

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 141**

51 Int. Cl.:

C07D 217/14 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2006 E 06805671 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 1928836**

54 Título: **4-feniltetrahidroisoquinolinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento, así como medicamento que las contiene**

30 Prioridad:

20.09.2005 DE 102005044817

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

04.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LANG, HANS-JOCHEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 550 141 T3

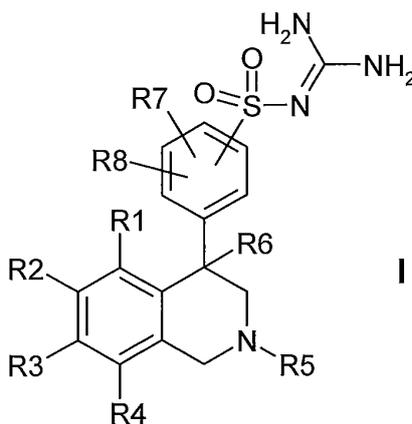
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

4-feniltetrahidroisoquinolinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento, así como medicamento que las contiene

5 La invención se refiere a 4-feniltetrahidroisoquinolinas sustituidas. Medicamentos que contienen los compuestos de este tipo son útiles en la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades. Así, los compuestos se pueden emplear, entre otros, en el caso de enfermedades renales tales como insuficiencia renal aguda o crónica, en el caso de trastornos de la función biliar y en el caso de trastornos respiratorios tales como ronquido o apneas del sueño.

La invención se refiere a compuestos de la Fórmula I



I

- 10 en donde significan:
 R1 y R3
 hidrógeno;
 R2 y R4,
 independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
 15 R5 hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;
 R6 hidrógeno o metilo;
 R7 y R8
 hidrógeno;

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

- 20 Especialmente preferida es N-diaminometilen-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-bencenosulfonamida, así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

En una forma de realización, se prefieren 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, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂, por ejemplo Cl. En una forma de realización se prefieren compuestos de la Fórmula I, en los que R2 y R4 no son hidrógeno.

- 25 En otra forma de realización, se prefieren compuestos de la Fórmula I, en los que R5 se describe por hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo, por ejemplo metilo.

En otra forma de realización, se prefieren compuestos de la Fórmula I, en los que R6 se describe por hidrógeno o metilo.

En otra forma de realización, se prefieren compuestos de la Fórmula I, en los que R7 y R8 son hidrógeno.

Si los compuestos de la Fórmula I contienen uno o varios centros de asimetría, entonces éstos pueden estar configurados, independientemente de otro, tanto en S como también en R. Los compuestos pueden presentarse como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas en todas las relaciones.

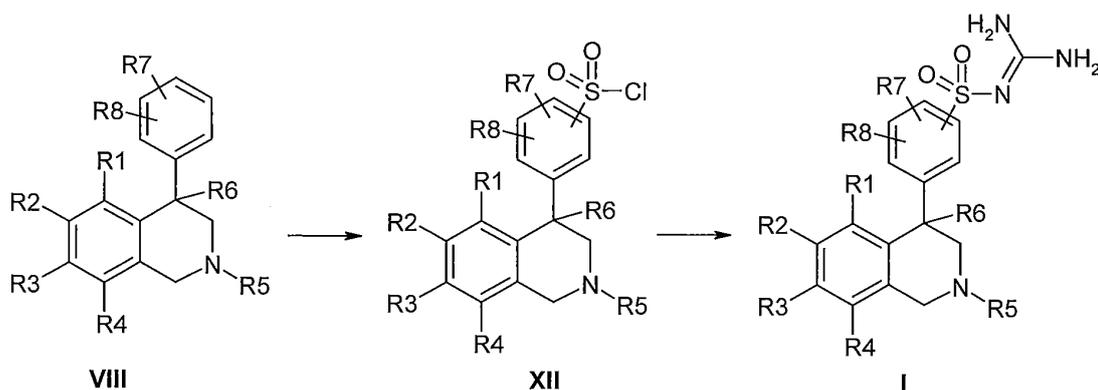
La presente invención comprende todas las posibles formas tautómeras de los compuestos de la Fórmula I.

- 5 La presente invención comprende, además, derivados de los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo solvatos tales como hidratos y aductos de alcoholes, ésteres, profármacos y otros derivados fisiológicamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I, así como metabolitos activos de los compuestos de la Fórmula I. La invención comprende, asimismo, todas las modificaciones cristalinas de los compuestos de la Fórmula I.

