

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 564**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61P 9/08** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

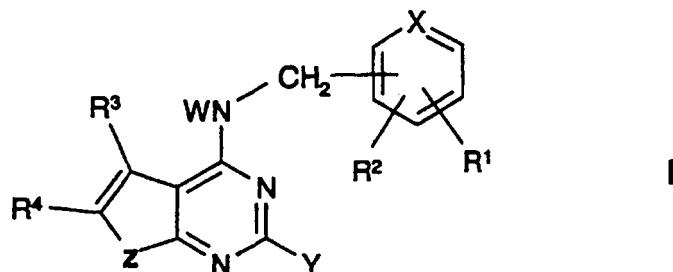
(86) Número de solicitud europea: **02800556 .9**(86) Fecha de presentación : **05.09.2002**(87) Número de publicación de la solicitud: **1432715**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**(54) Título: **Derivados de pirimidina.**(30) Prioridad: **04.10.2001 DE 101 48 883**(73) Titular/es: **Merck Patent GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.08.2008**(72) Inventor/es: **Eggenweiler, Hans-Michael;**  
**Baumgarth, Manfred;**  
**Schelling, Pierre;**  
**Beier, Norbert y**  
**Christadler, Maria**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2008**(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 pirimidina.

5 La invención se refiere a compuestos individuales, de conformidad con la reivindicación 1, abarcados por la fórmula I



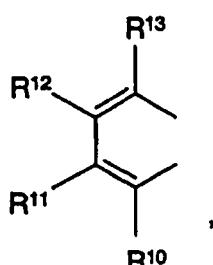
20 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OH, OA o Hal,

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, en conjunto, también, alquíleno con 3-5 átomos de carbono, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- o -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,

30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, también, alquíleno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono, o



40

W significa H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

X significa CH o N,

45 Y significa (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup> o R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>,

Z significa O, NH o NA',

50 A' significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, -CHAr o -CHAr-A'',

A'' significa alquilo con 1-6 átomos de carbono,

55 R<sup>5</sup> significa alquilo con 1-10 átomos de carbono, lineal o ramificado, pudiendo estar reemplazados uno o dos grupos CH<sub>2</sub>- por grupos -CH=CH-, por grupos -C=C-, por -O-, por CO, por -S-, por -SO-, por SO<sub>2</sub>, por -NH- o por -NA-,

R<sup>6</sup> significa cicloalquilo o cicloalquilalquíleno con 5-12 átomos de carbono,

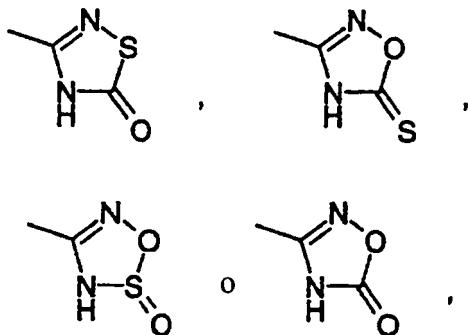
60 R<sup>7</sup> significa un heterociclo con 1-4 átomos de N, de O y/o de S, no substituido o substituido una, dos o tres veces por R<sup>20</sup>, por A, por Hal o por CF<sub>3</sub>, saturado o no saturado, con 5-7 miembros,

R<sup>9</sup> significa Ar o (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Ar,

65 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, Hal, OA, OH, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub> o R<sup>20</sup>,

ES 2 303 564 T3

$R^{20}$  significa -COOH, -COOA, -CONH<sub>2</sub>, -CONHA, -CONA<sub>2</sub>, -CN, tetrazol-5-ilo, -S(O)<sub>m</sub>A, -S(O)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub> o -S(O)<sub>m</sub>OH,



A significa alquilo o alquenilo con 1 hasta 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados 1-7 átomos de H por F,

<sup>20</sup> Ar significa un resto fenilo no substituido o substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por OA, por OH, por  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , por  $\text{SO}_2\text{NHA}$ , por  $\text{SO}_2\text{NA}_2$  o por CN.

