuación, se añadieron gota a gota 21 mg de N,N-dimetiletilediamina y se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación y el residuo se extrajo con agua y acetato de etilo. El producto se purificó por cromatografía mediante MPLC utilizando un cartucho de MPRC con una mezcla a base 10 partes en volumen de acetato de etilo, 5 partes en volumen de n-heptano, 5 partes en volumen de diclorometano, 5 partes en volumen de metanol y 1 parte en volumen de disolución amoniacal acuosa concentrada. El producto  
10 obtenido se mezcló con agua, HCl 2N y HCl al 10%, y la disolución transparente se liofilizó durante una noche. Se obtuvo el producto en forma de un producto sólido higroscópico que se disolvió en un poco de acetato de etilo, se acidificó con HCl etéreo, se agitó a la temperatura ambiente y se filtró con succión.  
Rf = 0,57 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/heptano/diclorometano/amoníaco 10:5:5:5:1)

15 1H-RMN (DMSO-d6):  $\delta$  = 1,07 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,80 (d, 2H), 3,13 (q, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,83 (q, 2H), 4,39 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 9,11 (s, 1H)  
MS: m/z = 441 (m)+

Datos farmacológicos:

Descripción del ensayo: Determinación del efecto inhibitor de NHE

20 En este ensayo se determinó la recuperación del pH intracelular (pH<sub>i</sub>) después de una acidificación que se inicia en el caso de NHE funcional, también bajo condiciones exentas de bicarbonato. Para ello, el pH<sub>i</sub> se determinó con el colorante de fluorescencia sensible al pH BCECF (Calbiochem, se empleó el precursor de BCECF-AM). Las células se cargaron primeramente con BCECF. La fluorescencia por BCECF se determinó en un "espectrómetro de fluorescencia Ratio" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., EE.UU.) a longitudes de onda de  
25 excitación de 505 y 440 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm y se convirtió en el pH<sub>i</sub> mediante curvas de calibración. Las células se incubaron ya a la carga de BCECF en tampón NH<sub>4</sub>Cl (pH 7,4) (tampón NH<sub>4</sub>Cl: NaCl 115 mM, NH<sub>4</sub>Cl 20 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgSO<sub>4</sub> 1 mM, Hepes 20 mM, glucosa 5 mM, 1 mg/ml de BSA; con NaOH 1 M se ajustó un pH de 7,4). La acidificación intracelular se indujo mediante la adición de 975  $\mu$ l de un tampón exento de NH<sub>4</sub>Cl (véase más bajo) a partes alícuotas de 25  $\mu$ l de las células incubadas en tampón NH<sub>4</sub>Cl. La  
30 subsiguiente velocidad de la recuperación del pH se registró en el caso de NHE1 a los dos minutos, en el caso de NHE2 a los cinco minutos y en el caso de NHE3 a los tres minutos. Para el cálculo de la potencia inhibitor de las sustancias testadas, las células se examinaron primero en tampón en las que tuvo lugar una recuperación completa del pH o bien no tuvo lugar en absoluto recuperación alguna del pH. Para la recuperación completa del pH (100%),  
35 las células se incubaron en tampón con contenido en Na<sup>+</sup> (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,25 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,97 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, con NaOH 1 M se ajustó un pH de 7,0). Para la determinación del valor 0%, las células se incubaron en un tampón exento de Na<sup>+</sup> (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,25 mM, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,97 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM, con NaOH 1 M se ajustó un pH de 7,0). Las sustancias a ensayar se aplicaron en el tampón con contenido en Na<sup>+</sup>. La recuperación del pH intracelular a cada una de las concentraciones testadas de una sustancia se expresó en  
40 porcentaje de la recuperación máxima. A partir de los valores porcentuales de la recuperación del pH se calculó mediante el programa Sigma-Plot, el valor CI<sub>50</sub> de la respectiva sustancia para los distintos subtipos de NHE.