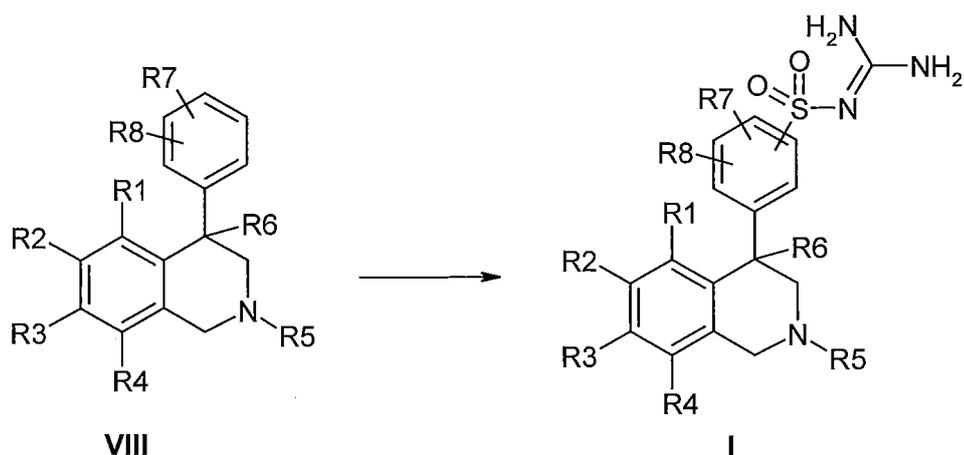
- 10 Si los compuestos de la Fórmula I contienen uno o varios grupos de carácter ácido o básico o bien uno o varios heterociclos de carácter básico, entonces pertenecen a la invención también las correspondientes sales fisiológica o toxicológicamente compatibles, en particular las sales farmacéuticamente utilizables. Así, los compuestos de la Fórmula I pueden ser desprotonados en un grupo de carácter ácido y, por ejemplo, pueden utilizarse como sales de metales alcalinos, preferiblemente sales de sodio o potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. 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: de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o 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, por ejemplo haluros, en particular hidrocloruros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, p-toluensulfonatos, adipinatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleinatos y pamoatos (este grupo corresponde también a los aniones fisiológicamente aceptables); pero también trifluoroacetatos.

Objeto de la invención son también los procedimientos descritos en lo que sigue para la preparación de compuestos de la Fórmula I.

- 25 Los compuestos de la Fórmula I descritos en esta memoria se pueden preparar mediante clorosulfonación de compuestos de la Fórmula VIII mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia, con subsiguiente reacción con guanidina según procedimientos conocidos por el experto en la materia (tal como se describe, p. ej., en Synthetic Communications, 33(7), 1073; 2003).

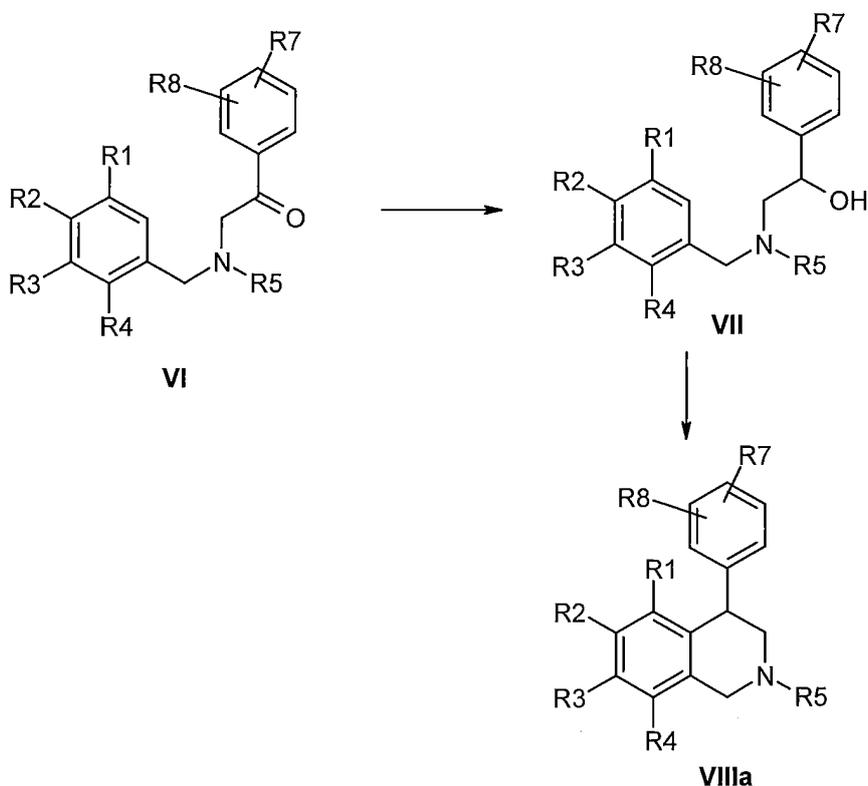


- 30 La etapa intermedia de la Fórmula XII, obtenida después de la clorosulfonación, no necesita en este caso ser aislada, sino que puede continuar haciéndose reaccionar directamente con guanidina.