Hal significa F, Cl, Br o I.

<sup>25</sup>  $k_1$  y  $a_1$  significan, respectivamente, de manera independiente entre sí 0, 1, 2, 3 o 4.

**m** = significa 1 o 2

30 Y

n significa 0, 1, 2 o 3.

así como a sus derivados, a sus solvatos y a sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

Los derivados de pirimidina son conocidos, por ejemplo, por las publicaciones EP 0920431, EP 0934321, WO 99/28325, WO 99/55708, WO 00/78767 y WO 01/21620.

La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudiesen ser empleados para la fabricación de medicamentos.

Se ha encontrado que los compuestos reivindicados de la fórmula I y sus sales y/o solvatos tienen propiedades farmacológicas muy buenas con una buena compatibilidad.

45 De manera especial, éstos presentan una inhibición específica de la GMPc-fosfodiesterasa (PDE V).

Los compuestos, de conformidad con la invención, presentan propiedades físico-químicas más favorables, en comparación con las de los compuestos del estado de la técnica. De este modo se solubilizan mejor y son resorbidos por ejemplo mejor en el caso de la administración oral.

Las quinazolinas con actividad inhibidora de la GMPc-fosfodiesterasa están descritas, por ejemplo, en las publicaciones J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) e *ibid.* 37, 2106 (1994).

55 La actividad biológica de los compuestos de la fórmula I puede determinarse según métodos como los que han sido descritos, por ejemplo, en la publicación WO 93/06104.

La afinidad de los compuestos, de conformidad con la invención, para la GMPc-fosfodiesterasa y para la AMPc-fosfodiesterasa se determina mediante la fijación de su valor  $IC_{50}$  (concentración del inhibidor, que se requiere para alcanzar una inhibición del 50% de la actividad enzimática).

Para la realización de las determinaciones pueden emplearse enzimas aislados según métodos conocidos (por ejemplo W.J. Thompson *et al.*, Biochem. 1971, 10, 311). Para la realización de los ensayos puede emplearse un método en "tandas" modificado de los autores W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228).

65 Los derivados de carbolina, descritos en la publicación US 6,043,252, son inhibidores de la PDE (PDE V) específica del GMPC y son adecuados para el tratamiento de una pluralidad de enfermedades.

# ES 2 303 564 T3

Los compuestos, de conformidad con la invención, son adecuados, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular, especialmente de la insuficiencia cardiaca y para el tratamiento y/o la terapia de trastornos de la potencia (disfunción eréctil).

- 5 Los compuestos, de conformidad con la invención, son adecuados, de igual modo, para el tratamiento de la angina, de la presión sanguínea alta, de la presión pulmonar alta, del fracaso cardíaco congestivo, del infarto de miocardio, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale, de la insuficiencia cardiaca derecha, de la aterosclerosis, las condiciones que disminuyen el paso a través de los vasos cardíacos, las enfermedades vasculares periféricas, la apoplejía, la bronquitis, el asma alérgico, el asma crónico, la rinitis alérgica, el glaucoma, el síndrome 10 de Bowel irritable, los tumores, la insuficiencia renal, la cirrosis hepática, para el tratamiento de trastornos sexuales femeninos, las inflamaciones, la osteoporosis, además para el tratamiento de hipertensión maligna, de feocromocitoma (tumor productor de catecolamina de la corteza de las suprarrenales), de las enfermedades vasculares(-obstructivas) periféricas, de las enfermedades vasculares, de la trombocitopenia, del *Ulcus pepticum* (apostema intestinal benigno), de los trastornos del movimiento intestinal, de la coronarioangioplastia transluminar percutánea, de la angioplastia de 15 la carótida, de la estenosis postoperatoria del bypass coronario, de las contracciones uterinas previas así como de la hiperplasia prostática benigna.

