



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 831**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/14** (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01) **A61P 15/10** (2006.01)  
**C07D 513/14** (2006.01) **C07D 471/14** (2006.01)  
**C07D 515/14** (2006.01) **C07D 498/14** (2006.01)  
**C07D 263/00** (2006.01) **C07D 221/00** (2006.01)  
**C07D 209/00** (2006.01) **C07D 513/14** (2006.01)  
**C07D 277/00** (2006.01) **C07D 221/00** (2006.01)  
**C07D 209/00** (2006.01) **C07D 471/14** (2006.01)  
**C07D 235/00** (2006.01) **C07D 221/00** (2006.01)  
**C07D 209/00** (2006.01) **C07D 471/14** (2006.01)  
**C07D 221/00** (2006.01) **C07D 209/00** (2006.01)  
**C07D 209/00** (2006.01) **C07D 515/14** (2006.01)  
**C07D 291/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01981804 .6**

86 Fecha de presentación : **17.09.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1335923**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

54

Título: **Derivados de piridoindol condensado.**

30

Prioridad: **03.10.2000 US 237734 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73

Titular/es: **Lilly Icos L.L.C.**  
**1209 Orange Street**  
**Wilmington, Delaware 19801, US**

72

Inventor/es: **Orme, Mark, W.;**  
**Sawyer, Jason, Scott;**  
**Daugan, Alain, Claude-Marie;**  
**Gosimini, Romain, Luc, Marie y**  
**Schultze, Lisa, M.**

74

Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

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

Derivados de piridoindol condensado.

5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos, a métodos de preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y a su utilización como agentes terapéuticos. En particular, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de la guanosina cíclica 3',5'-mono-

10 fosfato específico fosfodiesterasa (PDE específico de cGMP) en particular PDE5, y resultan útiles en toda una serie de áreas terapéuticas en las que se considera beneficiosa dicha inhibición, incluso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y de la disfunción eréctil.

El documento WO 96/32003 describe un compuesto de fórmula (X) y sales y solvatos del mismo, donde R<sup>0</sup> representa hidrógeno, halógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; R<sup>1</sup> se elige dentro del grupo formado por:

15 (a) hidrógeno;

(b) C<sub>1-6</sub>alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre fenilo, halógeno, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

20 (c) C<sub>3-6</sub>cicloalquilo;

(d) fenilo; y

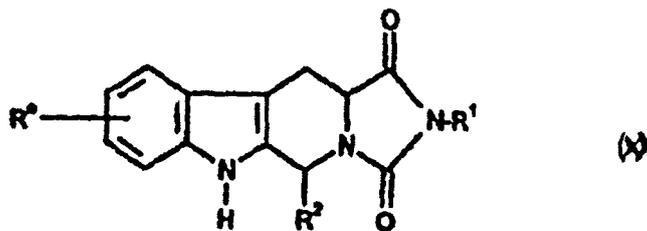
25 (e) un anillo heterocíclico de 5 o 6 lados que contiene por lo menos un heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituido por uno o más C<sub>1-6</sub>alquilo, y opcionalmente unido al átomo de nitrógeno al que está unido R<sup>1</sup> por medio de C<sub>1-6</sub>alquilo; R<sup>2</sup> se elige dentro del grupo formado por:

(f) C<sub>3-6</sub>cicloalquilo;

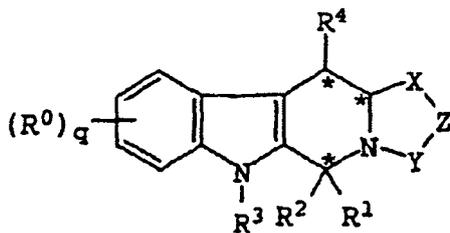
30 (g) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre -OR<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, halógeno, hidróxido, trifluorometilo, ciano y nitro;

(h) un anillo heterocíclico de 5 o 6 lados que contiene al menos un heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno y azufre; y

35 (i) un anillo bicíclico (Y) unido al resto de la molécula por medio de uno de los átomos de carbono del anillo de benceno y A es un anillo heterocíclico de 5 o 6 lados como el definido en el punto (h); y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> independientemente representan hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo. Se describe un compuesto que es un inhibidor potente y selectivo de PDE cGMP específico que tiene utilidad en toda una serie de áreas terapéuticas en las que dicha inhibición resulta beneficiosa.



55 La presente invención presenta compuestos que tienen como fórmula (I)

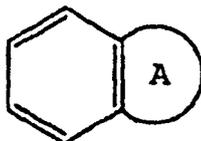


(I)

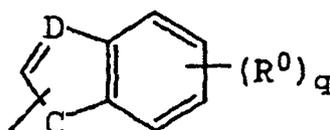
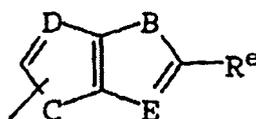
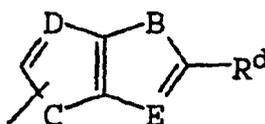
## ES 2 267 831 T3

donde  $R^0$ , independientemente, se elige entre el grupo formado por halo,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilo,  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo,  $C_{3-8}$ cicloalquiloQ,  $C(=O)R^b$ ,  $OC(=O)R^a$ ,  $C(=O)OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenosHet,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ,  $C(=O)$ ,  $NR^bSO_2R^d$ ,  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenosHet,  $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^bR^d$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenos  $OR^c$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenosHet,  $OR^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenosHet,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bC(=O)OR^c$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^bC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $NR^bC(=O)R^c$ ,  $NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $N(SO_2C_{1-4}alquilo)_2$ ,  $NR^b(SO_2C_{1-4}alquilo)$ , nitro, trifluormetilo, trifluormetoxi, ciano,  $SO_2NR^bR^c$ ,  $SO_2R^b$ ,  $SOR^b$ ,  $SR^b$  y  $OSO_2CF_3$ ;

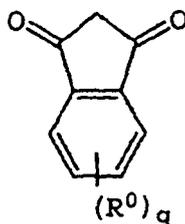
$R^1$  se elige dentro del grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y un anillo de  $C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un anillo de  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, un anillo bicíclico opcionalmente sustituido



donde el anillo condensado A es un anillo de 5 o 6 lados, saturado o parcial o enteramente insaturado, y comprende átomos de carbono y, opcionalmente de uno a tres heteroátomos, elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno; hidrógeno, arilo  $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenosarilo, halo  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_{3-8}$ cicloalquilo,  $C_{3-8}$ cicloalqueno,  $C_{3-8}$ hetero cicloalqueno,  $C_{1-4}$ alquilenosHet,  $C_{1-4}$ alquilenos  $QR^b$ ,  $C_{2-6}$ alquilenos  $QR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $QC_{1-4}$ alquilenos  $QR^b$ ,



y un sustituyente espiro que tiene como estructura



$R^2$  y  $R^4$ , independientemente, se eligen dentro del grupo formado por hidrógeno  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo, arilo  $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo,  $C_{1-3}$ alquilenosHet,  $C_{3-8}$ cicloalquilo y  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo.

$R^3$  se elige del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilo  $C_{3-6}$ hetero cicloalquilo,  $C_{2-6}$ alqueno,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo, arilo  $C_{1-3}$ alquilo,  $C(=O)R^b$ , arilo, heteroarilo,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^bR^d$ ,  $C(=S)NR^bR^c$ ,  $C(=S)NR^bR^d$ ,  $SO_2R^b$ ,  $SO_2NR^bR^c$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenosHet,  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos arilo,  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquilenos arilo sustituido por uno o más de  $SO_2NR^bR^c$ ,  $NR^bR^c$ ,  $(C=O)OR^b$ ,  $NR^bSO_2CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $(C=O)R^b$ ,  $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$  y  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquilenosHet,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos arilo,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)Het$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bC(=O)R^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $OC_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$  y  $C_{1-4}$ alquilenos  $OC_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ .

## ES 2 267 831 T3

X e Y, independientemente se eligen dentro del grupo formado por C(=O), SO, SO<sub>2</sub>, C(=S) y C=C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

Z es O, X o C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o Z es NR<sup>d</sup> cuando X es SO, SO<sub>2</sub>, C(=S); o Y es SO o SO<sub>2</sub>;

5 R<sup>a</sup>, independientemente, se elige dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-10</sub>alquilo, C<sub>2-10</sub>alqueno, C<sub>2-10</sub>alquino, arilo, heteroarilo, ariloC<sub>1-3</sub>alquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenos arilo, C(=O)OR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenosNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, halo, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, OR<sup>b</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC<sub>1-4</sub>alquilenosC(=O)OR<sup>b</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenosOC<sub>1-4</sub>alquilenosC(=O)OR<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, C(=O)C<sub>1-4</sub>alquilenosHet, C<sub>2-6</sub>alquilenosNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C(=O)NR<sup>a</sup>C<sub>1-4</sub>alquilenosOR<sup>c</sup>, C(=O)NR<sup>b</sup>C<sub>1-4</sub>alquilenosHet, OC<sub>2-4</sub>alquilenosNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OC<sub>1-4</sub>alquilenosCH(OR<sup>b</sup>)CH<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OC<sub>2-4</sub>alquilenosOR<sup>b</sup>, OC<sub>2-4</sub>alquilenosNR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>NR<sup>b</sup>C<sub>1-4</sub>alquilenosNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, N(SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NR<sup>b</sup>(SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OSO<sub>2</sub>trifluorometilo, C(=O)R<sup>b</sup>, C<sub>1-3</sub>alquilenosOR<sup>b</sup>, CN, y C<sub>1-6</sub>alquilenosC(=O)OR<sup>b</sup>;

R<sup>b</sup> se elige del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, ariloC<sub>1-3</sub>alquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenos arilo, heteroarilo, heteroariloC<sub>1-3</sub>alquilo, y C<sub>1-3</sub>alquilenos heteroarilo;

15 R<sup>c</sup> se elige dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenosN(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, arilo, ariloC<sub>1-3</sub>alquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenos arilo y heteroarilo;

20 R<sup>d</sup> se elige dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, heteroarilo, ariloC<sub>1-3</sub>alquilo, heteroarilo C<sub>1-3</sub>alquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenosN(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alquilenos arilo, C<sub>1-6</sub>alquilenosHet, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>3-8</sub> hetero cicloalquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenos Het, C<sub>1-3</sub>alquilenos heteroarilo, C<sub>1-6</sub>alquilenosC(=O)OR<sup>a</sup> y C<sub>1-3</sub>alquilenosC<sub>3-8</sub>hetero cicloalquilo;

25 o R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> se toman juntos para formar un anillo de 5 o 6 lados, que contiene opcionalmente por lo menos un hetero-átomo;

R<sup>e</sup> es cero o se elige dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo, heteroarilo, ariloC<sub>1-3</sub>alquilo, heteroariloC<sub>1-3</sub>alquilo, C<sub>1-3</sub>alquilenos arilo y C<sub>1-3</sub>alquilenos heteroarilo;

30 Q es O, S, o NR<sup>b</sup>

B es O, S, o NR<sup>e</sup>

35 C es O, S, o NR<sup>b</sup>

D es CR<sup>b</sup> o N;

E es CR<sup>b</sup>, C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, o NR<sup>e</sup>; y

40 Het representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 lados, saturado o parcial o enteramente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo elegido dentro del grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituido por C<sub>1-4</sub>alquilo o C(=O)OR<sup>b</sup>;

45 q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma;

50 Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" incluye grupos hidrocarburos ramificados y de cadena recta, que contienen el número indicado de átomos de carbono, por lo general metilo, etilo y grupos propilo y butilo ramificados y de cadena recta. El grupo hidrocarburo puede contener hasta 16 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye "alquilo puenteado", es decir un grupo hidrocarburo bicíclico o policíclico C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>, por ejemplo norbornilo, adamantilo, biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [2.2.1] heptilo, biciclo [3.2.1] octilo, o decahidronaftilo. El término "cicloalquilo" se define como un grupo hidrocarburo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

55 Los términos "alqueno" y "alquino" se definen de forma idéntica al término "alquilo", con la salvedad de que contiene un enlace doble carbono-carbono o un enlace triple carbono-carbono, respectivamente. "Cicloalqueno" se define de forma similar a cicloalquilo, con la salvedad de que se encuentra presente en el anillo un enlace doble carbono-carbono.

60 El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Por ejemplo el término "C<sub>1-3</sub>alquilenos arilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene de uno a tres átomos de carbono, y sustituido por un grupo arilo. El término "alquilenos" tal como se utiliza aquí, se define de forma similar y contiene el número indicado de átomos de carbono y un doble enlace carbono-carbono y comprende grupos alquilenos ramificados y de cadena recta, como el etilenos.

65 El término "halo" o "halógeno" se define aquí como el grupo que incluye fluor, bromo, cloro y yodo.

## ES 2 267 831 T3

El término “halo alquilo” se define aquí como un grupo alquilo sustituido por uno o más sustituyentes halo, o fluor, cloro, bromo, yodo o combinaciones de los mismos. De forma similar, “halo cicloalquilo” se define con un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes halo.