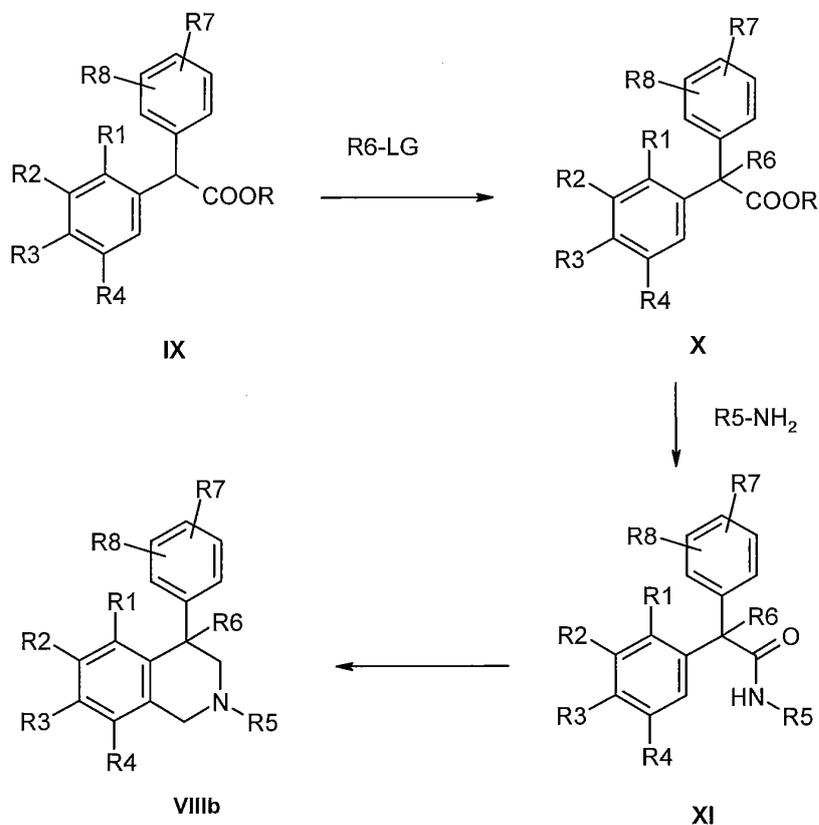
Los compuestos de partida de la Fórmula VIII se pueden preparar como sigue:

5 Mediante reducción de la agrupación carbonilo en compuestos de la Fórmula VI, por ejemplo con borohidruro de sodio, y subsiguiente ciclación catalizada con ácidos o bases de los alcoholes de la Fórmula VII resultantes (véase, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int. 1995, 27, 513) tetrahydroisoquinolinas de la Fórmula VIIIa se pueden preparar según el procedimiento conocido por el experto en la materia, poseyendo R1 a R8 el significado arriba indicado.



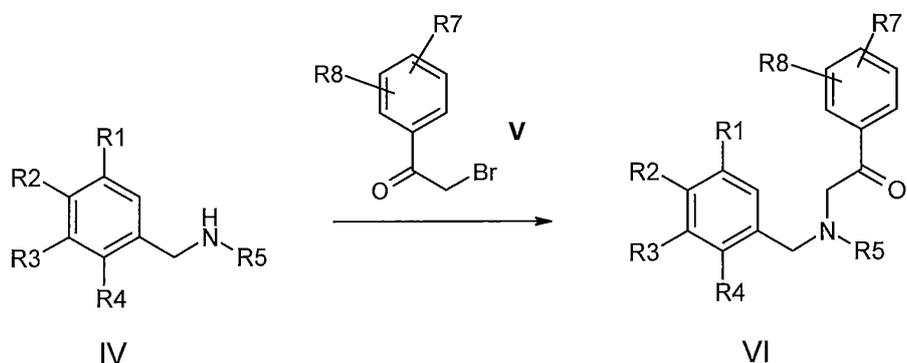
10 Para la preparación de compuestos de la Fórmula I ramificados con alquilo, en los que R6 no es hidrógeno, los correspondientes ésteres del ácido difenilacético de la Fórmula IX se pueden alquilar en posición alfa con R6 según métodos conocidos. Los compuestos de la Fórmula X pueden transformarse mediante procesos estándares en las

correspondientes amidas de la Fórmula XI, en la que en una reacción análoga a Pictet-Spengler, se transforman en las tetrahydroisoquinolinas de la Fórmula VIIIb deseadas (véase Tetrahedron 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 340), en donde R1 a R8 están definidos como arriba y LG corresponde a un grupo lábil habitual en las alquilaciones tal como, por ejemplo, bromuro, cloruro, tosilato o mesilato.



5

Los compuestos de la Fórmula VI arriba empleados se preparan preferiblemente a partir de bencilaminas de la Fórmula IV de un modo conocido por el experto en la materia y de los correspondientes compuestos de alfa-acetofenona amino-sustituídos de la Fórmula V, en donde R1 a R8 están definidos como arriba,

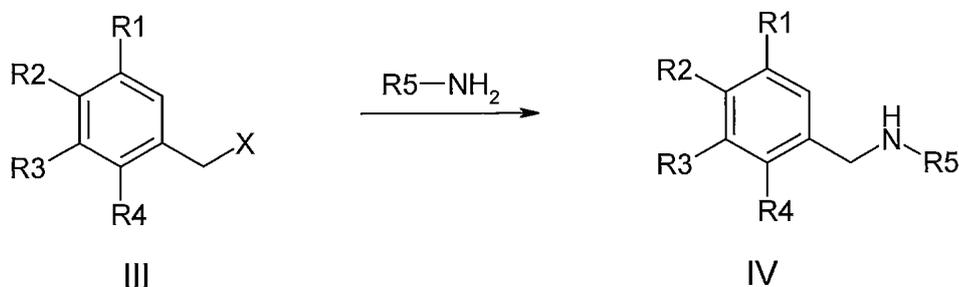


10

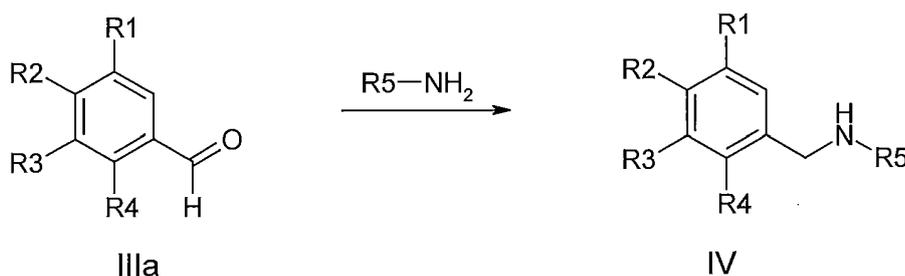
Los compuestos de alfa-bromoacetofenona de la Fórmula V se pueden obtener en procedimientos conocidos por la bibliografía a partir de los correspondientes precursores de acetofenona mediante bromación.