Se ha descrito el empleo de las pirazolopirimidinonas substituidas para el tratamiento de la impotencia, por ejemplo, en la publicación WO 94/28902.

- 20 Los compuestos son activos como inhibidores de las contracciones inducidas por la fenilefrina en preparaciones del *Corpus cavemosum* de liebres. Este efecto biológico puede comprobarse por ejemplo según los métodos que han sido descritos por los autores F. Holmquist *et al.* en J. Urol., 150, 1310-1315 (1993). La inhibición de la contracción indica la actividad de los compuestos, de conformidad con la invención, para la terapia y/o para el tratamiento de los 25 trastornos de la potencia.

Se han descrito en la publicación WO 00/15639 formulaciones farmacéuticas constituidas por otros inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDE V) junto con un segundo producto activo.

- 30 Se conocen otras combinaciones por la publicación WO 00/15228.

Se han descrito en las publicaciones WO 00/15639 y WO 00/15228 formulaciones farmacéuticas constituidas por otros inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDE V) junto con una prostaglandina o con un derivado de la prostaglandina.

- 35 Se ha descrito en la publicación WO 9921558 el empleo de (otros) inhibidores de la fosfodiesterasa IV o V en combinación con una prostaglandina o con un derivado de la prostaglandina para el tratamiento local de la disfunción eréctil.

- 40 Los autores R.T. Schermuly *et al.* describen en la publicación American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 160, 1500-6 (1999), la posibilidad terapéutica de emplear la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) en forma de aerosol con inhibidores sistémicos de la PDE, de manera preferente con inhibidores con selectividad dual de la PDE III/IV, en dosificación baja en el caso de alta presión pulmonar agua y crónica.

- 45 En la publicación Pneumologie (54, Suppl. 1, S42, 2000) se describe por los autores R. Schermuly *et al.* el efecto de la inhibición de la PDE V sobre la vasorelajación, inducida por medio de la prostaciclinina, en el caso de la hipertensión pulmonar experimental.

- 50 Se han descrito en la publicación WO 00/15639 formulaciones farmacéuticas constituidas por otros inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDE V) junto con antagonistas del calcio (= bloqueadores del canal de calcio).

Se han descrito combinaciones de inhibidores de la PDE V con antagonistas del receptor de la endotelina, por ejemplo, en la publicación WO 99/64004.

- 55 Se han descrito en la publicación WO 00/15228 formulaciones farmacéuticas constituidas por otros inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDE V) junto con un nitrato.

- La contraindicación conocida para la administración de nitratos con una toma simultánea de inhibidores de la PDE V en el caso de la indicación de la disfunción eréctil, ha sido descrita, por ejemplo, en la publicación WO 60 00/10542. Al mismo tiempo, se divulga en dicha publicación que los nitratos pueden ser administrados como agentes antianginosos, aún cuando se utilicen, de manera simultánea, los inhibidores de la fosfodiesterasa V para el tratamiento de la disfunción eréctil.

- De igual modo se describen en dicha publicación preparaciones farmacéuticas, que contienen tanto un nitrato así como, en también, un inhibidor de la fosfodiesterasa, para la aplicación en la terapia de la disfunción eréctil y/o en la terapia de las enfermedades cardíacas/circulatorias cuando se presente, de manera simultánea, la otra indicación correspondiente.

# ES 2 303 564 T3

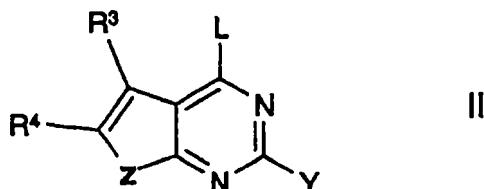
Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse como productos activos para medicamentos en la medicina humana y en la medicina veterinaria. De igual modo pueden emplearse como productos intermedios para la fabricación de otros productos activos para medicamentos.