5 El término “arilo” solo o en combinación, se define aquí como un grupo aromático monocíclico o policíclico, de preferencia un grupo aromático monocíclico o bicíclico, por ejemplo fenilo o naftilo. A no ser que se indique otra cosa, un grupo “arilo” puede ser insustituido o sustituido, por ejemplo, por uno o más, y en particular, de uno a tres halo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxi alquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquil sulfínico y alquil sulfónico. Como ejemplos de grupos arilo se pueden mencionar el fenilo, naftilo, tetra hidronaftilo,  
10 2-cloro fenilo, 3-cloro fenilo, 4-cloro fenilo, 2-metil fenilo, 4-metoxi fenilo, 3-trifluor metilfenilo, 4-nitrofenilo y similares. Los términos “arilC<sub>1-3</sub>alquilo” y “heteroarilC<sub>1-3</sub>alquilo” se definen como un grupo arilo o heteroarilo que tiene un sustituyente C<sub>1-3</sub>alquilo.

15 El término “heteroarilo” se define aquí como un sistema anular monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático y que puede ser insustituido o sustituido, por ejemplo por uno o más, y en particular de uno a tres, sustituyentes como halo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxi alquilo, halo alquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquil sulfínico, y alquil sulfónico. Como ejemplos de grupos heteroarilo se pueden mencionar el tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazinilo,  
20 pirimidinilo, tiazolilo y tiadiazolilo.

El término “Het” se define como grupos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos elegidos dentro del grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre. Un grupo “Het” también puede contener un grupo oxo (=O) unido al anillo. Como ejemplos no limitativos de grupos Het se puede citar: 1,3-dioxolano, 2-pirazolina, pirazolidina, pirrolidina, piperazina. A pirrolina, 2H-pirano, 4H-pirano, morfolina, tiofolina, piperidina, 1,4-ditiano y 1,4-dioxano.

El término “hidroxi” se define como -OH.

30 El término “alcoxi” se define como -OR, donde R es alquilo.

El término “alcoxi alquilo” se define como un grupo alquilo en el que un hidrógeno ha sido sustituido por un grupo alcoxi. El término “(alquiltio)alquilo” se define de modo similar al alcoxialquilo, con la diferencia de que se encuentra presente un átomo de azufre en lugar de uno de oxígeno.

35 El término “hidroxialquilo” se define como un grupo hidroxialquilo unido a un grupo alquilo.

El término “amino” se define como -NH<sub>2</sub> y el término “alquil amino” se define como -NR<sup>2</sup>, donde por lo menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno.

40 El término “acil amino” se define como RC(=O)N, donde R es alquilo o arilo.

El término “alquiltio” se define como -SR, donde R es alquilo.

45 El término “alquil sulfínico” se define como R-SO<sub>2</sub>, donde R es alquilo.

El término “alquil sulfónico” se define como R-SO<sub>3</sub>, donde R es alquilo.

El término “nitro” se define como -NO<sub>2</sub>.

50 El término “trifluor metilo” se define como CF<sub>3</sub>.

El término “trifluor metoxi” se define como -OCF<sub>3</sub>.

55 El término “espiro” tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo que tiene dos átomos de oxígenos directamente unidos al átomo de carbono al que está unido R<sup>1</sup>.

El término “ciano” se define como -CN.

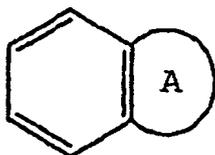
60 En una realización preferida, R<sup>0</sup> se elige dentro del grupo formado por arilo, Het, OR<sup>a</sup>, C(=O)-OR<sup>a</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenos NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OC(=O)R<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-8</sub>ciclo alquilo, C<sub>3-8</sub>cicloalquilQ, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y C(=O)-NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup> o dos grupos R<sup>0</sup> se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de 5 o 6 lados, saturado parcial o enteramente insaturado, opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

65

ES 2 267 831 T3

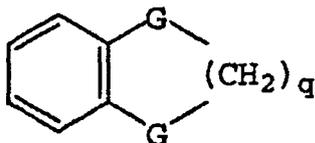
En un grupo preferido de compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> está representado por

5



10 donde el anillo bicíclico puede representar por ejemplo naftaleno o indeno, o un heterociclo, como benzoxazol, benzotiazol, bencisoxazol, bencimidazol, quinolina, indol, benzotiofeno o benzofurano, o

15

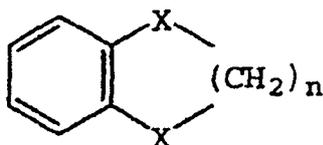


20 donde q es un entero 1 o 2, y G, independientemente, es C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, O, S, o NR<sup>a</sup>. El anillo bicíclico que comprende el sustituyente R<sup>1</sup> suele estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono del anillo de fenilo.

25

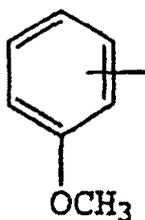
En otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> está representado por un anillo bicíclico opcionalmente sustituido.

30



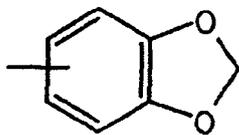
35 donde q es 1 o 2, y G, independientemente es C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> o O. Como sustituyentes R<sup>1</sup> especialmente preferidos, se pueden citar

40

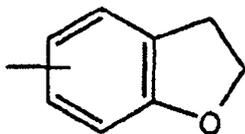


45

50



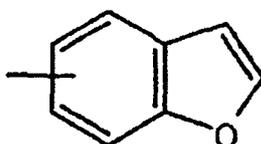
55



60

y

65

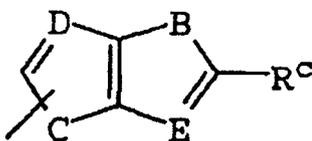


ES 2 267 831 T3

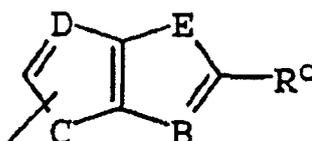
Dentro de este grupo particular de compuestos, como ejemplos no limitativos de sustituyentes para el anillo bicíclico, se pueden citar el halógeno (p. ej. cloro), C<sub>1-3</sub>alquilo (p. ej. metilo, etilo o i-propilo), OR<sup>a</sup> (p. ej. metoxi, etoxi o hidroxi), CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, halometilo o halometoxi (por ejemplo trifluor metilo o trifluor metoxi), ciano, nitro y NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

5 En otras realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido y se elige dentro del grupo formado por C<sub>1-4</sub>alquilenosQR<sup>a</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenosQC<sub>1-4</sub>alquilenosQR<sup>a</sup>, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>cicloalqueno, C<sub>1-6</sub>alquilo,

10

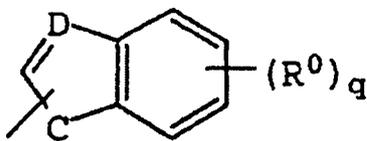


15



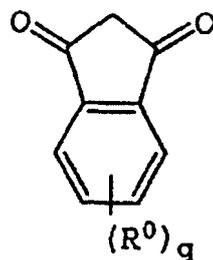
20

25



30

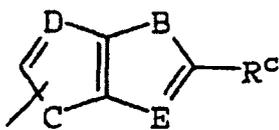
35



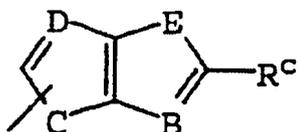
40

En un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula (I), R<sup>1</sup> está representado por

45

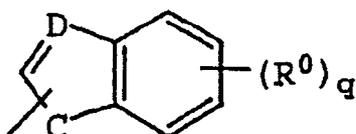


50



55

60

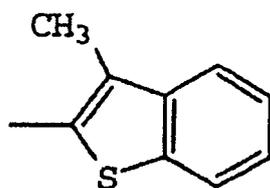


65

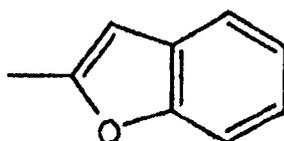
C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>3-8</sub>cicloalqueno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-4</sub>alquilenosQR<sup>a</sup> y C<sub>1-4</sub>alquilenosQC<sub>1-4</sub>alquilenosQC<sub>1-4</sub>alquilenosQR<sup>a</sup>. Un Q preferido es el oxígeno.

Algunos sustituyentes R<sup>1</sup> especialmente preferidos son

5



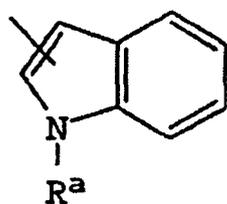
10



15

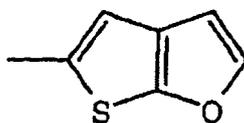
20

25



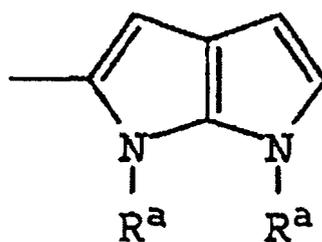
30

35



40

45

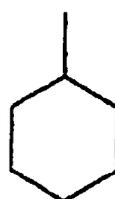


50

55

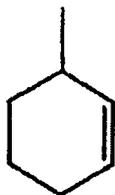
-CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>,

60



65

y



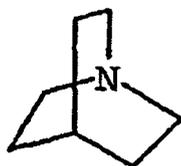
5

10 Dentro de este grupo particular de compuesto, como sustituyentes  $R^a$  preferidos se pueden citar el hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo y el bencilo.

15 En una realización preferida,  $R^3$  se elige dentro del grupo formado por arilo, heteroarilo,  $OR^b$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^bR^d$ ,  $C_{1-4}$ alquilenohet,  $C_{1-4}$ alquileno heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquileno arilo,  $C_{1-4}$ alquilenoc(=O)  $C_{1-4}$ alquilenos arilo,  $C_{1-4}$ alquilenoc(=O) $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenoc(=O) $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenoc(=O) $NR^bR^d$ ,  $C_{1-4}$ alquilenoc(=O)Het,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^d$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bC(=O)R^a$  y  $C_{1-4}$ alquilenos  $OC_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ .

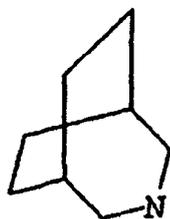
20 En realizaciones más preferidas,  $R^3$  se elige dentro del grupo formado por  $C_{1-4}$ alquilenos-heteroarilo, donde el grupo heteroarilo se elige dentro del grupo formado por bencimidazol, un triazol e imidazol;  $C_{1-4}$ alquilenosHet, donde Het se elige dentro del grupo formado por piperacina, morfolina, pirrolidina, pirrolidona, tetrahidrofurano, piperidina,

20



25

30 y



35

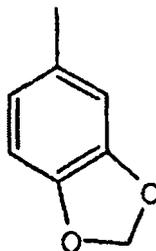
40

45  $C_{1-4}$ alquilenos  $C_6H_5$ , opcionalmente sustituido por uno a tres grupos elegidos dentro del grupo formado por  $C(=O)OR^b$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^bSO_2CF_3$ ,  $SO_2NR^bR^c$ , CN,  $OR^b$ ,  $(C=O)R^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ , nitro,  $OC_{1-4}$ alquilenos arilo y  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)$  bencilo;  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ;  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)NR^bR^c$ ;  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)NR^bR^d$ ,  $C_{1-4}$ alquilenosHet,  $NR^bR^c$ , OH;  $OC_{1-4}$ alquilo,  $C_6H_5$ ;  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ;  $C_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ;  $C_{1-4}$ alquilenos  $NHC(O)R^b$ ; y  $C_{1-4}$ alquilenos  $OC_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ .

En realizaciones preferidas,  $R^2$  y  $R^4$ , independientemente, son hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo o heteroarilo.