Los precursores de bencilamina de la Fórmula IV pueden sintetizarse, en el caso de que no estén comercialmente disponibles, según procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia, a partir de los correspondientes haluros de bencilo, por ejemplo cloruros o bromuros de bencilo de la Fórmula III y de las correspondientes aminas $R5-NH_2$,

5 en donde R1 a R5 están definidos como arriba y X es F, Cl, Br o I, en particular Cl o Br.



Alternativamente, los compuestos de la Fórmula IV también son accesibles mediante aminación reductora de un aldehído de la Fórmula IIIa según el procedimiento convencional conocido por el experto en la materia, en donde R1 a R5 están definidos como arriba.



10

Los compuestos de las Fórmulas III y IIIa, IX y R6-LG y $R5-NH_2$ están comercialmente disponibles o pueden prepararse según el o análogamente al procedimiento descrito en la bibliografía, conocido por el experto en la materia.

15 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 secados habituales.

Se pudo demostrar que compuestos de la Fórmula I son extraordinarios inhibidores del intercambiador sodio-hidrógeno (NHE), en particular del intercambiador sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3). Además, los compuestos de la Fórmula I son también extraordinarios inhibidores del intercambiador sodio-hidrógeno del subtipo 5 (NHE5).

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 del conocimiento, directamente tal 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 Tetrahydroisoquinolinas como inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno del subtipo 3 (NHE3) se describen ya en las solicitudes de patente WO03048129, WO2004085404 y las solicitudes alemanas N.ºs. 102004046492.8 y 102005001411.9. En la solicitud de patente WO03055880 se describe la clase de compuestos relacionada de las sales de tetrahydroisoquinolinio como inhibidores de NHE3. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los

compuestos de la Fórmula I descritos en esta memoria representan asimismo potentes inhibidores del NHE3 y del NHE5, y con ello poseen ventajosas propiedades farmacológicas y farmacocinéticas.

5 El NHE3 se encuentra en el cuerpo de diferentes especies, preferiblemente en la vesícula biliar, el intestino y en el riñón (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). El NHE5 está expresado sólo en las neuronas y, por lo tanto, es específico para el cerebro (*Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 281: C1146-C1157, 2001).

10 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.

10 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.

15 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.

25 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.

30 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.

35 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.

45 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.

50 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 reperfusión.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, como medicamentos antiarrítmicos.

5 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
10 utilizados de acuerdo con la invención pueden utilizarse, como consecuencia de la inhibición del mecanismo de intercambio de Na^+/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.

15 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.

20 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).

25 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.

30 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 consecuencia de una co-medicación con inhibidores de NHE, puede aumentarse, además, la dosis de los agentes
35 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.

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

40 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 carboanhidrasas, inhibidores del sistema transportador de iones bicarbonato tales como del cotransportador sodio-bicarbonato (NBC) o del intercambiador cloruro-bicarbonato dependiente del sodio (NCBE), así como con otros inhibidores de NHE, con efecto inhibidor sobre otros subtipos de NHE, como participantes en la
45 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.

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
50 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 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 carboanhidrasa, 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.

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 reperusión 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 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 y/o con inhibidores de la carboanhidrasa tal 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 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.

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 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, politiazida, 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 β -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, diazoxido, 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.

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 esteroides y no esteroides.

Además, se encontró que inhibidores de NHE muestran una influencia favorable de las lipoproteínas del suero. Por 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 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 tromboticas.

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, glimepirida, 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 adecuan 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.

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.

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 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 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 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-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 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.

El término demencia designa una decadencia de la capacidad de rendimiento mental. Por ella se entiende, ante todo, la disminución del rendimiento de la memoria y la capacidad del pensamiento. La demencia por la edad o demencia senil designa una degradación mental progresiva y adquirida en personas de edad avanzada que ha de atribuirse a anomalías estructurales y/o metabólicas en el sistema nervioso central. Aproximadamente el 7% de la población de más de 65 años padece una demencia acusada de diferente modo. Las causas de demencia son variables: la enfermedad de Alzheimer representa, con hasta un 50%, la forma más frecuente, seguida de demencias vasculares tales como demencia de multi-infarto y combinaciones de estas dos formas. Causas mucho más raras son mutaciones Tau, enfermedades de priones, enfermedades de expansión de poliglutamina tal como la enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas, y Parkinson. Además, se conocen también demencias secundarias después de y/o en el caso de infecciones (p. ej., con el VIH), traumas cerebrales, tumores cerebrales o intoxicaciones (p. ej., con alcohol).

El concepto de la consolidación de la memoria se basa en que contenidos de la memoria de nueva formación se pueden estabilizar a lo largo del tiempo y, con ello, se vuelven menos sensibles a alteraciones por nuevas informaciones y funciones erróneas del cerebro. Con ayuda del modelo celular preestablecido del potenciamiento a largo plazo (LTP) se pueden examinar aspectos y mecanismos esenciales de la formación y consolidación de la memoria (Neuroscientist. 9:463-474. 2003; Brain Res Brain Res Rev. 45: 30-37, 2004; Physiol Rev. 84: 87-136, 2004).