5 Por lo tanto, el objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, así como de sus sales, caracterizado porque

- a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

10

15



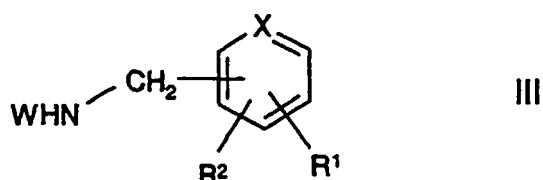
20 en la que

Y, Z, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y

L significa Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> o un grupo OH- reactivo, esterificado,

25 con un compuesto de la fórmula III

30



35 en la que

X, W, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

40 b) en un compuesto de la fórmula I, un resto X se transforma en otro resto X, hidrolizándose, por ejemplo, un grupo éster para dar un grupo COOH- o transformándose un grupo COOH- en una amida o en un grupo ciano

y/o porque se transforma un compuesto de la fórmula I en una de sus sales.

45 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos los productos de adición de las moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

50 55 Se entenderá por derivados farmacéuticamente empleables, por ejemplo, las sales de los compuestos de conformidad con la invención así como también los compuestos denominados profármacos.

Se entiende por el concepto de derivados profármacos, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o con grupos acilo, con azúcares o con oligopeptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos, de conformidad con la invención.

A éstos pertenecen también los derivados polímeros biodegradables de los compuestos de conformidad con la invención, como los que se han descrito, por ejemplo, en la publicación Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

60 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por mezclas de los compuestos, de conformidad con la invención, por ejemplo las mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, de 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1.000.

En este caso, se trata, de una manera especialmente preferente, de mezclas de compuestos estereoisómeros.

65

En lo que precede y a continuación, los restos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, W, X, Y, Z y L tienen los significados indicados en las fórmulas I, II y III, en tanto en cuanto no se indique expresamente otra cosa.

# ES 2 303 564 T3

A significa alquilo con 1-6 átomos de carbono.

En las fórmulas precedentemente indicadas, el alquilo está, de manera preferente, no ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y significa, de manera preferente, metilo, etilo o propilo, además, de manera preferente, 5 isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además también n-pentilo, neopentilo, isopentilo o hexilo.

De igual modo, A significa alquenilo con 2-6 átomos de carbono, por ejemplo vinilo o propenilo.

Por otra parte, A significa un resto alquilo halogenado, tal como, por ejemplo, trifluorometilo.

10 De manera preferente, A' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, -CHAr o -CHAr-A'', significando Ar, de manera preferente, fenilo.

15 De manera preferente, A'' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

De manera preferente, Hal significa F, Cl o Br, pero también I.

De manera preferente, X significa CH, además N.

20 Los restos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y se encuentran, de manera preferente, en la posición 3 o en la posición 4 del anillo de fenilo. Éstos significan, a título de ejemplo, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, OH, alquilo, F, Cl, Br o I o en conjunto etienoxi, metilendoxi o etilendoxi. De manera preferente, éstos significan, respectivamente, también, alcoxi, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi o propoxi.

25 De manera especial, R<sup>1</sup> significa 3-H, 3-Cl o 3-metoxi.

De manera especial, R<sup>2</sup> significa 4-H, 4-cloro o 4-metoxi.

30 De manera especial, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> significan, en conjunto, -OCH<sub>2</sub>O-.

El heterociclo en R<sup>7</sup> significa, de manera preferente, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 2-metil-1-imidazol-1-ilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de manera preferente, además, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo.

35 De manera preferente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o -CH=CH-CH=CH-.

40 R<sup>5</sup> significa un resto alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de carbono, significando el resto alquilo, de manera preferente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etylpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etylbutilo, 1-etyl-1-metilpropilo, 1-etyl-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineal o ramificado.

45 De igual modo, R<sup>5</sup> significa, por ejemplo, but-2-en-ilo o hex-3-en-ilo.

De manera muy especialmente preferente, es metilo, etilo, propilo o butilo, estando reemplazado, de manera preferente, un grupo CH<sub>2</sub>- por O.