50 En realizaciones especialmente preferidas,  $R^0$  se elige dentro del grupo formado por halo, metilo, trifluorometilo y trifluorometilo;  $R^1$  se elige dentro del grupo formado por

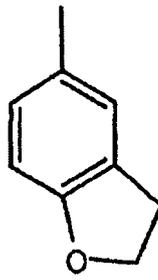
55



60

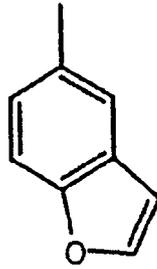
65

5



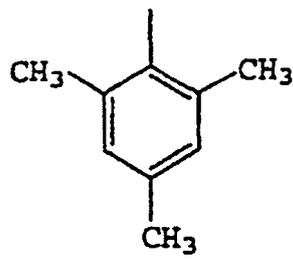
10

15



20

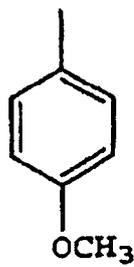
25



30

35

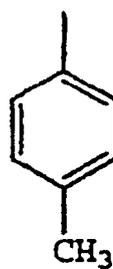
40



45

50

55



60

65

y

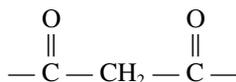
5



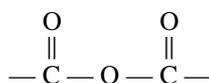
10

$R^3$  se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C(=O)NR^bR^d$  y  $C_{1-4}$ alquilenohet;  $R^2$  y  $R^4$  se eligen dentro del grupo formado por hidrógeno y  $C_{1-6}$ alquilo ; y -X-Z-Y- se eligen dentro del grupo

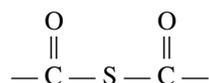
15



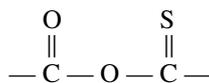
20



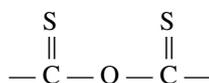
25



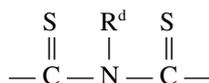
30



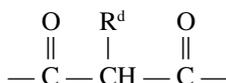
35



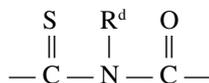
40



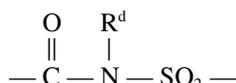
45



50



55

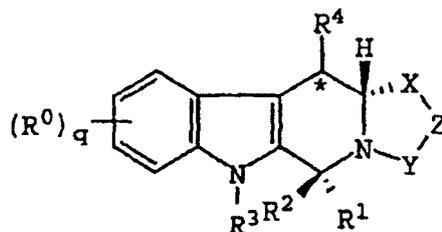


60

donde  $R^d$  es hidrógeno, bencilo o  $C_{1-6}$ alquilo.

Una subclase especialmente preferida de compuestos dentro del ámbito general de la fórmula (I) está representada por compuestos de fórmula (II).

65



(II)

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros. La presente invención incluye mezclas y estereoisómeros individuales separados de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en formas tautoméricas y la invención incluye las mezclas y los tautómeros individuales separados correspondientes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden ser sales de adición ácida, formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos de sales adecuadas se pueden citar, sin que esto suponga limitación, el hidrocloreto, hidrobromuro, los sulfatos, bisulfatos, fosfatos, fosfatos de hidrógeno, acetatos, benzoatos, succinatos, fumaratos, maleatos, lactatos, citratos, tartratos, gluconatos, metano sulfonatos, benceno sulfonatos y sales de p-tolueno sulfonatos. Los compuestos de fórmula (I) también pueden proporcionar sales metálicas farmacéuticamente aceptables, en particular sales de metales alcalinos y sales de metales alcalino térreos, con bases. Como ejemplo, se pueden citar sales de sodio, potasio, magnesio y calcio.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE5 cGMP-específico. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) son interesantes para utilizar en terapia, específicamente para el tratamiento de una serie de cuadros clínicos, en los que se considera beneficiosa la inhibición de PDE5.

Las fosfodiesterasas (PDEs) catalizan la hidrólisis de nucleótidos cíclicos, como el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). Las PDEs han sido clasificadas en por lo menos siete familias de isoenzimas y se encuentran presentes en varios tejidos (J.A. Beavo, *Physiol. Rev.* 75, p. 725 (1995)).

La inhibición de PDE5 es un objetivo particularmente atractivo. Un inhibidor potente y selectivo de PDE5 proporciona efectos vasodilatadores, relajantes y diuréticos, todo lo cual resulta beneficioso en el tratamiento de varios estados patológicos. La investigación en esta área ha conducido a diversas clases de inhibidores basados en la estructura básica cGMP (E. Sybertz *et al.*, *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 7, p. 631 (1997)).

Los efectos bioquímicos, fisiológicos y clínicos de los inhibidores de PDE5 sugieren por lo tanto su utilidad en una variedad de estados patológicos, en los cuales es deseable la modulación de la musculatura lisa, la función renal, hemostática, inflamatoria, y/o endocrina. Los compuestos de fórmula (I) por consiguiente resultan útiles en el tratamiento de cierto número de trastornos, como por ejemplo, angina de pecho estable, inestable, y variante, (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, cardiopatía congestiva, síndrome disnéico agudo, insuficiencia renal aguda y crónica, aterosclerosis, cuadros clínicos de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos (p. ej. angioplastia de carótida o coronaria transluminal postpercutánea o estenosis de injerto en cirugía post-bypass), vasculopatía periférica, trastornos vasculares, tales como enfermedad de Raynaud, trombocitemia, enfermedades inflamatorias, ictus, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, ulcera péptica, disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina y enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal (por ejemplo síndrome de intestino irritable).

Una utilización especialmente importante es el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, que es una forma de impotencia y constituye un problema médico habitual. La impotencia se puede definir como carencia de potencia, en el varón, para copular y puede suponer la incapacidad para lograr una erección o eyaculación o ambos. La incidencia de la disfunción eréctil aumenta con la edad, y un 50% aprox. de los hombres de más de 40 años padecen en cierta medida disfunción eréctil.

Además, otra utilización importante es el tratamiento del trastorno femenino de la excitación. Los trastornos femeninos de la excitación se definen como una incapacidad recurrente para alcanzar o mantener una respuesta de lubricación/tumescencia adecuada de excitación sexual hasta finalizar la actividad sexual. La respuesta de la excitación consiste en vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal y expansión y tumescencia de los genitales externos. Se considera por lo tanto que los compuestos de fórmula (I) resultan útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil del varón y el trastorno de la excitación de la mujer. Por consiguiente, la presente invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende cualquier entidad para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción eréctil en un animal macho y trastorno de la excitación en un animal hembra, inclusive en humanos.

## ES 2 267 831 T3

El término “tratamiento” incluye la prevención, disminución, interrupción o la reversión de la progresión o gravedad del cuadro clínico o de los síntomas tratados. Como tal, el término “tratamiento” incluye la administración médica terapéutica y/o profiláctica, según corresponda.

5 También se entiende que “un compuesto de fórmula (I)” o una sal o solvato del mismo, fisiológicamente aceptable, se puede administrar como compuesto puro o como composición farmacéutica que contiene cualquier entidad.

Aunque los compuestos de la invención están previstos principalmente para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos, como la disfunción eréctil del varón y los trastornos de la excitación femenina, también se pueden utilizar para el tratamiento de otros estados patológicos.

Otro aspecto de la presente invención consiste por lo tanto en ofrecer un compuesto de fórmula (I), que se utiliza en el tratamiento de la angina de pecho estable, inestable y variante, (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal crónica y aguda, aterosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos (p. ej. estenosis de injerto post-PTCA o post-bypass), vasculopatía periférica, trastornos vasculares como enfermedad de Raynaud, trombocitemia, cuadros clínicos inflamatorios, profilaxis del infarto de miocardio, profilaxis del ictus, ictus, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, disfunción eréctil masculina, y disfunción sexual femenina o cuadros clínicos caracterizados por trastornos de la motilidad intestinal (p. ej. síndrome de intestino irritable).

Según otro aspecto de la presente invención, se ofrece la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los cuadros clínicos y trastornos antes citados.

25 También se describe un método para el tratamiento de los cuadros clínicos y trastornos antes citados en cuerpos de animales no humanos y en humanos, que comprende la administración a dicho cuerpo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por medio de cualquier vía adecuada, por ejemplo en administración oral, bucal, inhalación, sublingual, rectal, vaginal, transuretral, nasal, tópica, percutánea, es decir, transdérmica o parenteral (inclusive intravenosa, intramuscular, subcutánea, e intracoronaria). La administración parenteral se puede realizar utilizando una aguja y una jeringa o utilizando una técnica de alta presión, como POWDERJECT™.

La vía preferida es la administración oral de un compuesto de la invención. La administración oral es la más adecuada y evita la desventaja asociada con otras vías de administración. Para los pacientes que tienen dificultades al tragar o que padecen una absorción alterada de fármacos después de la administración oral, el fármaco se puede administrar parenteralmente, p. ej. sublingual o bucalmente.

Los compuestos y composiciones farmacéuticos, cuyo uso resulta adecuado en la presente invención, comprenden aquellos en los que el ingrediente activo se administra en una cantidad eficaz para lograr su objetivo previsto. Más específicamente, una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo o aliviar los síntomas existentes al paciente tratado. La determinación de las cantidades eficaces es bien conocida de los especialistas, particularmente a la vista de la descripción que se da a continuación.

Una “dosis terapéuticamente eficaz” es aquella cantidad del compuesto que consigue lograr el efecto deseado. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos normales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej. para determinar la LD<sub>50</sub> (dosis letal para el 50% de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación entre las dosis (efecto tóxico y terapéutico) es el índice terapéutico que se expresa como la relación entre LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>. Se prefieren aquellos compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. La información obtenida a partir de estos datos se puede utilizar para la formulación de una gama de dosificación que se utilice en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se sitúa de preferencia dentro de una gama de concentraciones que incluye la ED<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de esta gama según la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

La formulación, la vía de administración y la dosificación exactas pueden ser elegidas por el médico a la vista del estado del paciente. La cantidad de dosificación y el intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles de plasma de la mitad activa, suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

La cantidad de composición administrada depende del paciente tratado, de su peso, de la gravedad de la enfermedad, de la forma de administración y de la opinión del médico que prescribe dicha composición.

Específicamente, para la administración a un ser humano en tratamientos curativos o profilácticos de las enfermedades y trastornos identificados anteriormente, las dosificaciones orales de un compuesto de fórmula (I) suelen ser de aproximadamente 0,5 a 1000 mg aproximadamente al día para un paciente adulto medio (70 kg). Por consiguiente, para un paciente adulto típico, las cápsulas o comprimidos individuales contienen de 0,2 a 500 mg de compuesto activo, en un vehículo o portador adecuado farmacéuticamente aceptable, para la administración, en dosis única o múltiples, una o varias veces al día. Las dosificaciones para la administración intravenosa, bucal o sublingual suelen ser de 0,1 a

500 mg por dosis, según lo requerido. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación más adecuado para un paciente y la dosificación varía con la edad, el peso y la respuesta del paciente en cuestión. Las dosificaciones antes citadas se dan a modo de ejemplo para el caso medio, pero puede haber casos particulares en los cuales conviene administrar dosificaciones más elevadas o más bajas, que caen dentro del ámbito de la presente invención.

5 Para el uso humano, un compuesto de fórmula (I) se puede administrar solo, aunque por lo general se administra mezclado con un vehiculador farmacéutico elegido a la vista de la vía de administración prevista y de la práctica farmacéutica standard. Las composiciones farmacéuticas que se utilizan según la presente invención se pueden formular por lo tanto de forma convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables como excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de compuestos de fórmula (I) para obtener preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente.

15 Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de forma convencional, por ejemplo mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, inclusión o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Si se administra oralmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, la composición se encuentra por lo general en forma de comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Si se administra en forma de comprimido, la composición puede contener además un vehículo sólido como gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo contiene aprox. de 5% a 95% del compuesto de la presente invención y, de preferencia, de 25% a 90% aprox. del compuesto de la presente invención. Si se administra en forma de líquido, se puede añadir un vehículo líquido como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacárido o glicoles. Si se administra en forma líquida, la composición contiene aproximadamente de 0,5% a 90% en peso de un compuesto de la presente invención y de preferencia en torno a 1% a 50% de un compuesto de la presente invención.

25 Si se administra por inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, la composición se encuentra en forma de solución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirógeno. La preparación de dichas soluciones parenteralmente aceptables, teniendo en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, es conocida en el estado de la técnica. Una composición preferida para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea suele contener además de un compuesto de la presente invención, un vehículo isotónico.

30 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando un compuesto de fórmula (I) con vehículos farmacéuticamente aceptables, bien conocidos en el estado de la técnica. Estos vehículos permiten formular los presentes compuestos en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas espesas, y similares para la ingestión oral por un paciente en tratamiento. Las preparaciones farmacéuticas de uso oral se pueden obtener añadiendo un compuesto de fórmula (I) con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o de grageas. Como excipientes adecuados, se puede mencionar por ejemplo productos de relleno y preparados de celulosa. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes.

45 Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se suministran convenientemente en forma de presentación de spray aerosol de envases presurizados o nebulizador, en el que se utiliza un propulsor adecuado. En caso de aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar mediante una válvula para administrar una cantidad determinada. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo gelatina, que se utilizan en inhaladores o insufladores se pueden formular con un contenido a base de una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado como lactosa o almidón.

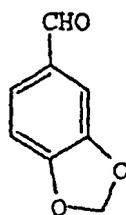
50 Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, por ejemplo por inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en contenedores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

55 Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección olea adecuadas. Como disolventes o vehículos lipofílicos adecuados, se pueden citar los aceites grasos o los ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones de gran concentración. Alternativamente, una composición como la presente puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de su utilización.