Una de las regiones del cerebro más importantes en la que se almacenan y elaboran informaciones es la formación del hipocampo. Es conocido desde hace tiempo que en el hipocampo determinados modelos de estimulación eléctrica (tetanización) conducen a alteraciones de la eficiencia sináptica (Bliss y Lomo, J Physiol. 232: 331-356, 1973), que hoy en día se denomina como 'potenciación a largo plazo' o 'LTP' y que posteriormente se confirmaron en otras zonas del cerebro de los más diversos mamíferos, tanto in vitro como también in vivo. La LTP se considera hoy en día como un componente importante del mecanismo neuronal que se fundamenta en el aprendizaje y la memoria. Además, es conocido que una LTP débil se correlaciona con una memoria a corto plazo y un LTP fuerte se correlaciona con la memoria a largo plazo (J Neurosci. 20: 7631-7639, 2000; Proc Natl Acad Sci USA 97: 8116-8121, 2000).

El hipocampo juega un papel central en el caso de procesos de aprendizaje y de memoria episódicos, tridimensionales y declarativos, es esencial para la orientación en el espacio y el recuerdo de estructuras tridimensionales y juega un papel importante en el control de funciones autónomas y vegetativas (McEwen 1999, Stress and hippocampal plasticity, Annual Review of Neuroscience 22: 105-122). En el caso de enfermedades de demencia del hombre, la mayoría de las veces están perturbados los procesos de aprendizaje y de memoria en los que participa el hipocampo. Algo similar se demostró en experimentos con animales en otros mamíferos.

Así, pudo demostrarse que ratones viejos presentan, en comparación con ratones jóvenes, déficits en la memoria tridimensional y en la LTP, y que sustancias que mejoraban la LTP reducían al mismo tiempo los déficits de memoria (Bach et al. 1999, Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. Proc Natl Acad Sci USA. 27; 96: 5280-5; Fujii y Sumikawa 2001, Acute and chronic nicotine exposure reverse age-related declines in the induction of long-term potentiation in the rat hippocampus. Brain Res. 894: 347-53, Clayton et al. 2002, A hippocampal NR2B deficit can mimic age-related changes in long-term potentiation and spatial learning in the Fischer 344 rat. J Neurosci. 22; 3628-37).

En animales transgénicos y mediante la aplicación de péptidos beta-amiloides pudo demostrarse in vivo e in vitro que los péptidos empeoran o bien perturban la conservación de la LTP (Ye y Qiao 1999, Suppressive action produced by beta-amyloid peptide fragment 31-35 on long-term potentiation in rat hippocampus is N-methyl-D-aspartate receptor-independent: it's offset by (-)huperzine A. Neurosci Lett. 275: 187-90. Rowan et al 2003, Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 358: 821-8, Gureviciene et al. 2004, Normal induction but accelerated decay of LTP in APP + PS1 transgenic mice. Neurobiol Dis 15: 188-95). La merma de la LTP o bien de las funciones de memoria pudo corregirse mediante Rolipram e inhibidores de colinesterasa, tal como se emplean también en la terapia humana del Alzheimer (Ye y Qiao 1999, Gong et al. 2004, Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment. J Clin Invest. 114: 1624-34).

Por consiguiente, es de esperar que sustancias que mejoran la LTP, tengan también un efecto positivo en enfermedades que van acompañadas de alteraciones cognitivas y demencia.

Sorprendentemente, se encontró que inhibidores del NHE5 celular potencian la LTP. Con ello, se ha de esperar un efecto mejorador de la memoria del inhibidor en el caso de enfermedades de demencia tal como Alzheimer y formas de demencia similares al Alzheimer. El empleo de un inhibidor de NHE5 tiene, con respecto a los principios activos hasta ahora empleados en estas enfermedades tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, la ventaja de que previsiblemente serán escasos o faltarán efectos sistémicos, dado que el NHE5 sólo se expresa en neuronas y, por lo tanto, es específico para el cerebro (Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 281: C1146-C1157, 2001).

Por lo tanto, los inhibidores de NHE5 se adecuan para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos de la memoria y enfermedades de demencia tales como la demencia por la edad, Alzheimer, demencias vasculares tales como, por ejemplo, demencia multi-infarto, combinaciones de Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares, mutaciones Tau, enfermedades de priones, enfermedades de expansión de poliglutamina tal como, por ejemplo, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas, y Parkinson, así como para mejorar la memoria. Además, los inhibidores de NHE5 se adecuan para el tratamiento de demencias secundarias después de

y/o en el caso de infecciones tales como, por ejemplo con VIH, traumas cerebrales, tumores cerebrales o intoxicaciones tal como, por ejemplo, con alcohol.

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

5 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 farmacéuticamente compatible del mismo, sola o en combinación con uno o varios de otros principios activos farmacológicos o medicamentos.

10 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 del cuadro respectivo de la enfermedad. Los compuestos de la fórmula I pueden pasar a emplearse en este caso, 15 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.

20 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.

25 Para una forma de aplicación oral, los compuestos activos se mezclan con los aditivos adecuados para ello tales como sustancias de soporte, 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 30 como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.

35 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.

40 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.