50 R<sup>6</sup> significa cicloalquilalqueno con 5-12 átomos de carbono, de manera preferente, por ejemplo, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno, ciclohexiletileno, ciclohexilpropileno o ciclohexilbutileno.

55 De igual modo, R<sup>6</sup> significa cicloalquilo con, de manera preferente, 5-7 átomos de carbono. Cicloalquilo significa, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R<sup>7</sup> significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, son preferentes además 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, otros preferentes son el 1,3-benzodioxol-5-ilo, el 1,4-benzodioxan-6-ilo, el 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o el 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

## ES 2 303 564 T3

Así mismo, los restos heterocíclicos pueden estar, también, parcial o completamente hidrogenados.

- Del mismo modo, R<sup>7</sup> puede significar, también, por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, otros preferentes son el 2,3-metilendioxifenilo, el 3,4-metilendioxifenilo, el 2,3-etilendioxifenilo, el 3,4-etilendioxifenilo, el 3,4-(difluóremetilendioxi)fenilo, el 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, el 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también el 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además son preferentes el 2,3-dihidrobenzofuranilo o el 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

- 15 De manera muy especialmente preferente, R<sup>7</sup> significa piperidilo, pirrolidinilo o piperazinilo.

De manera muy especialmente preferente, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> significa H.

- 20 Ar significa, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no substituido, de manera preferente, también, por ejemplo fenilo, naftilo o bifenilo substituido una, dos o tres veces por A, por flúor, por cloro, por bromo, por yodo, por hidroxí, por metoxi, por etoxi, por propoxi, por butoxi, por pentiloxi, por hexiloxi, por nitro, por ciano, por formilo, por acetilo, por propionilo, por trifluóremetilo, por amino, por metilamino, por etilamino, por dimetilamino, por dietilamino, por benziloxi, por sulfonamido, por metilsulfonamido, por etilsulfonamido, por propilsulfonamido, por butilsulfonamido, por 25 dimetsulfonamido, por fenilsulfonamido, por carboxi, por metoxicarbonilo, por etoxicarbonilo, por aminocarbonilo. De manera muy especialmente preferente, Ar significa fenilo.

Se cumple para el conjunto de la fórmula I, que todos los restos, que aparezcan varias veces, pueden ser iguales o diferentes, es decir que son independientes entre sí.

- 30 Los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida para su obtención se preparan según métodos usuales, en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, concretamente, bajo aquellas condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse 35 también variantes en sí conocidas, que no han sido citadas con mayor detalle.

En los compuestos de las fórmulas II o III, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los significados indicados.

- 40 Cuando L signifique un grupo OH esterificado reactivo, éste será, de manera preferente, alquilsulfoniloxi con 1 hasta 6 átomos de carbono (de manera preferente metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 hasta 10 átomos de carbono (de manera preferente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi, además incluso 2-naftalinsulfoniloxi).

De manera preferente, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III.

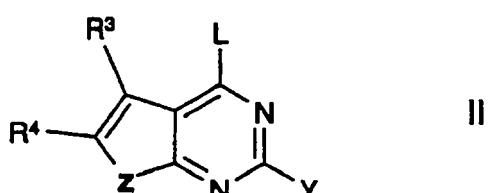
- 45 Los productos de partida pueden formarse, en caso deseado, también *in situ*, de tal manera que no se aíslan de la mezcla de la reacción sino que se hacen reaccionar inmediatamente a continuación para dar los compuestos de la fórmula I.

- 50 Por otro lado es posible llevar a cabo la reacción de manera escalonada.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son conocidos por regla general. Cuando éstos no sean conocidos, podrán prepararse según métodos en sí conocidos.

- 55 Los compuestos de la fórmula II se preparan, por regla general, a partir de los derivados del 2-amino-indol- o del 2-aminofuran-, correspondientes.