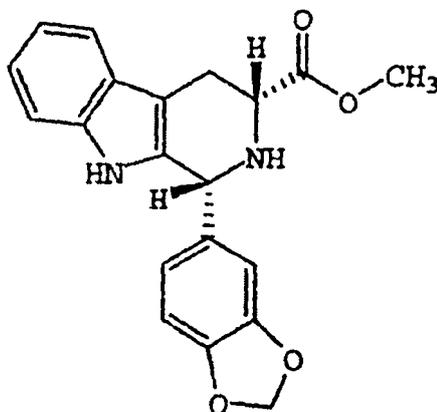
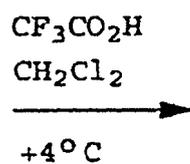
60 Los compuestos de la presente invención también se pueden formular en composiciones rectales, como puros o enemas de retención que contienen por ejemplo bases convencionales para supositorios. Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparados de liberación lenta. Estas formulaciones de larga actuación pueden administrarse por implantación (p. ej. subcutánea o intramuscularmente) o por medio de inyección intramuscular. Por lo tanto, los compuestos se pueden formular por ejemplo con materiales



ES 2 267 831 T3

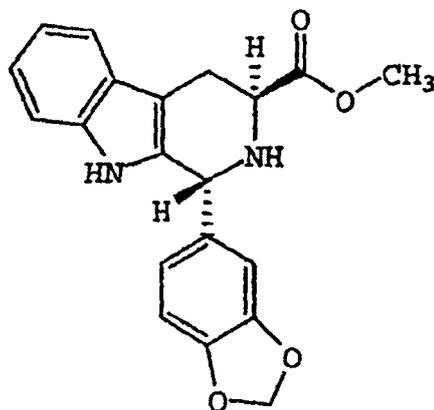


10 Piperonal



30 (42%)

35 (III) (cis-isómero)



50 (28%)

55 (IIIa) (trans-isómero)

Se prepara de forma similar un compuesto de fórmula estructural (I) haciendo reaccionar un triptófano éster, o un triptófano éster sustituido por sustituyentes R<sup>0</sup> adecuados, con un aldehído adecuado para obtener el sustituyente R<sup>1</sup> deseado. El producto resultante se hidroliza entonces obteniéndose el ácido carboxílico y se cicliza por reacción con un agente de ciclización adecuado, como el fosgeno, tiocarbonil diimidazol o tiofosgeno, por ejemplo, para obtener un compuesto de fórmula estructural (I).

En la síntesis de compuestos de fórmula estructural (I) se pueden utilizar compuestos como bencil cloro formato y tricloro etil cloro formato, que son bien conocidas de los especialistas en la materia. Estos grupos protectores se describen p. ej. en T.W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition" (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, Tercera Edición) John Wiley and Sons, Inc., NY, NY (1999). La estructura de un compuesto de fórmula estructural (I) se puede modificar utilizando un aldehído adecuado para cambiar la identidad de R<sup>1</sup> o utilizando un triptófano éster halo o alquil fenil-sustituido.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto contiene un anillo aromático sustituido, es posible preparar otro compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (I). Como ejemplos de interconversiones adecuadas se pueden citar, sin que esto suponga limitación alguna, OR<sup>b</sup> en hidroxil utilizando medios adecuados (p. ej. utilizando un agente como SnCl<sub>2</sub> o un catalizador de paladio como paladio-sobre-carbono), o amino en amino sustituido, como alquilamina, utilizando condiciones standard de acilación o de sulfonilación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar con el método anterior como estereoisómeros individuales a partir del estereoisómero adecuado de fórmula (III) o como mezcla racémica a partir del compuesto racémico adecuado de fórmula (III). Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de racematos por resolución utilizando métodos conocidos en el estado de la técnica para la separación de mezclas racémicas en sus constituyentes estereoisómeros, utilizando por ejemplo HPLC en una columna quiral como Hipersil naftil urea, o utilizando la separación de sales de estereoisómeros. Los compuestos de la invención se pueden aislar en asociación con moléculas de disolvente por cristalización o evaporación de un disolvente adecuado.

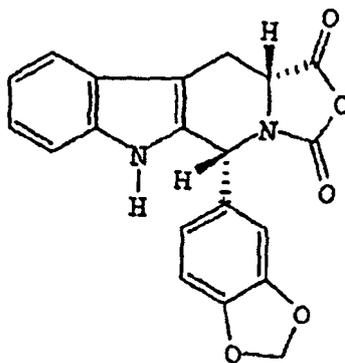
Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (I) que contienen un centro básico se pueden preparar de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, puro o en solución adecuada y aislarse la sal resultante por filtración o por evaporación bajo vacío del disolvente de reacción. Se pueden obtener de forma análoga sales de adición básica farmacéuticamente aceptables tratando una solución de un compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sal se pueden formar o interconvertir utilizando técnicas de resina cambiadora de iones. Por consiguiente, según otro aspecto de la invención, se ofrece un método para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato (p. ej. hidrato), seguido de (i) formación de sal, o (ii) formación de solvato (p. ej. hidrato).

En los ejemplos siguientes se utilizarán las siguientes abreviaturas: rt (temperatura ambiente), min (minuto), h (hora), g (gramo), mmol (milimol), m.p. (punto de fusión), eq (equivalente), L (litro), mL (mililitro),  $\mu$ L (microlitro), DMSO (dimetil sulfóxido), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dicloro metano), MeOH (metanol), Et<sub>3</sub>N (trietil amina), EtOAc (etil acetato), AcOH (ácido acético), HCl (ácido clorhídrico), H<sub>2</sub>S (sulfuro de hidrógeno), aq (agua), NaOH (hidróxido sódico), t-Bu (butilo terciario), NaCl (cloruro sódico), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio) y THF (tetrahidrofurano).

A continuación se dan ejemplos específicos de compuestos de fórmula estructural (I) y vías sintéticas hacia algunas de estas estructuras. La información que no forma parte de la invención reivindicada se da en los ejemplos a modo únicamente de referencia.

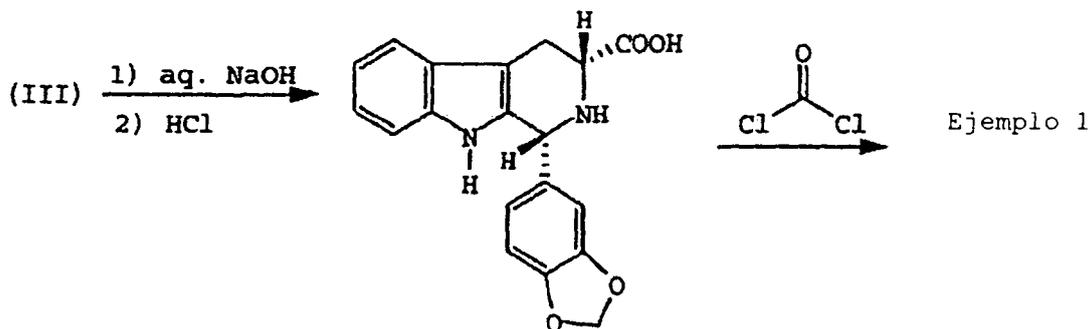
#### Preparación del Ejemplo 1

(3aR,10R)-(+)-10-benzo[1,3]dioxol-5-il-3a,4,9,10-tetrahidro-2-oxa-9,10a,diaza-ciclopenta[ $\beta$ ]fluoreno-1,3-diona



# ES 2 267 831 T3

El ejemplo 1 se puede preparar utilizando la siguiente secuencia sintética

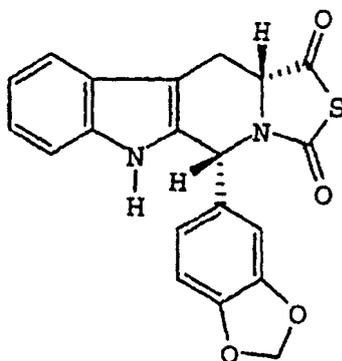


Intermedio 1

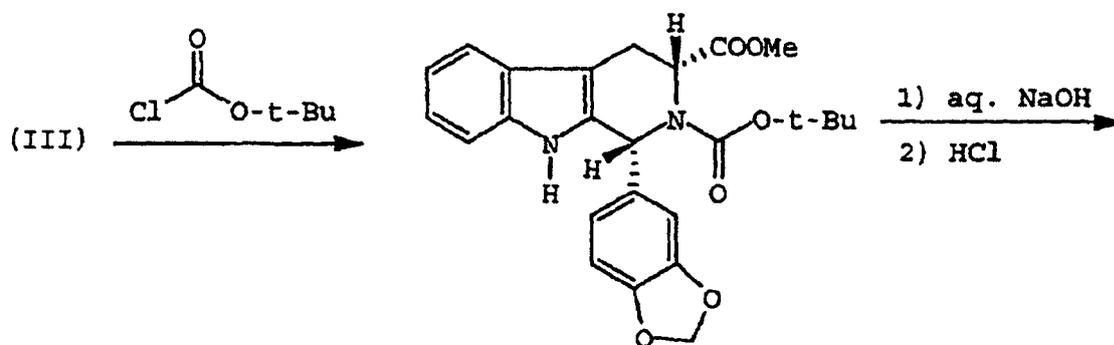
20 La adición de fosgeno ( $\text{COCl}_2$ ) a homoprolina se describe en S.H. Reich *et al.*, J. Med. Chem., 39, pp 2781-2794 (1996).

25 El Ejemplo 1 se preparó utilizando el siguiente metodo alternativo. Se sumergió una solución del Intermedio 1 (1,0 g, 3,0 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,0 mL, 7,1 mmol, 2,5 eq) y THF (25 mL) en un sonicator hasta disolver todas las partículas sólidas. Se añadió trifosgeno (800 mg, 2,7 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 18 horas. Se eliminó por filtración un sólido incoloro. El filtrado se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 30% etil acetato: 70% hexanos) para obtener 602 mg (55%) del ejemplo 1 en forma de sólido. mp 197-202°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,7 (s, 1H), 7,55-6,35 (m, 7H), 6,0 (d,  $J=15$  Hz, 2H), 5, 8 (s, 1H), 4,9 (dd,  $J=5,11$  Hz, 1H), 3,3 (m, 2H); MS FD m/e 362 (p).

30 Preparación del Ejemplo 2



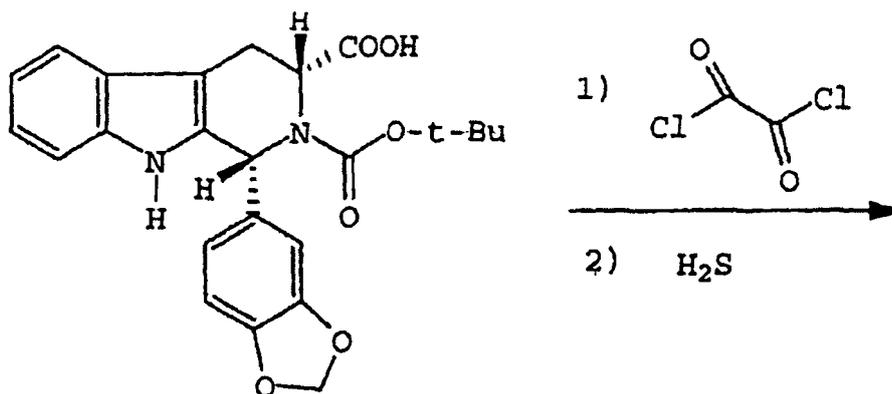
El ejemplo 2 se preparó utilizando la siguiente secuencia sintética:



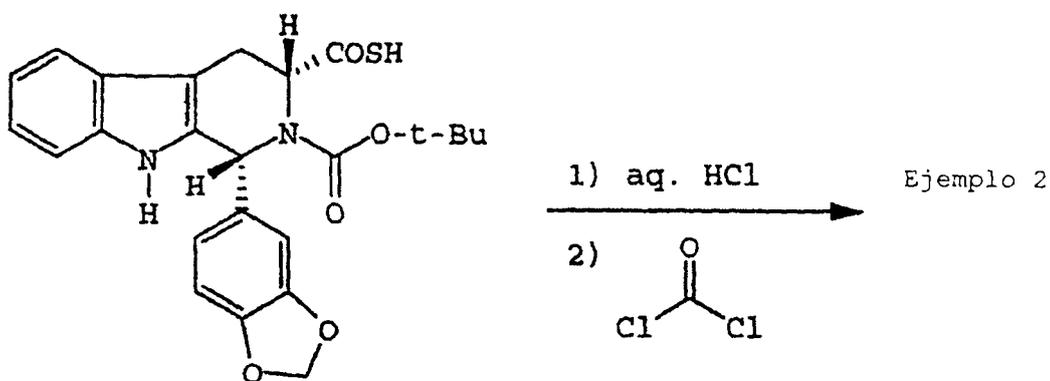
Intermedio 2

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



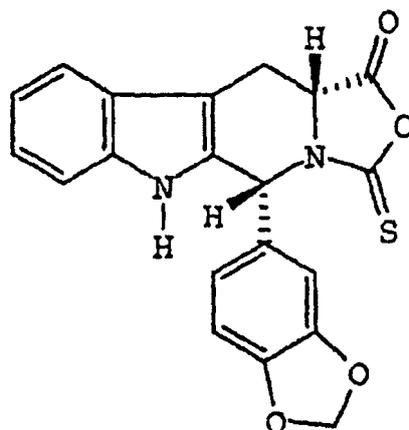
Intermedio 3



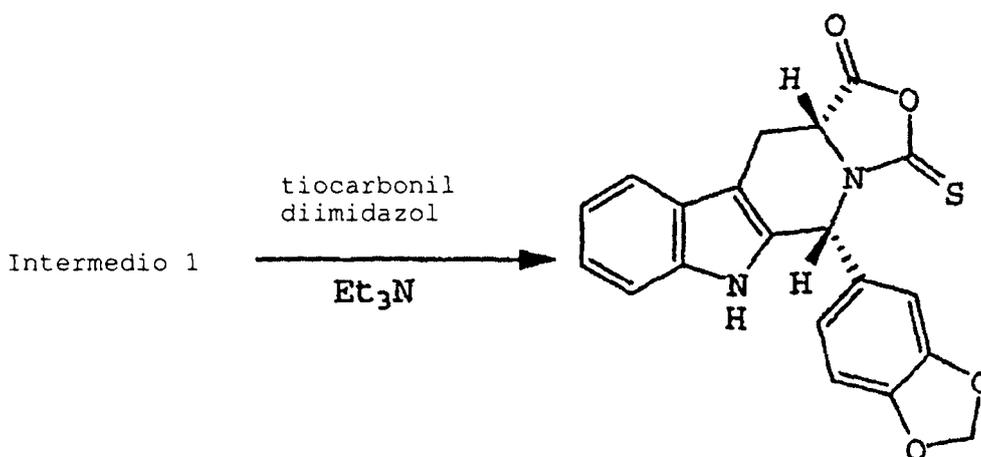
Intermedio 4

Preparación del Ejemplo 3

*(3aR,10R)-10-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-tioxo-3a,4,9,10-tetrahidro-2-oxa-9,10a-diaza-ciclopenta[β]fluoreno-3-ona*



El Ejemplo 3 se preparó utilizando los siguientes esquemas sintéticos.