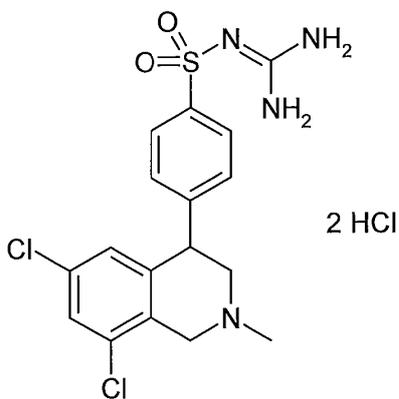
45 La dosificación del principio activo a administrar de la fórmula I y la frecuencia de la administración dependen del poder de acción y de la duración del efecto de los compuestos utilizados; además, también del tipo y gravedad de la enfermedad a tratar, así como del sexo, edad, peso y capacidad de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

50 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 apnéticos 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.

Descripciones del ensayo y ejemplos

Lista de las abreviaturas utilizadas:

	AMPA	canales acoplados al receptor activables mediante α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato
	CA 1	CA = Cornu ammonis (cuerno de Amón), Región 1 de CA en el hipocampo
5	EE	acetato de etilo
	EPSP	potencial excitatorio post-sináptico
	ES ⁺	proyección de electrones
	HEP	n-heptano
	NH ₃ conc.	disolución acuosa saturada de NH ₃
10	LTP	potenciación a largo plazo
	LTP1	LTP temprana (fase de la LTP)
	MeOH	metanol
	p.f.	punto de fusión
	MS	espectroscopía de masas
15	NMDA	canales acoplados al receptor activables mediante N-metil-D-aspartato
	TA	temperatura ambiente
	STP	potenciación a corto plazo (fase de la LTP)
	THF	tetrahidrofurano
20	Ejemplo 1: dihidrocloruro	N-diaminometilen-4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-bencenosulfonamida,



0,36 g de guanidina se suspenden bajo argón en 30 ml de THF anhidro y se añaden 0,40 g de cloruro de 4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-bencenosulfonilo (documento WO2003048129). Se agitó durante 24 h a TA y luego el THF se separó por destilación. El residuo se mezcló con 10 ml de agua y el precipitado se separó

por filtración. Se lavó con 10 ml de agua y se secó en vacío. El sólido se suspendió entonces en 10 ml de EE y se mezcló con 10 ml de una disolución saturada de HCl en dietiléter. Los componentes volátiles se separaron en vacío, el residuo se suspendió en 10 ml de EE y se agitó durante 5 h a TA. El precipitado se separó luego por filtración y se secó en vacío. Y se obtuvieron 0,45 g, p.f. 140°C (descomposición).

5 R_f (EE/HEP/CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ conc. = 10:5:5:1) = 0,30 MS (ES⁺): 42

Datos farmacológicos:

Descripción del ensayo de NHE3 y NHE5:

10 En este ensayo se determinó la recuperación del valor del pH intracelular (pH_i) de células LAP1 que expresan de forma estable los diferentes subtipos del intercambiador de sodio-protón (NHE) después de una acidificación. Esta recuperación se inicia en el caso de NHE funcional también bajo condiciones exentas de bicarbonato. Para ello, se determinó el pH_i con el colorante de fluorescencia BCECF sensible al pH (Molecular Probes, Eugene, OR, EE.UU., se emplea el precursor BCECF-AM). Las células se incubaron primeramente con BCECF (5 μm de BCECF-AM), en tampón NH₄Cl (tampón NH₄Cl: colinaCl 115 mM, NH₄Cl 20 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Hepes 20 mM, glucosa 5 mM, con KOH 1 M se ajusta un pH de 7,4). La acidificación intracelular se indujo mediante lavado de
15 las células incubadas en tampón de NH₄Cl con tampón exento de NH₄Cl (cloruro de colina 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, K₂HPO₄ 0,97 mM, KH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 5 mM, glucosa 5 mM con KOH 1 M se ajusta un pH de 7,4). Después del proceso de lavado se dejaron en las células 90 μl del tampón exento de NH₄Cl. La recuperación del pH se inició mediante la adición de 90 μl de tampón con contenido en Na⁺ (NaCl 133,8 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 1,25 mM, MgCl₂ 1,25 mM, Na₂HPO₄ 0,97 mM, NaH₂PO₄ 0,23 mM, Hepes 10 mM, glucosa 5 mM, con NaOH 1 M se ajusta un pH de 7,4) en el aparato de medición (FLIPR, "Fluorometric Imaging Plate Reader", Molecular Devices, Sunnyvale, Ca., EE.UU.). La fluorescencia de BCECF se determinó en el caso de una longitud de onda de excitación de 498 nm y del filtro de emisión 1 FLIPR (pasabanda de 510 a 570 nm). Las siguientes variaciones de la fluorescencia como medida de la recuperación del pH se registraron durante dos minutos en el caso de NHE3 y NHE5. Para el cálculo de la potencia inhibitoria de NHE de las sustancias sometidas a ensayo, las células se examinaron primeramente en tampones en los que tenía lugar una recuperación completa del pH o no tenía lugar recuperación del pH alguna. Para la recuperación completa del pH (100%), las células se incubaron en tampón con contenido en Na⁺ (véase arriba), para la determinación del valor 0%, se incubaron en tampón exento de Na⁺ (véase arriba). Las sustancias a ensayar se dispusieron en tampón con contenido en Na⁺. La recuperación del pH intracelular a cada una de las concentraciones sometidas a ensayo de una sustancia se expresó en porcentaje de la recuperación máxima. A partir de los valores porcentuales de la recuperación del pH se calculó por medio del programa XLFit (idbs, Surrey, GB) el valor Cl₅₀ de la sustancia respectiva para los distintos subtipos de NHE.
20
25
30