La obtención de los compuestos de la fórmula II

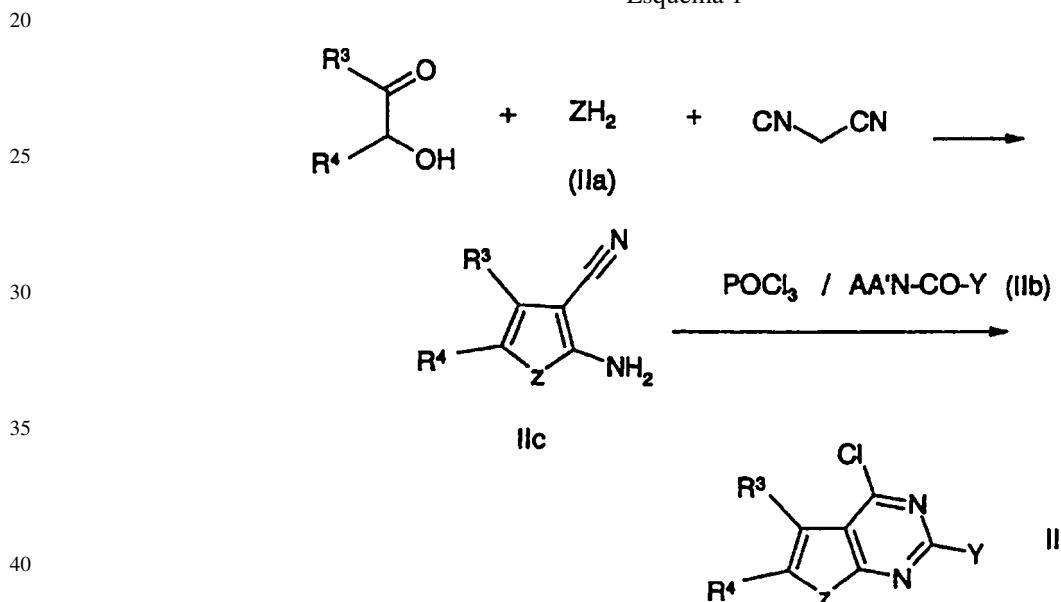


ES 2 303 564 T3

en la que

- Z significa NH o NHA',  
 5 L significa Cl,  
 Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>,  
 10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, también, alquíleno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono,  
 y n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1,  
 15 se lleva a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la del esquema 1 siguiente

Esquema 1



En todas las fórmulas del esquema 1

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, también, alquíleno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono.

En los compuestos de la fórmula IIa, Z significa NH o NA', teniendo A' el significado correspondiente de la reivindicación 1.

En los compuestos de la fórmula IIb

A, A' significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,  
 y

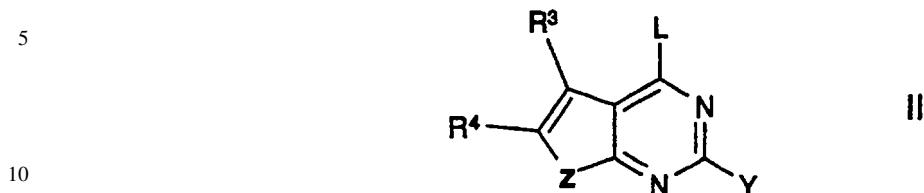
Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>,

y teniendo n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

En los compuestos de la fórmula IIc, Z significa NH o NA', teniendo A' el significado correspondiente de la reivindicación 1.