Ejemplo 3

25 Se añadió trietilamina (0,39 mL, 2,98 mmol) a una mezcla agitada de Intermedio 1 (1 g, 2,7 mmol) y tiocarbonil diimidazol (0,57 g, 3,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) a temperatura ambiente. El lodo resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró en vacío. La cromatografía (gel de sílice, hexanos a 6:4 cloruro de metileno: hexanos) del residuo proporcionó 0,33 g (32%) del Ejemplo 3 en forma de sólido cremoso: 129-132°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10,9 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=7,68$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J=7,68$  Hz, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,10 (dd,  $J=5,12, 10,98$  Hz, 1H), 3,42 (dd,  $J=5,12, 15$  Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,10 (dd,  $J=1,46, 15,00$  Hz, 1H), 2,48.2,52 (m, 1H); IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1735, 1691; MS FD m/e 378 (m+).

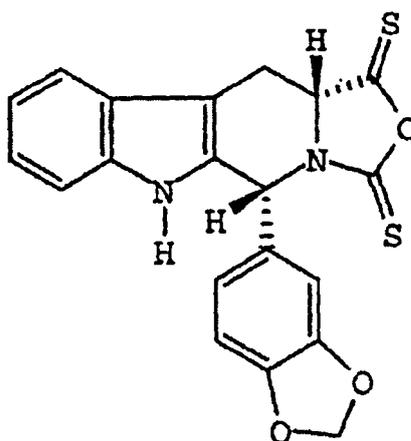
30

También se preparó el Ejemplo 3 utilizando la siguiente secuencia sintética:



40 Preparación del ejemplo 4

El Ejemplo 4 se preparó a partir del Ejemplo 1 mediante la reacción siguiente.



Reactivo de Lawesson



Una exposición general del reactivo de Lawesson's se puede encontrar en M.P. Cava *et al.*, *Tetrahedron*, 41, pp. 5061-5087 (1985).

Preparación del Ejemplo 5

(3a*S*,10*R*)-10-benzo(1,3)dioxol-5-il-2-metil-3-tioxo-2,3,3a,4,9,10-hexahidro-2,9,10a-triazaciclopenta[*b*]fluoreno-1-ona

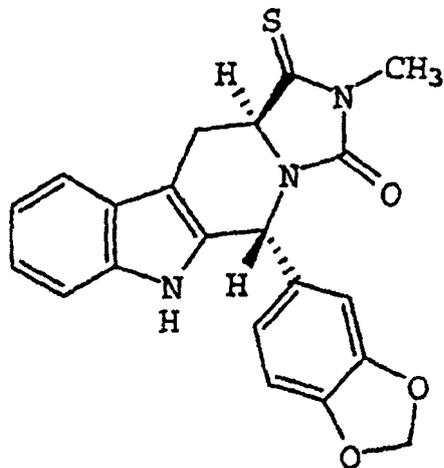
5

10

15

20

25



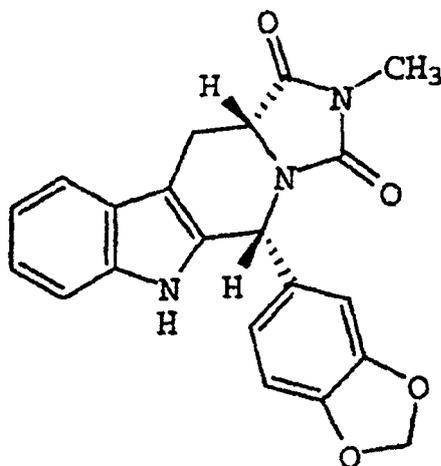
El Ejemplo 5 se preparó a partir del Intermedio 5 mediante una reacción con reactivo de Lawesson's. La síntesis del Intermedio 5 se puede ver en Daugan *et al.*, patente US 6,001,847.

30

35

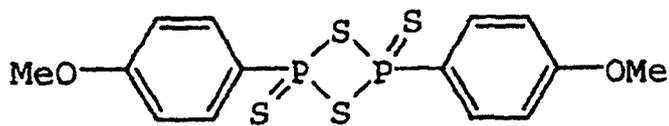
40

45



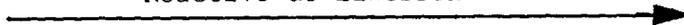
Intermedio 5

50



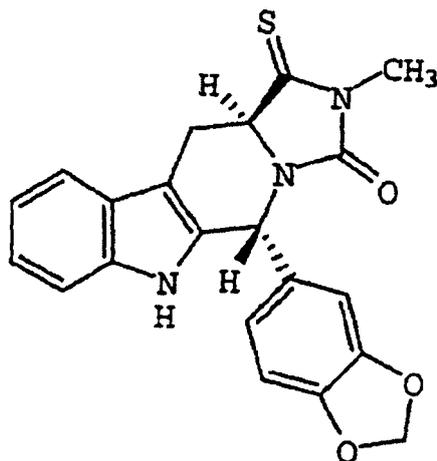
55

Reactivo de Lawesson



60

65

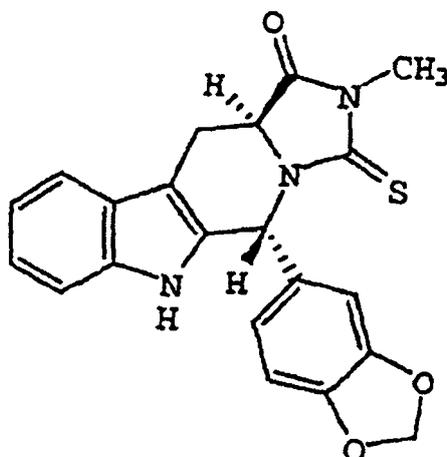


Ejemplo 5

Se añadió reactivo de Lawesson's (0,43 g, 1,07 mmol) a un lodo de Intermedio 5 (0,40 g, 1,07 mmol) en THF anhidro (25 mL). La mezcla se agitó bajo cubierta de nitrógeno durante 8 días a temperatura ambiente. El LC/MS mostró dos picos correspondientes al Ejemplo 5, pero con solamente un rendimiento de 5-10%. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se absorbió en tolueno. Se añadieron 80 mg más de reactivo de Lawesson's y el lodo se calentó hasta 80°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con una solución de NaCl saturada (20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 05%) EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl para proporcionar una espuma naranja. La suspensión de la espuma en MeOH y la adición de agua dio como resultado un sólido de color naranja pálido (112 mg, 26%), que se recogió por filtración y se secó en vacío a 45°C: mp 168-174°C; TLC R<sub>f</sub> (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,60; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,87 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,10 (td, J=7,4 Hz, J=1 Hz, 1H), 7,02 (td, J=7 Hz, J=0,9 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, J=7,3 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,90 (dd, J=5,5 Hz, J=10,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=5,5 Hz, J=15,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,76 (ddd, J=1,1 Hz, J=10,8 Hz, J=14,5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 202,6, 153,7, 147,2; 136,8, 133,5, 131,2, 125,7, 121,7, 118,2, 111,4, 108,2, 106,5, 101,2, 62,3, 52,8, 28,8, 26,6. MS (API) m/z 390 (M-H); [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> = -190,3° (c=0,21, DMSO). Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS·0,35 H<sub>2</sub>O: C, 63,41; H, 4,49; N, 10,56; S, 8,06. Hallado C, 63,41; H, 4,28; N, 10,48; S, 8,37. La estereoquímica relativa del Ejemplo 5 resultó ser el trans isómero en experimentos de diferencia NOE (DMSO-d<sub>6</sub>): ninguna potenciación NOE del protón C12a a 4,90 ppm al protón C6 a 6,17 ppm y una potenciación positiva con un protón C12 a 3,56 ppm.

## Preparación del Ejemplo comparativo 6

(3aS, 10R)-10-benzo(1,3)dioxol-5-il-2-metil-1-tioxo-1,2,3a,4,9,10-hexahidro-2,9,10a-triazaciclopenta[b]fluoreno-3-ona

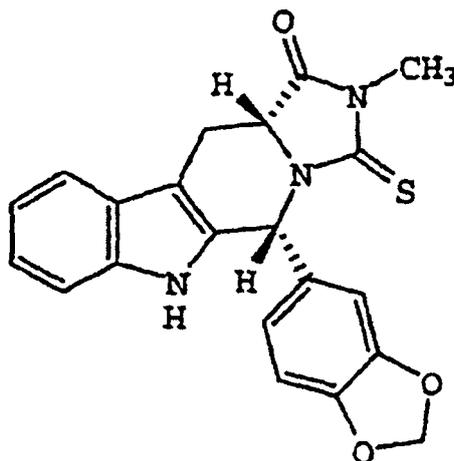


Se enfrió a 0°C una mezcla de Intermedio IIIa (4,00 g, 10,34 mmol) y 150 mL de THF y luego se añadió trietilamina (2,2 mL) obteniéndose una solución clara, seguida momentáneamente de un nuevo precipitado blanco. Se filtró el sólido, se lavó luego con THF (2 x 20 mL). El filtrado se concentró en vacío para obtener una espuma blanca. La espuma se absorbió en metil etil cetona (50 mL), luego se añadió metil tioisocianato (0,94 g, 12,92 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío.

## ES 2 267 831 T3

La purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (0-3% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y la trituración con dietil éter (2 x 10 mL) dio como resultado el producto en forma de sólido amarillo claro (3,05 g, 75%): mp 234-236°C; TLC R<sub>f</sub> (5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)= 0,68; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,97 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,10 (dt, J=7,3 Hz, J=0,9 Hz, 1H), 6,89-7,05 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,00 (d, J=1,2 Hz, 2H), 4,87 (dd, J=6,0 Hz, J=10,8 Hz, 1H), 3,43 (dd, J=6,1 Hz, J=15,1 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H); MS (API) m/z 390 (M-H); [α]<sub>D</sub><sup>25°C</sup> = -410, 25° (c=0,77, DMSO). Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,43; H, 4,38; N, 10,73; S, 8,19. Hallado: C, 64,52; H, 4,49; N, 10,54; S, 8,36. La estereoquímica relativa del Ejemplo 6 resultó ser el trans isómero en experimentos de diferencia NOE (DMSO-d<sub>6</sub>): Ninguna potenciación de NOE del protón C3a a 4,87 ppm al protón C10 a 6,77 ppm y una potenciación positiva con protones de benceno a 6,89-7,05 ppm.

### Preparación de Ejemplo comparativo 6a



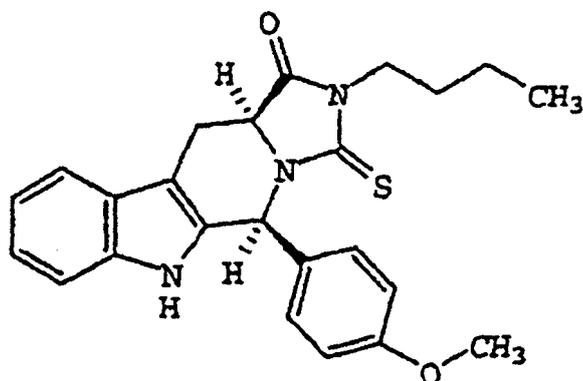
El ejemplo 6a se preparó de forma idéntica al Ejemplo 6 utilizando el estereoisómero adecuado de β-carbolina hidrocloreto, es decir Intermedio III.