	NHE3 Cl ₅₀ [μM]	NHE Cl ₅₀ [μM]
Ejemplo 1	0,035	0,37

Descripción del ensayo: experimentos a largo plazo en cortes del hipocampo (in vitro)

35 Tanda experimental

La LTP en la región CA 1 es la LTP mejor caracterizada in vitro. La estratificación y la estructura de partida de esta región permite mediciones del potencial de campo a lo largo de varias horas in vitro. En los estudios de NHE se utilizó un tétano débil basado en el ritmo theta que induce una LTP temprana que retorna en el espacio de tres horas al valor de partida (Journal of Neuroscience, 18(16), 6071 (1998); Eur J Pharmacol. 502: 99-104, 2004). Recientemente se confirmó que un número creciente de secuencias de impulsos de frecuencia theta induce una LTP de medida y persistencia crecientes (J Neurophysiol. 88: 249-255, 2002), es decir, que un estímulo débil individual no induce el tipo de la LTP saturado alcanzable máximo, sino que induce una LTP insaturada. Tanto la medida (Behnisch, Reymann et al., Neurosci. Lett. 1998, 253(2): 91-94) como también la persistencia (p. ej., Neuropeptides 26: 421-427, 1994) de esta LTP puede mejorarse o empeorarse mediante sustancias. La LTP temprana que los autores de la invención crean en sus ensayos, está asimismo insaturada. Con ello, se puede comprobar una mejora o bien un empeoramiento de la LTP temprana inducida por la sustancia. La LTP temprana investigada se compone del componente STP que, de manera conocida, persiste durante aproximadamente 30 minutos (Nature 335: 820-824, 1988) y del componente LTP 1 que habitualmente persiste las 1 – 2 primeras horas después de la inducción de la LTP (Learn Mem. 3: 1-24, 1996).
40
45
50 El breve registro (30-60 minutos) de los valores de partida antes del tétano permite el examen de efectos tempranos de la sustancia a investigar sobre la transmisión sinóptica normal no estimulada. Dado que las sinapsis excitatorias principales son glutamatérgicas (J Clin Neurophysiol. 9: 242-263, 1992), es decir, el campo monosináptico de EPSP

ES 2 550 141 T3

es determinado muy ampliamente por AMPA y sólo en una proporción esencialmente menor por receptores de NMDA, se ensaya con ello indirectamente al mismo tiempo un efecto sobre la transmisión glutamatérgica.

Método: Experimentos a largo plazo en cortes de hipocampo (in vitro)

Tipo de animales:

5 Edad: 7-8 semanas

Cepa: Wistar (Shoe Wist Shoe)

Sexo: machos

Cría: Harlan Winkelmann GmbH, luz artificial (6-18 horas) y ritmo diario

Preparación:

10 Anestesia: golpe con varilla de hierro en la nuca

Muerte: decapitación

Exposición del cerebro: apertura de la bóveda craneal mediante corte de la costura sagital del cráneo de dorsal a ventral

15 Exposición del hipocampo: el cerebro se cortó entre los hemisferios y comenzando con el hemisferio derecho se extrajo el hipocampo con un objeto romo

Producción de los cortes: el hipocampo expuesto se transfirió a un bloque de refrigeración con un papel de filtro húmedo, y la humedad en exceso se eliminó con ayuda de otro papel de filtro. Este hipocampo fijado de esta manera sobre el bloque de refrigeración se ajustó al cortador y se giró horizontalmente hasta que el hipocampo se encontraba en un ángulo correspondiente con respecto a la cuchilla de corte.

20 Ángulo de corte: con el fin de mantener la estructura laminar del hipocampo era necesario cortar (con el cortador) el hipocampo en un ángulo de aproximadamente 70 grados en relación con la cuchilla de corte.

Corte: el hipocampo se cortó en tramos de 400 μm . Los cortes se retiraron de la cuchilla con ayuda de un pincel muy suave, fuertemente humedecido (pelo de marta) y se transfirió a un recipiente de vidrio con disolución nutritiva enfriada carbogenizada. El tiempo total de preparación no duró más de 5 min.

25 Conservación de los cortes:

Corte de inmersión: los cortes se encontraban en una cámara regulada en temperatura (33°C) bajo un nivel de líquido de 1-3 mm. El caudal ascendió a 2,5 ml/min. La pre-gasificación tuvo lugar bajo una ligera sobrepresión (aproximadamente 1 atm), así como a través de una microcánula en la cámara anterior. La cámara de corte estaba unida con la cámara anterior, de manera que se podía mantener una mini-circulación. Como accionamiento de la mini-circulación se empleó el carbógeno que fluye a través de las microcánulas.

30 Adaptación del corte: los cortes del hipocampo recién preparados se adaptaron durante al menos 1 h a 33°C en la cámara de corte.

Determinación de la intensidad de estímulos de ensayo:

Intensidad del estímulo: fEPSP: 30% del máximo de EPSP.