ES 2 303 564 T3

La obtención de los compuestos de la fórmula II

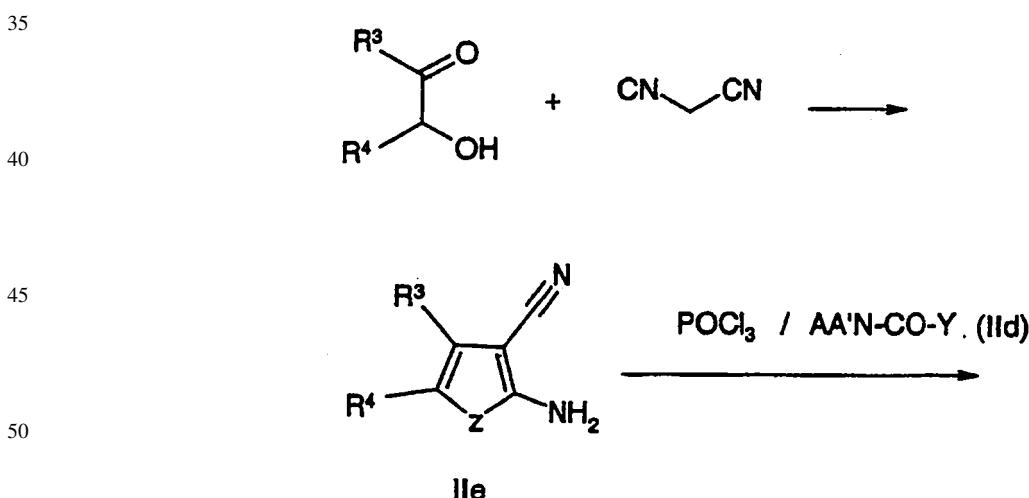


en la que

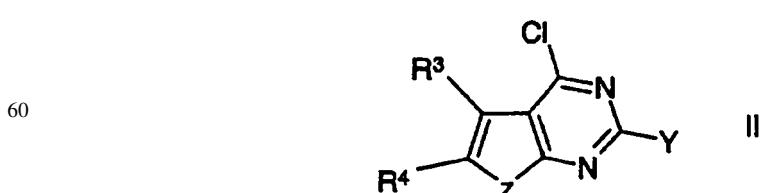
- 15 Z significa O,  
L significa Cl,
- 20 Y significa  $R^5$ ,  $R^6$  o  $R^9$  no substituido o monosustituido por  $(CH_2)_nR^{20}$ ,
- $R^3$ ,  $R^4$  significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,
- 25  $R^3$  y  $R^4$  significan, en conjunto, también, alquieno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono,
- y n,  $R^{20}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^9$  tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1,
- se lleva a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la del esquema 2 siguiente

30

Esquema 2



55



# ES 2 303 564 T3

En todas las fórmulas del esquema 2

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, también, alquileno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono.

En los compuestos de la fórmula II d

10 A, A' significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,  
y

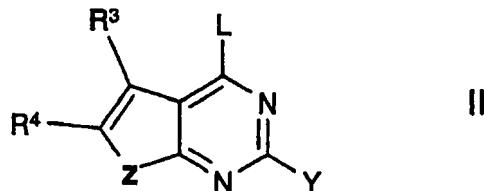
Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>,

15 y teniendo n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

En los compuestos de la fórmula II e, Z significa O (oxígeno).

20 La obtención de los compuestos de la fórmula II

25



30

en la que

35 Z significa O,

L significa Cl,

Y significa (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>,

40 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, también, alquileno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono,

45 q, R<sup>7</sup> tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1,

y conteniendo R<sup>7</sup>, al menos, un átomo de N,

se lleva a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la del esquema 3 siguiente