### Ejemplos 7-16

Los Ejemplos 7-16 se prepararon de forma similar a los Ejemplos 1-6a.

#### Ejemplo comparativo 7

(+,-,trans)-2-butil-10-(4-metoxifenil)-1-tioxo-1,2,3a,4,9,10-hexahidro-2,9,10a-triazacyclopenta[b]fluoreno-3-ona

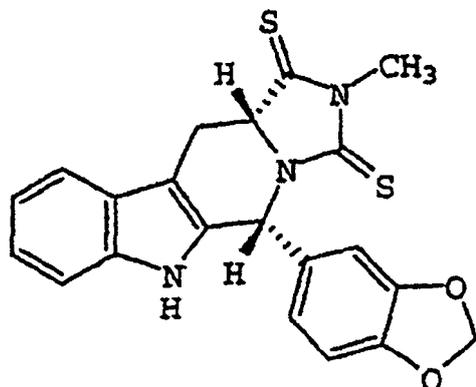


Ejemplo 8

5

10

15



20

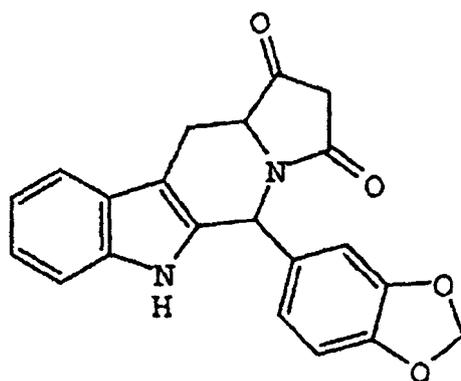
Ejemplo 9

*5-benzo[1,3]dioxol-5-il-5,6,11,11a-tetrahidro-indolizino[6,7-b]indol-1,3-diona*

25

30

35



40

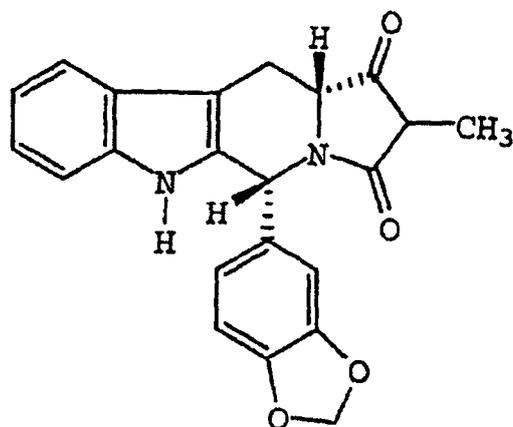
Ejemplo 10

45

50

55

60



65

# ES 2 267 831 T3

## Ejemplo comparativo 11

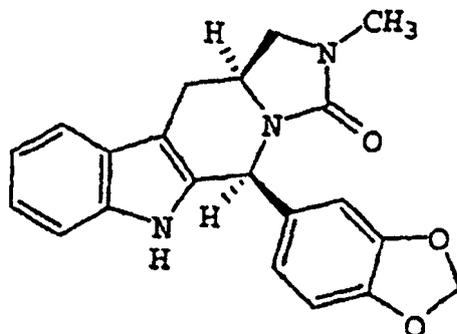
*(+,-,cis)-10-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-2,3,3a,4,9,10-hexahidro-2,9,10a-triazaciclopenta[b]fluoreno-1-ona*

5

10

15

20



## Ejemplo comparativo 12

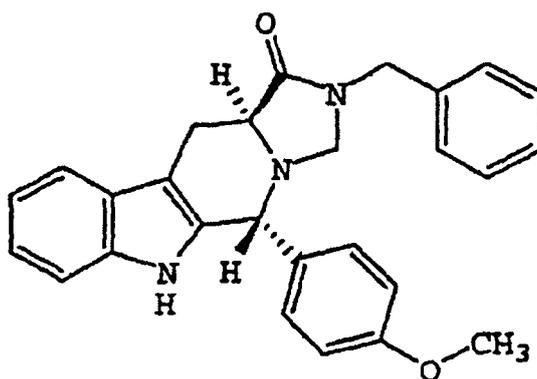
*(+,-,cis)-2-bencil-10-(4-metoxifenil)-1,2,3a,4,9,10-hexahidro-2,9,10a-triazaciclopenta[b]fluoreno-3-ona*

25

30

35

40



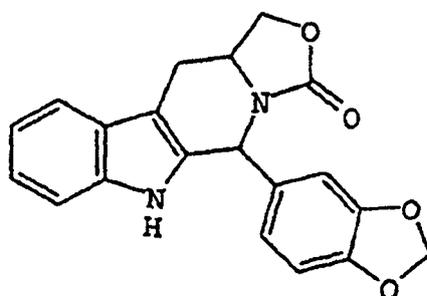
## Ejemplo comparativo 13

*10-benzo[1,3]dioxol-5-il-3a,4,9,10-tetrahidro-3H-2-oxa-9,10a-diazaciclopenta[b]fluoreno-1-ona*

50

55

60



65

## Ejemplo comparativo 14

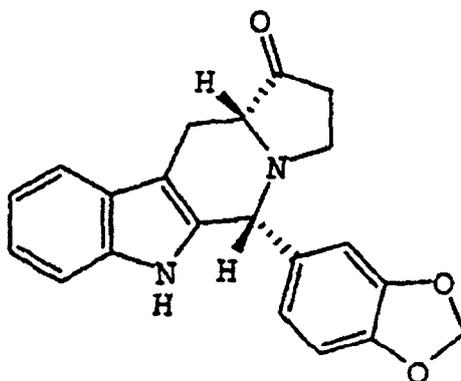
*(+,-,trans)-5-benzo[1,3]dioxol-5-il,2,3,5,6,11,11a-hexahidro-indolizino[6,7-b]indol-1-ona*

5

10

15

20



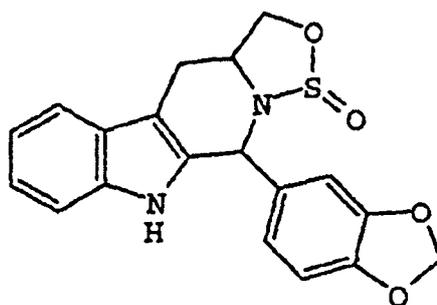
## Ejemplo comparativo 15

*10-benzo[1,3]dioxol-5-il-3a,4,9,10-tetrahidro-3H-2-oxa-1-tía-9,10a-diazaciclopenta[b]fluoreno-1-óxido*

25

30

35



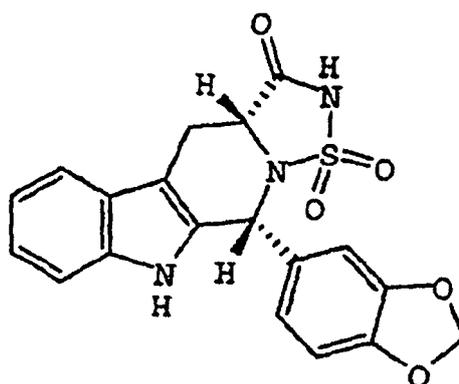
## Ejemplo 16

40

45

50

55



60

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en comprimidos para la administración oral. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede formarse en una dispersión con un vehículo polimérico utilizando el método de co-precipitación indicado en WO 96/38131, que se incorpora aquí a modo de referencia. La dispersión co-precipitada se puede mezclar entonces con excipientes, y luego comprimir para obtener comprimidos que se pueden revestir opcionalmente.

65

Se comprobó la capacidad de inhibición de PDE5 de los compuestos de fórmula estructural (I). La capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de PDE5 está relacionada con el valor  $IC_{50}$  del compuesto, es decir la concentración de inhibidor requerida para la inhibición al 50% de la actividad enzimática. El valor de  $IC_{50}$  para compuestos de fórmula estructural (I) se determinó utilizando recombinante humano PDE5.

## ES 2 267 831 T3

Los compuestos de la presente invención suelen presentar un valor IC<sub>50</sub> frente a recombinante humano PDE5 de menos de aprox. 50  $\mu\text{m}$ , y de preferencia menos de aprox. 25  $\mu\text{m}$ , y todavía mejor menos de aprox. 15  $\mu\text{m}$ . Los compuestos de la presente invención suelen presentar un valor IC<sub>50</sub> respecto de recombinante humano PDE5 de menos de aprox. 1  $\mu\text{m}$ , y muchas veces menos de aprox. 0,05  $\mu\text{m}$ . Para obtener todas las ventajas de la invención, un inhibidor actual de PDE5 tiene un IC<sub>50</sub> de aprox. 0,1  $\mu\text{M}$  a aprox. 15  $\mu\text{m}$ .

La producción de recombinante humano PDEs y la determinación de IC<sub>50</sub> se puede realizar utilizando métodos muy conocidos en el estado de la técnica. A continuación se describen ciertos métodos a modo de ejemplo:

### 10 *Expresión de PDEs humano*

#### *Expresión en Saccharomyces cerevisiae (levadura)*

La producción recombinante de PDE1B, PDE2, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5 y PDE7 humano se realizó de forma similar a la descrita en el ejemplo 7 de la patente US 5, 702, 936, que se incluye aquí a modo de referencia, con la salvedad de que el vector de transformación de levadura utilizado, que se deriva del plásmido ADH2 básico descrito en Price *et al.* Methods in Enzymology, 185, págs. 308-318 (1990), incorporaba secuencias de terminador y promotor ADH2 de levadura y el huésped de *Saccharomyces cerevisiae* era la cepa BJ2-54 deficiente en proteasa, depositada el 31 de agosto de 1998 en la American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, con número de acceso ATCC 74465. Las células huéspedes transformadas se cultivaron en medio 2X SC-leu, pH 6,2 con oligometales y vitaminas. Después de 24 horas, se añadió glicerol que contenía medio YEP, hasta obtener una concentración final de 2X YET/3% glicerol. Aproximadamente 24 horas más tarde, se recogieron las células, se lavaron y se almacenaron a -70°C.

### 25 *Preparaciones de fosfodiesterasa humana*

#### *Determinaciones de la actividad de la fosfodiesterasa*

La actividad de la fosfodiesterasa de las preparaciones se determinó del siguiente modo. Se realizaron unos ensayos de PDE que utilizan una técnica de separación con carbón vegetal, prácticamente en la forma descrita en Loughney *et al.* (1996). En este ensayo, la actividad de PDE convierte [32P] cAMP o [32P] cGMP en [32P] 5'-AMP o [32P] 5'-GMP correspondiente en proporción a la cantidad de actividad PDE presente. El [32P] 5'-AMP o [32P] 5'-GMP se convirtió cuantitativamente entonces en fosfato [32P] libre y adenosina o guanosina no rotulada por la acción del veneno de serpiente 5'-nucleotidasa. Por lo tanto, la cantidad de [32P] fosfato liberada es proporcional a la actividad enzimática. El ensayo se realizó a 30°C en 100  $\mu\text{L}$  de mezcla de reacción que contenía (concentraciones finales) 40 mM Tris HCl (pH 8,0), 1  $\mu\text{M}$  ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub> y 0,1 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA). La enzima PDE se encontraba presente en cantidades que producían <30% hidrólisis total del sustrato (condiciones de ensayo lineales). El ensayo se inició por adición de sustrato (1 mM [32P] cAMP o cGMP), y se incubó la mezcla durante 12 minutos. Se añadieron entonces setenta y cinco (75)  $\mu\text{g}$  de veneno de *Crotalus atrox* y se prosiguió la incubación durante 3 minutos (15 minutos en total). La reacción se detuvo por adición de 200  $\mu\text{L}$  de carbón vegetal activado (25 mg/mL de suspensión en 0,1 M NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub>, pH 4). Tras centrifugación (750 X g durante 3 minutos) para sedimentar el carbón vegetal, se tomó una muestra del sobrenadante para determinar la radiactividad en un contador de centelleo y se calculó la actividad de PDE.