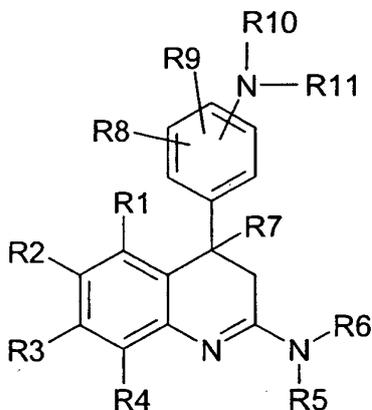
El efecto inhibitor (valores CI<sub>50</sub>) de diversos compuestos de ejemplo en el NHE3 se recoge en la siguiente Tabla:

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
1	4,39
2	10,87
3	9,19
4	13,85

45

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde significan:

5 R1, R2, R3 y R4,  
independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R5 y R6,  
10 independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos C o ciclopropil-CH<sub>2</sub>-,

o  
R5 y R6  
15 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que uno ó dos grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por NR<sub>12</sub>, azufre, oxígeno, C(O) o SO<sub>2</sub>;

R12 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

R7 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C;

R8 y R9,  
20 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, OH, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>;

R10 y R11,  
independientemente uno de otro, R<sub>13</sub>-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde

m cero, 1, 2, 3 ó 4;

n cero o 1;

B -CO-, -CONR<sub>14</sub>- o -SO<sub>2</sub>-;

R<sub>14</sub> hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

R<sub>13</sub> hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 1-morfolinilo, -COOR<sub>15</sub>, OR<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> o fenilo que, independientemente uno de otro, porta 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo de cloro, flúor, metilo y metoxi;

R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub>,

independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

o  
R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub>

35 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por NR<sub>19</sub>, azufre, oxígeno C(O) o SO<sub>2</sub>;

R<sub>19</sub> hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

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

R1, R2, R3 y R4,  
independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

- R5 y R6,  
independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos C o ciclopropil-CH<sub>2</sub>-,  
o  
5 R5 y R6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros;  
R7 hidrógeno;  
R8 y R9,  
10 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, CH<sub>3</sub>O, CF<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>;  
R10 y R11,  
independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde  
m cero, 1, 2, 3 ó 4;  
n cero o 1;  
15 B -CO-, -CONR14- o -SO<sub>2</sub>;  
R14 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
R13 hidrógeno, alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), 1-morfolinilo, -COOR15, OR16, NR17R18 o fenilo que, independientemente uno de otro, porta 1 ó 2 sustituyentes elegidos del grupo de cloro, flúor, metilo y metoxi;  
20 R15, R16, R17 y R18,  
independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
o  
R10 y R11  
25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por oxígeno o NR19;  
R19 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C;  
así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.
3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en donde significan:  
30 R1, R2, R3 y R4,  
independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, metilo, etilo, NH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
R5 y R6,  
35 independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> o cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos C;  
R7 hidrógeno;  
R8 y R9,  
independientemente uno de otro, hidrógeno, Cl o metilo;  
40 R10 y R11,  
independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde  
m cero, 1, 2, 3 ó 4;  
n cero o 1;  
B -CO-, -CONR14- o -SO<sub>2</sub>;  
45 R14 hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
R13 hidrógeno, metilo, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-metilpiperazinilo), -COOR15, OR16 o NR17R18;  
R15, R16, R17 y R18,  
independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
o  
50 R10 y R11  
forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por oxígeno o NR19;  
R19 hidrógeno o metilo;  
así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.
- 55 4. Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en donde significan:  
R1 y R3,  
hidrógeno;  
R2 y R4,  
independientemente uno de otro, hidrógeno o Cl;

- R5 y R6,  
 independientemente uno de otro, hidrógeno, metilo o etilo;  
 R7 hidrógeno;  
 R8 y R9,  
 independientemente uno de otro, hidrógeno o Cl;  
 5 R10 y R11,  
 independientemente uno de otro, R13-(C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>)-B<sub>n</sub>, en donde  
 m cero, 1, 2, 3 ó 4;  
 n cero o 1;  
 10 B -CONR14-;  
 R14 hidrógeno o metilo;  
 R13 hidrógeno, metilo, cicloalquilo con 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-(4-  
 metilpiperazinilo), -COOR15, OR16 o NR17R18;  
 R15, R16, R17 y R18,  
 15 independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C;  
 o  
 R10 y R11  
 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros, en  
 el que un grupo CH<sub>2</sub> puede estar reemplazado por NR19;  
 20 R19 hidrógeno o metilo;  
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

5. Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, elegidos del grupo:

- 25 2-amino-4-(4-aminofenil)-6-cloro-3,4-dihidroquinolina,  
 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-etilamino-3,4-dihidroquinolina,  
 4-(4-aminofenil)-6-cloro-2-dietilamino-3,4-dihidroquinolina

y

N-(2-dimetilaminoetil)-N'-4-[(6-cloro-3,4-dihidro-2-dietilaminoquinolin-4-il)fenil]urea,  
 así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

6. Compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las  
 30 reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamento.

7. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las  
 reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de alteraciones del  
 35 impulso respiratorio, de trastornos respiratorios, de trastornos respiratorios condicionados por el sueño, apneas del  
 sueño, del ronquido, de enfermedades renales agudas y crónicas, de la insuficiencia renal aguda y de la  
 insuficiencia renal crónica, de alteraciones de la función intestinal, de la hipertensión arterial, de la hipertonía  
 esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, de enfermedades que resultan por una supra-  
 susceptibilidad del SNC, epilepsia y espasmos desencadenados centralmente o de estados de miedo, depresiones y  
 40 psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico o central o de la apoplejía, enfermedades  
 degenerativas del SNC, disminución del rendimiento de la memoria, demencia y enfermedad de Alzheimer y de  
 lesiones agudas y crónicas y enfermedades de órganos periféricos o miembros que son provocadas por eventos de  
 isquemia o por eventos de reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del metabolismo de grasas, de trombosis, de  
 45 trastornos de la función de la vesícula biliar, de ataque por ectoparásitos, de enfermedades como consecuencia de  
 una disfunción endotelial, de enfermedades por protozoos, de malaria, de estados de choque o de la diabetes y  
 lesiones tardías diabéticas o de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o  
 secundaria, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para medidas quirúrgicas, para el empleo en  
 operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos y para conservar la salud y prolongar la vida.

8. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las  
 reivindicaciones 1 a 5, en combinación con otros medicamentos o principios activos para la preparación de un  
 50 medicamento para el tratamiento o la profilaxis de alteraciones del impulso respiratorio, de trastornos respiratorios,  
 de trastornos respiratorios condicionados por el sueño, apneas del sueño, de enfermedades renales  
 agudas y crónicas, de la insuficiencia renal aguda y de la insuficiencia renal crónica, de alteraciones de la función  
 intestinal, de la hipertensión arterial, de la hipertonía esencial, de enfermedades del sistema nervioso central, de  
 enfermedades que resultan por una supra-susceptibilidad del SNC, epilepsia y espasmos desencadenados  
 55 centralmente o de estados de miedo, depresiones y psicosis, de estados isquémicos del sistema nervioso periférico  
 o central o de la apoplejía, de lesiones agudas y crónicas y enfermedades de órganos periféricos o miembros que  
 son provocadas por eventos de isquemia o por eventos de reperfusión, de aterosclerosis, de trastornos del  
 metabolismo de grasas, de trombosis, de trastornos de la función de la vesícula biliar, de ataque por ectoparásitos,

- de enfermedades como consecuencia de una disfunción endotelial, de enfermedades por protozoos, de malaria, de estados de choque o de la diabetes y lesiones tardías diabéticas o de enfermedades en las que la proliferación celular representa una causa primaria o secundaria, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para medidas quirúrgicas, para el empleo en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos y para conservar la salud y prolongar la vida.
- 5
9. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, solos o en combinación con otros medicamentos o principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de alteraciones del impulso respiratorio y/o de trastornos respiratorios condicionados por el sueño tales como apneas del sueño.
- 10
10. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, solos o en combinación con otros medicamentos o principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del ronquido.
11. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, solos o en combinación con otros medicamentos o principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades renales agudas o crónicas, de la insuficiencia renal aguda o de la insuficiencia renal crónica.
- 15
12. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, solos o en combinación con otros medicamentos o principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de alteraciones de la función intestinal.
- 20
13. Preparado farmacéutico para la aplicación humana, veterinaria o fitoprotectora que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5.
- 25
14. Preparado farmacéutico para la aplicación humana, veterinaria o fitoprotectora que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente compatible del mismo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con otros principios activos farmacológicos o medicamentos.