35 Medición de los potenciales focales

Estimulación: con ayuda de un electrodo de estimulación monopolar que se componía de acero noble barnizado y de un generador de estímulos bifásico, de corriente constante (WPI A 365) se excitaron localmente los colaterales de Schaffer (tensión: 1-5 V, amplitud del impulso de una polaridad 0,1 ms, impulso total 0,2 ms).

5 Medición: con ayuda de electrodos de vidrio (vidrio de borosilicato con filamento, 1-5 MOhm, diámetro: 1,5 mm, diámetro de la punta: 3-20 μ m) que estaban llenos de disolución nutritiva normal, se registraron del stratum radiatum los potenciales post-sinápticos excitatorios (fEPSP). La medición de los potenciales de campo se efectuó, con respecto a un electrodo de referencia clorado de plata, que se encontraba en el borde de la cámara de corte, con ayuda de un amplificador de la tensión continua. La filtración del potencial de campo tuvo lugar a través de un filtro de bajo paso (5 kHz).

10 Determinación de los valores del potencial de campo: para el análisis estadístico de los experimentos se determinó el aumento (pendiente) del fEPSPs (aumento de fEPSP). El registro, análisis y control del experimento tuvieron lugar con ayuda de un programa de software (PWIN) que fue desarrollado en el Departamento de Neurofisiología. La formación del valor medio de los valores del aumento de fEPSP en los instantes respectivos y la construcción de los diagramas tuvieron lugar con ayuda del software EXCEL, en donde un macro correspondiente automatizó el registro de los datos.

Medio nutritivo (solución de Ringer).

Sustancia	en mM	para 1 l en g
NaCl	124	7,248
KCl	4,9	0,356
MgSO ₄ *7H ₂ O	1,3	0,321
CaCl ₂ + anhidro	2,5	0,368
KH ₂ PO ₄	1,2	0,164
NaHCO ₃	25,6	2,152
Glucosa	10	1,802
Osmolaridad en mOsm	330	
pH	7,4	

20 El Ejemplo 1 se disolvió en DMSO y para los experimentos se diluyó a la concentración final en solución de Ringer (concentración final DMSO al 0,01%).

Transcurso del ensayo:

25 En los experimentos control se registró primeramente durante 60-120 minutos la transmisión sináptica basal. A continuación, a intervalos de 200 ms, se aplicaron cuatro veces dos impulsos dobles con un intervalo entre impulsos de los impulsos dobles de 10 ms y una amplitud de los impulsos individuales de 0,2 ms (tétano débil). La potenciación resultante de los EPSPs se registró durante al menos 60 minutos.

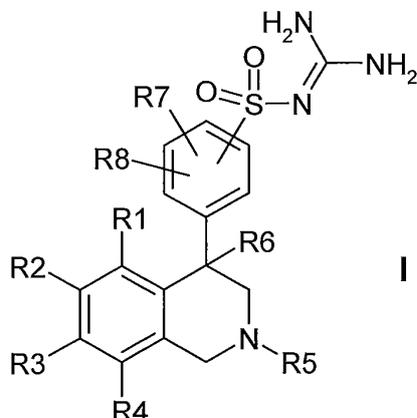
30 En los experimentos para examinar el efecto del inhibidor de NHE5 se registró asimismo primeramente durante 60-120 minutos la línea base. El aclarado del inhibidor de NHE5 (10 μ M) tuvo lugar durante 20 minutos antes de la estimulación. Como en los experimentos control, se aplicaron cuatro veces dos dobles impulsos con un intervalo entre impulsos de los impulsos dobles de 10 ms y una amplitud de los impulsos individuales de 0,2 ms en un intervalo de 200 ms. La sustancia se separó por lavado 20 minutos después de la estimulación y la potenciación del EPSP se registró durante al menos 60 minutos.

Resultados:

35 El compuesto del Ejemplo 1 no tenía, en la concentración utilizada, efecto propio sobre la transmisión sináptica. La potenciación después de la administración del Ejemplo 1 ascendió, 80 min después del estímulo todavía a 137% de la línea base, mientras que, por el contrario, la potenciación bajo las condiciones control con 113% de la línea base ya había alcanzado casi de nuevo el nivel de la línea base. Esto demuestra claramente que ya 10 μ M del compuesto del Ejemplo 1 mejoran el mantenimiento de la LTP débil.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde significan:

5 R1 y R3

hidrógeno;

R2 y R4,

independientemente uno de otro, hidrógeno, F, Cl, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;

R5

hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo;

10 R6

hidrógeno o metilo;

R7 y R8

hidrógeno;

así como sus sales y trifluoroacetatos farmacéuticamente compatibles.

15 2. Compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, para uso como medicamento.

3. Uso de un compuesto de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, 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 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 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, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para medidas quirúrgicas, para el empleo en operaciones de baipás, para el empleo en la reanimación después de un paro cardiaco, 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.

4. Uso de un compuesto de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, 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, 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 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, para la conservación y almacenamiento de trasplantes para medidas quirúrgicas, para el empleo en operaciones quirúrgicas y trasplantes de órganos, para el empleo en operaciones de baipás, para el empleo en la reanimación después de un paro cardiaco, 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.
- 5
- 10
5. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, 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.
- 15
6. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, solos o en combinación con otros medicamentos o principios activos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del ronquido.
7. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, 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.
- 20
8. Uso de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente compatibles según la reivindicación 1, 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.
- 25
9. 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 la reivindicación 1.
10. 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 la reivindicación 1, en combinación con otros principios activos farmacológicos o medicamentos.