### 45 *Purificación de PDE5 de S. cerevisiae*

Se descongelaron gránulos celulares (29 g) sobre hielo con un volumen igual de tampón de lisis (25 mM Tris HCl, pH 8, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,25 mM DTT, 1 mM benzamidina y 10  $\mu\text{M}$  ZnSO<sub>4</sub>). Las células se lisaron en un Microfluidizador<sup>®</sup> (Microfluidics Corp.) utilizando nitrógeno a 20.000 psi. El lisato se centrifugó y filtró a través de filtros desechables de 0,45  $\mu\text{m}$ . El filtrado se aplicó a una columna de 150 mL de Q SEPHAROSE<sup>®</sup> Fast-Flow (Pharmacia). La columna se lavó con 1,5 volúmenes de tampón A (20 mM Bis-Tris propano, pH 6,8, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,25 mM DTT, 10  $\mu\text{M}$  ZnSO<sub>4</sub>) y se eluyó con un gradiente escalonado de 125 mM NaCl en tampón A, seguido de un gradiente lineal de 125-1000 mM NaCl en tampón A. Se aplicaron fracciones activas del gradiente lineal a una columna de hidróxiapatita de 180 mL en tampón B (20 mM Bis-Tris propano (pH 6,8), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,25 mM DTT, 10  $\mu\text{M}$  ZnSO<sub>4</sub>, y 250 mM KCl). Después de la carga, se lavó la columna con 2 volúmenes de tampón B y se eluyó con un gradiente lineal de 0-125 mM de fosfato potásico en tampón B. Se agruparon fracciones activas, se precipitaron con 60% de sulfato de amonio y se resuspendieron en tampón C (20 mM Bis-Tris propano, pH 6, 8, 125 mM NaCl, 0,5 mM DTT, y 10  $\mu\text{M}$  ZnSO<sub>4</sub>). La agrupación (pool) se aplicó a una columna de 140 mL de SEPHACRYL<sup>®</sup> S-300 HR y se eluyó con tampón C. Se diluyeron fracciones ácidas hasta 50% de glicerol y se almacenaron a -20°C.

Las preparaciones resultantes presentaban una pureza de 85% aprox. con SDS-PAGE. Estas preparaciones tenían actividades específicas de aprox. 3  $\mu\text{mol}$  cGMP hidrolizado por minuto por miligramo de proteína.

#### *Efecto inhibitorio en cGMP-PDE*

La actividad cGMP-PDE de compuestos de la presente invención se midió utilizando un ensayo de una etapa, adaptado del de Wells *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 384, 430 (1975). El medio de reacción contenía 50 mM Tris-

## ES 2 267 831 T3

HCl, pH 7,5, 5 mM acetato de magnesio, 250  $\mu\text{g/ml}$  5'-nucleotidasa, 1 mM EGTA, y 0,15  $\mu\text{M}$  8-[H<sup>3</sup>]-cGMP. A no ser que se indique otra cosa, la enzima utilizada era PDE5 recombinante humano (ICOS Corp., Bothell, Washington).

5 Se disolvieron compuestos de la invención en DMSO finalmente presente al 2% en el ensayo. El tiempo de incubación fue de 30 minutos, durante el cual la conversión total de sustrato no excedió de 30%.

10 Los valores IC<sub>50</sub> para los compuestos examinados se determinaron a partir de curvas de respuesta de concentración utilizando habitualmente concentraciones que oscilan entre 10 nM y 10  $\mu\text{M}$ . Las pruebas con respecto a otras enzimas PDE utilizando metodología standard mostraron que los compuestos de la invención son selectivos para la enzima PDE cGMP específica.

### Datos biológicos

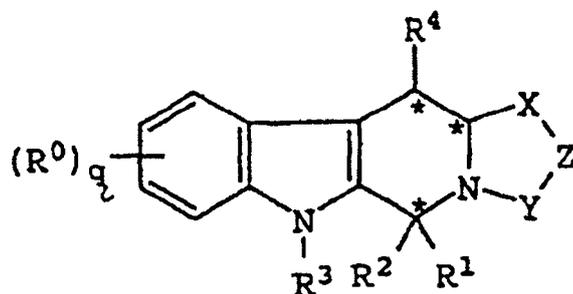
15 Los compuestos según la presente invención mostraron, según se pudo ver, un valor IC<sub>50</sub> de menos de 500 nM. En la siguiente tabla, se ofrecen los datos *in vitro* para compuestos representativos de la invención junto con otros que no forman parte de la invención y se dan aquí únicamente a modo de referencia.

TABLA 1

Resultados <i>in Vitro</i>	
Ejemplos y Ejemplos comparativos	PDE5 IC <sub>50</sub> (nM)
1	205
3	53
5	12
6	12
7	20
9	200
11	60
12	60
13	70
14	390
15	20

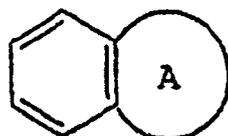
## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto que tiene como fórmula

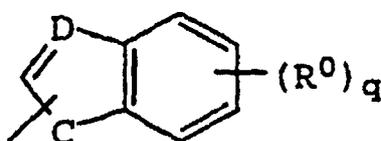
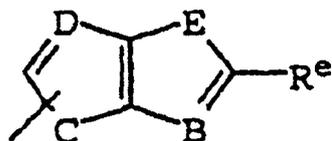
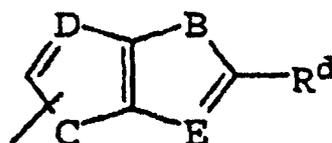


donde  $R^0$ , independientemente, se elige entre el grupo formado por halo,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilo,  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo,  $C_{3-8}$  cicloalquiloQ,  $C(=O)R^b$ ,  $OC(=O)R^a$ ,  $C(=O)OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ,  $C(=O)$ ,  $NR^bSO_2R^d$ ;  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^bR^d$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenos  $OR^c$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $OR^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bC(=O)OR^c$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NR^bC_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $NR^bC(=O)R^c$ ,  $NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $N(SO_2C_{1-4}alquilo)_2$ ,  $NR^b(SO_2C_{1-4}alquilo)$ , nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano,  $SO_2NR^bR^c$ ,  $SO_2R^b$ ,  $SOR^b$ ,  $SR^b$  y  $OSO_2CF_3$ ;

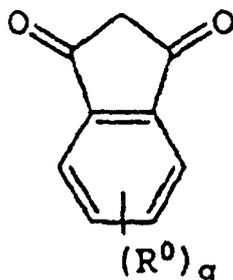
$R^1$  se elige dentro del grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y un anillo de  $C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un anillo de  $C_{3-8}$  hetero cicloalquilo opcionalmente sustituido, un anillo bicíclico opcionalmente sustituido



donde el anillo condensado A es un anillo de 5 o 6 lados, saturado o parcial o enteramente insaturado, y comprende átomos de carbono y, opcionalmente de uno a tres heteroátomos, elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno; hidrógeno, arilo  $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo, halo  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_{3-8}$ cicloalquilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilenos,  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilenos,  $C_{1-4}$ alquilenos  $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $QR^b$ ,  $C_{2-6}$ alquilenos  $QR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $QC_{1-4}$ alquilenos  $QR^b$ ,



y un sustituyente espiro que tiene como estructura



$R^2$  y  $R^4$ , independientemente, se eligen dentro del grupo formado por hidrógeno  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo, aril $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo,  $C_{1-3}$ alquilenosHet,  $C_{3-8}$ cicloalquilo y  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo;

$R^3$  se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilo  $C_{3-6}$ hetero cicloalquilo,  $C_{2-6}$ alqueno,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo, aril $C_{1-3}$ alquilo,  $C(=O)R^b$ , arilo, heteroarilo,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^bR^d$ ,  $C(=S)NR^bR^c$ ,  $C(=S)NR^bR^d$ ,  $SO_2R^b$ ,  $SO_2NR^bR^c$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^b$   $C_{1-4}$ alquilenos  $OR^b$ ,  $C(=O)NR^bC_{1-4}$ alquilenosHet,  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos arilo,  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquilenos arilo sustituido por uno o más de  $SO_2NR^bR^c$ ,  $NR^bR^c$ ,  $(C=O)OR^b$ ,  $NR^bSO_2CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $(C=O)R^b$ ,  $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $NR^bR^c$  y  $OC_{1-4}$ alquilenos $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquilenosHet,  $C_{1-4}$ alquilenos $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos arilo,  $C_{1-4}$ alquilenos $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-4}$ alquilenos $C(=O)Het$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $C(=O)NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $NR^bC(=O)R^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $OC_{1-4}$ alquilenos $OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $NR^bR^c$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos  $C(=O)OR^b$  y  $C_{1-4}$ alquilenos $OC_{1-4}$ alquilenos $C(=O)OR^b$ ;

$X$  e  $Y$ , independientemente se eligen dentro del grupo formado por  $C(=O)$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(=S)$  y  $C=C(R^a)_2$ ;

$Z$  es  $O$ ,  $X$  o  $C(R^a)_2$  o  $Z$  es  $NR^d$  cuando  $X$  es  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(=S)$  o  $Y$  es  $SO$  o  $SO_2$ ;

$R^a$ , independientemente, se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-10}$ alquilo,  $C_{2-10}$ alqueno,  $C_{2-10}$ alqueno, arilo, heteroarilo, aril $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo,  $C(=O)OR^b$ ,  $C(=O)NR^bR^d$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $NR^bR^c$ , halo,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_3O$ ,  $OR^b$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos $C(=O)OR^b$ ,  $C_{1-4}$ alquilenos $OC_{1-4}$ alquilenos $C(=O)OR^b$ ,  $C(=O)NR^b$   $SO_2R^d$ ,  $C(=O)C_{1-4}$ alquilenos Het,  $C_{2-6}$ alquilenos $NR^bR^c$ ,  $C(=O)NR^aC_{1-4}$ alquilenos $OR^c$ ,  $C(=O)NR^b$   $C_{1-4}$ alquilenosHet,  $OC_{2-4}$ alquilenos $NR^bR^c$ ,  $OC_{1-4}$ alquilenos  $CH(OR^b)CH_2NR^bR^c$ ,  $OCC_{2-4}$ alquilenos $OR^b$ ,  $OC_{2-4}$ alquilenos $NR^bC(=O)OR^c$ ,  $NR^bR^c$   $NR^bC_{1-4}$ alquilenos $NR^bR^c$ ,  $NR^bC(=O)R^c$ ,  $NR^bC(=O)NR^bR^c$ ,  $N(SO_2C_{1-4}alquilo)_2$ ,  $NR^b(SO_2C_{1-4}alquilo)_2$ ,  $SO_2NR^bR^c$ ,  $OSO_2$ trifluorometilo,  $C(=O)R^b$ ,  $C_{1-3}$ alquilenos $OR^b$ ,  $CN$ , y  $C_{1-6}$ alquilenos $C(=O)OR^b$ ;

$R^b$  se elige del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, aril $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo, heteroarilo, heteroaril $C_{1-3}$ alquilo, y  $C_{1-3}$ alquilenos heteroarilo;

$R^c$  se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos $N(R^b)_2$ , arilo, aril $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo y heteroarilo;

$R^d$  se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo, aril $C_{1-3}$ alquilo, heteroaril $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos $N(R^a)_2$ ,  $C_{1-6}$ alquilenos arilo,  $C_{1-6}$ alquilenosHet, halo  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ cicloalquilo,  $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos Het,  $C_{1-3}$ alquilenos heteroarilo,  $C_{1-6}$ alquilenos $C(=O)OR^a$  y  $C_{1-3}$ alquilenos $C_{3-8}$ hetero cicloalquilo;

o  $R^b$  y  $R^d$  se toman juntos para formar un anillo de 5 o 6 lados, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo;

$R^e$  es cero o se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heteroarilo, aril $C_{1-3}$ alquilo, heteroaril $C_{1-3}$ alquilo,  $C_{1-3}$ alquilenos arilo y  $C_{1-3}$ alquilenos heteroarilo;

$Q$  es  $O$ ,  $S$ , o  $NR^b$

$B$  es  $O$ ,  $S$ , o  $NR^e$

$C$  es  $O$ ,  $S$ , o  $NR^b$

$D$  es  $CR^b$  o  $N$ ;

$E$  es  $CR^b$ ,  $C(R^a)_2$ , o  $NR^e$ ; y

# ES 2 267 831 T3

Het representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 lados, saturado o parcial o enteramente insaturado, que contiene por lo menos un heteroátomo elegido dentro del grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituido por C<sub>1-4</sub>alquilo o C(=O)OR<sup>b</sup>;

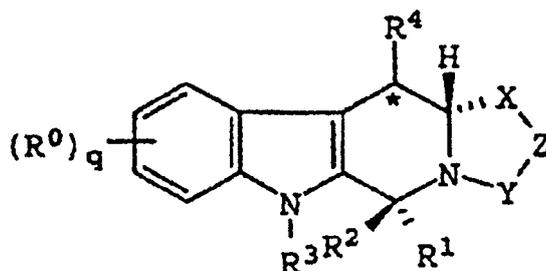
5 q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma.

2. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula

10

15



20

25 y sales y solvatosatos de las mismas farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde q es O.

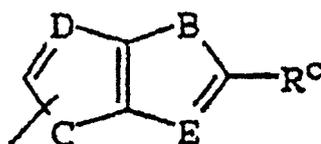
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>0</sup> se elige dentro del grupo formado por arilo, Het, OR<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenonR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OC(=O)OR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilQ, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup> o dos grupos R<sup>0</sup> se toman juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo de 5 o 6 lados, saturado o parcial o enteramente saturado, opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> se elige dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo, halo C<sub>1-4</sub>alquilo, bencilo opcionalmente sustituido, C<sub>1-4</sub>cicloalquilmetilo, piridilC<sub>1-3</sub>alquilo y furilC<sub>1-3</sub>alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> se elige dentro del grupo formado por C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, C<sub>3-6</sub> cicloalqueno, C<sub>1-4</sub>alquilenonQR<sup>a</sup>, C<sub>2-4</sub>alquilenonQR<sup>a</sup>, C<sub>2-4</sub>alquilenonQ C<sub>2-4</sub>-alquilenonQR<sup>a</sup>,

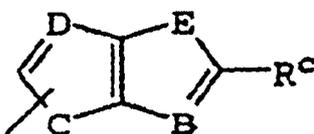
40

45



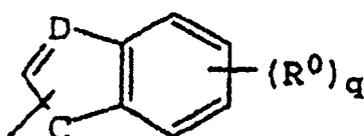
50

55

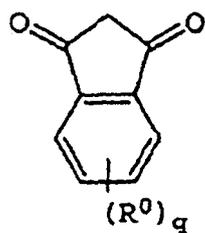


60

65



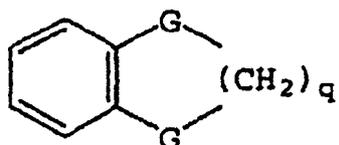
5



10

y

15

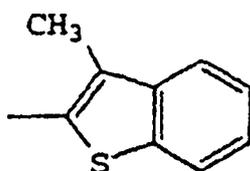


20

donde q es un entero 1 o 2, y G, independientemente, es  $C(R^a)_2$ , O, S o  $NR^a$ .

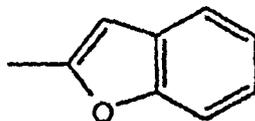
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R^3$  se elige dentro del grupo formado por

25



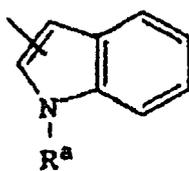
30

35



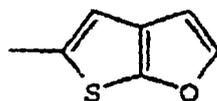
40

45



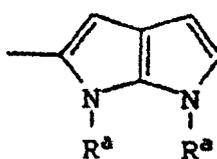
50

55



60

65

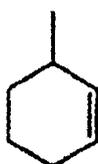


- CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, - CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>,

5



10



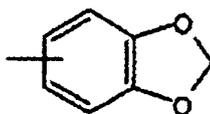
15

20



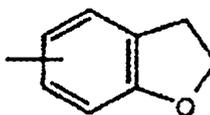
25

30



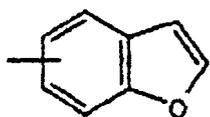
35

40



y

45



50 cada uno de ellos opcionalmente sustituido por halógeno, C<sub>1-3</sub>alquilo, OR<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, halometilo, halometoxi, ciano, nitro y NR<sup>a</sup> R<sup>b</sup>.

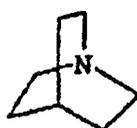
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sup>a</sup> se elige dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo y bencilo.

55

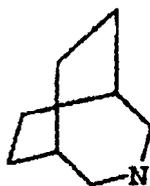
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, independientemente, se eligen dentro del grupo formado por hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, arilo y heteroarilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>3</sup> se elige dentro del grupo formado por bencimidazol, un triazol, imidazol, C<sub>1-4</sub>alquilenohet, donde Het se elige dentro del grupo formado por piperacina, morfolina, pirrolidina, pirrolidona, tetrahydrofurano, piperidina

65

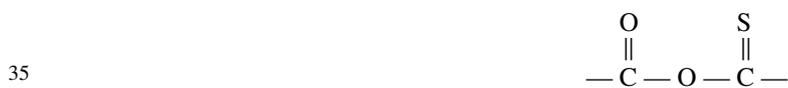


5



10  $C_{1-4}$ alquilenoc<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido por uno a tres grupos elegidos dentro del grupo formado por C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, CN, OR<sup>b</sup>, (C=O)R<sup>b</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenonR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, nitro, OC<sub>1-4</sub>alquilenoarilo y OC<sub>1-4</sub>alquilenonR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenoc(=O)bencilo; C<sub>1-4</sub>alquilenoc(=O)OR<sup>b</sup>; C<sub>1-4</sub>alquilenoc(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; C<sub>1-4</sub>alquilenoc(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1-4</sub>alquilenohet, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, OH; OC<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>1-4</sub>alquilenonR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; C<sub>1-4</sub>alquilenonOR<sup>b</sup>; C<sub>1-4</sub>alquilenonHC(O)R<sup>b</sup>; y C<sub>1-4</sub>alquilenonOC<sub>1-4</sub>alquilenonOR<sup>b</sup>.

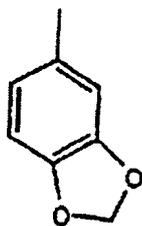
15 11. El compuesto de la reivindicación 1, donde -X-Z-Y- se elige dentro del grupo formado por



65 donde R<sup>d</sup> es hidrógeno, bencilo o C<sub>1-6</sub>alquilo.

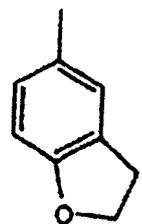
12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> se elige dentro del grupo formado por

5



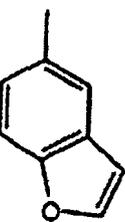
10

15



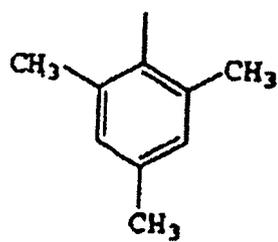
20

25



30

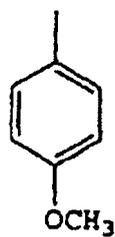
35



40

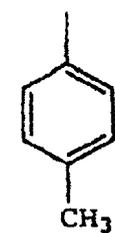
45

50



55

60



65

y

5

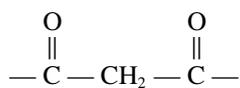
10



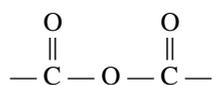
15

$R^3$  se elige dentro del grupo formado por hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C(=O)NR^bR^d$  y  $C_{1-4}$ alquilenohet;  $R^2$  y  $R^4$  se eligen dentro del grupo formado por hidrógeno y  $C_{1-6}$ alquilo; y  $-X-Z-Y-$  se eligen dentro del grupo

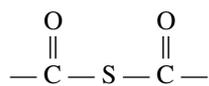
20



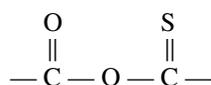
25



30



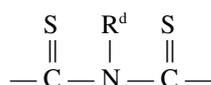
35



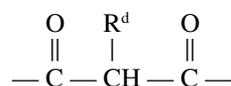
40



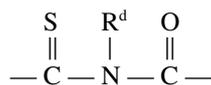
45



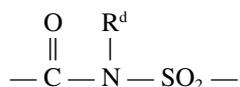
50



55



60

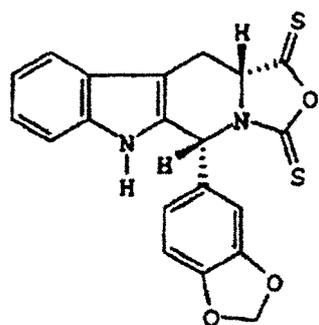
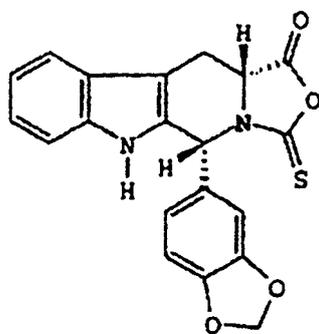
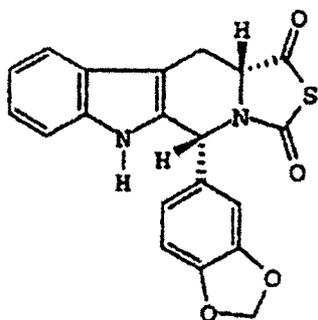
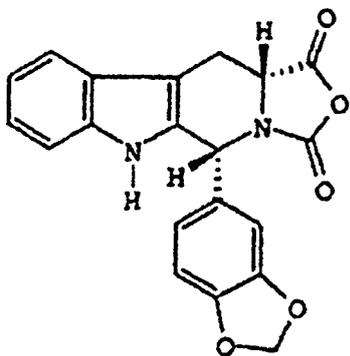


65

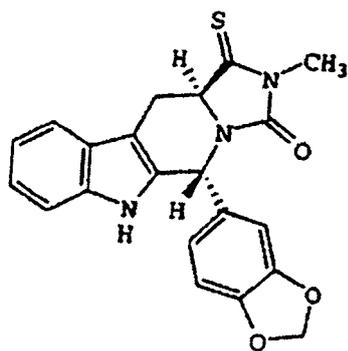
donde  $R^d$  es hidrógeno, bencilo o  $C_{1-6}$ alquilo.

13. Compuesto elegido dentro del grupo formado por

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



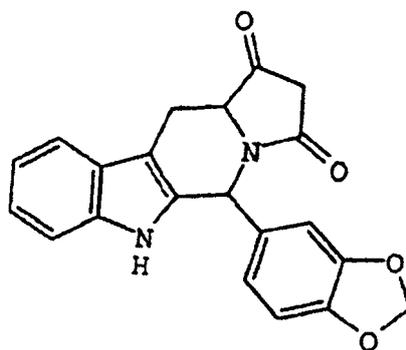
5



10

15

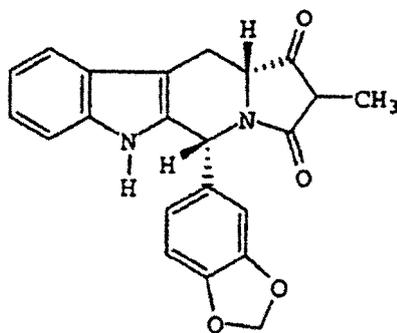
20



25

30

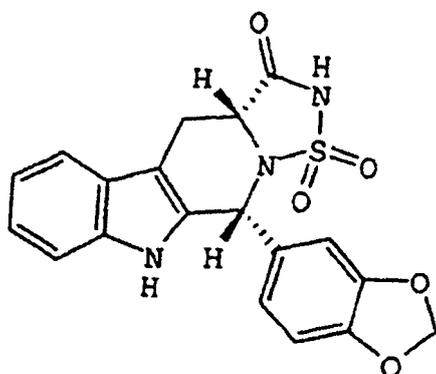
35



40

45

50



55

60

65 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 267 831 T3

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición según la reivindicación 14, que se utiliza en terapia.

5 16. Compuesto o composición según la reivindicación 15, que se utiliza en el tratamiento de un estado patológico en el que la inhibición de una PDE cGMP-específica ofrece beneficios terapéuticos.

17. Compuesto o composición según la reivindicación 15, que se utiliza en el tratamiento de un animal humano o no humano con un cuadro clínico en el que la inhibición de una PDE cGMP-específica presenta beneficios terapéuticos.

10 18. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, donde el tratamiento es un tratamiento curativo o profiláctico.

15 19. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, donde el cuadro clínico lo presenta un animal macho o hembra.

20. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde el cuadro clínico es una disfunción eréctil masculina.

20 21. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde el cuadro clínico es un trastorno femenino de la excitación.

22. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde el cuadro clínico se elige dentro del grupo formado por angina de pecho estable, inestable y variante, hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, hipertensión maligna, feocromocitoma, síndrome disneico agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal crónica y aguda, aterosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos, vasculopatía periférica, trastornos vasculares, trombocitemia, cuadros clínicos inflamatorios, infarto de miocardio, ictus, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, úlcera péptica, trastornos de la motilidad intestinal, angioplastia coronaria transluminal post-percutánea, angioplastia de carótida, estenosis de injerto en cirugía post-bypass, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, y síndrome de intestino irritable.

30 23. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, donde el tratamiento es oral.

35 24. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o de una composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico en el que la inhibición de una PDE cGMP-específica ofrece beneficios terapéuticos.

40 25. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o de una composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un animal humano o no humano con un cuadro clínico en el que la inhibición de una PDE cGMP-específica presenta beneficios terapéuticos.

26. Utilización según las reivindicaciones 24 o 25, donde el tratamiento es un tratamiento curativo o profiláctico.

45 27. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26 donde el cuadro clínico lo presenta un animal macho o hembra.

28. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, donde el cuadro clínico es una disfunción eréctil masculina.

50 29. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, donde el cuadro clínico es un trastorno femenino de la excitación.

55 30. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, donde el cuadro clínico se elige dentro del grupo formado por angina de pecho estable, inestable y variante, hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, hipertensión maligna, feocromocitoma, síndrome disneico agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal crónica y aguda, aterosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos, vasculopatía periférica, trastornos vasculares, trombocitemia, cuadros clínicos inflamatorios, infarto de miocardio, ictus, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, úlcera péptica, trastornos de la motilidad intestinal, angioplastia coronaria transluminal post-percutánea, angioplastia de carótida, estenosis de injerto en cirugía post-bypass, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, y síndrome de intestino irritable.

60 31. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 40 donde el tratamiento es un tratamiento oral.

65