50

55

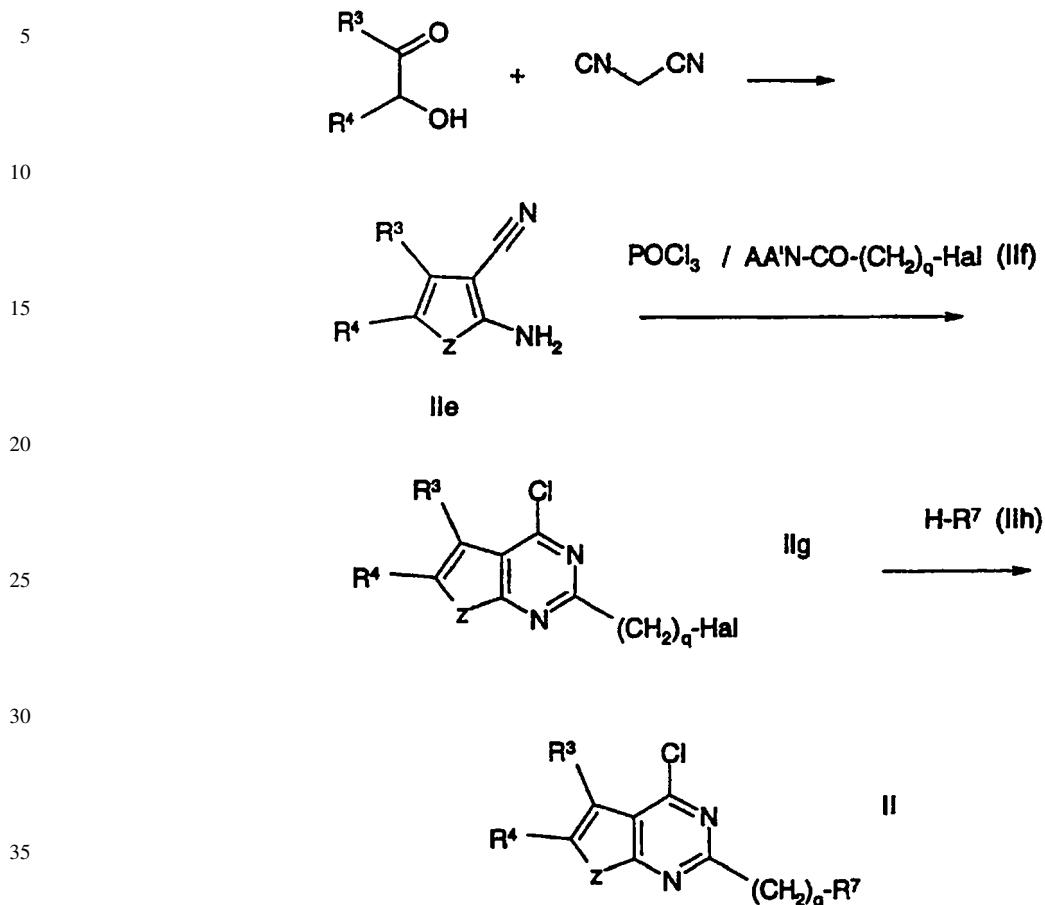
(Esquema pasa a página siguiente)

60

65

ES 2 303 564 T3

Esquema 3



40 En todas las fórmulas del esquema 3

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A o Hal,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto, también, alquíleno o alquilideno con 3-5 átomos de carbono.

45

En los compuestos de la fórmula IIf

A, A' significan, respectivamente, de manera independiente entre sí, H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,  
y

Hal significa Cl o Br.

55 En los compuestos de la fórmula IIg

Z significa O,

q significa 0, 1, 2, 3 o 4,

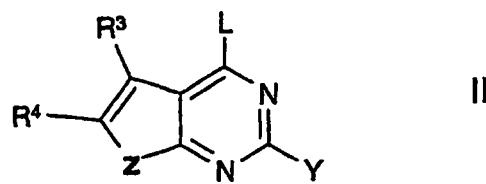
60

Hal significa Br o Cl,

En los compuestos de la fórmula IIh, R<sup>7</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1, conteniendo el heterociclo, al menos, un nitrógeno substituible.

ES 2 303 564 T3

La obtención de los compuestos de la fórmula II



10 en la que

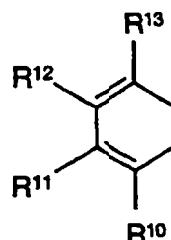
Z significa NH,

15 L significa Cl,

Y significa  $R^5$ ,  $R^6$  o  $R^9$  no substituido o monosustituido por  $(CH_2)_nR^{20}$ ,

$R^3$  y  $R^4$  significan, en conjunto,

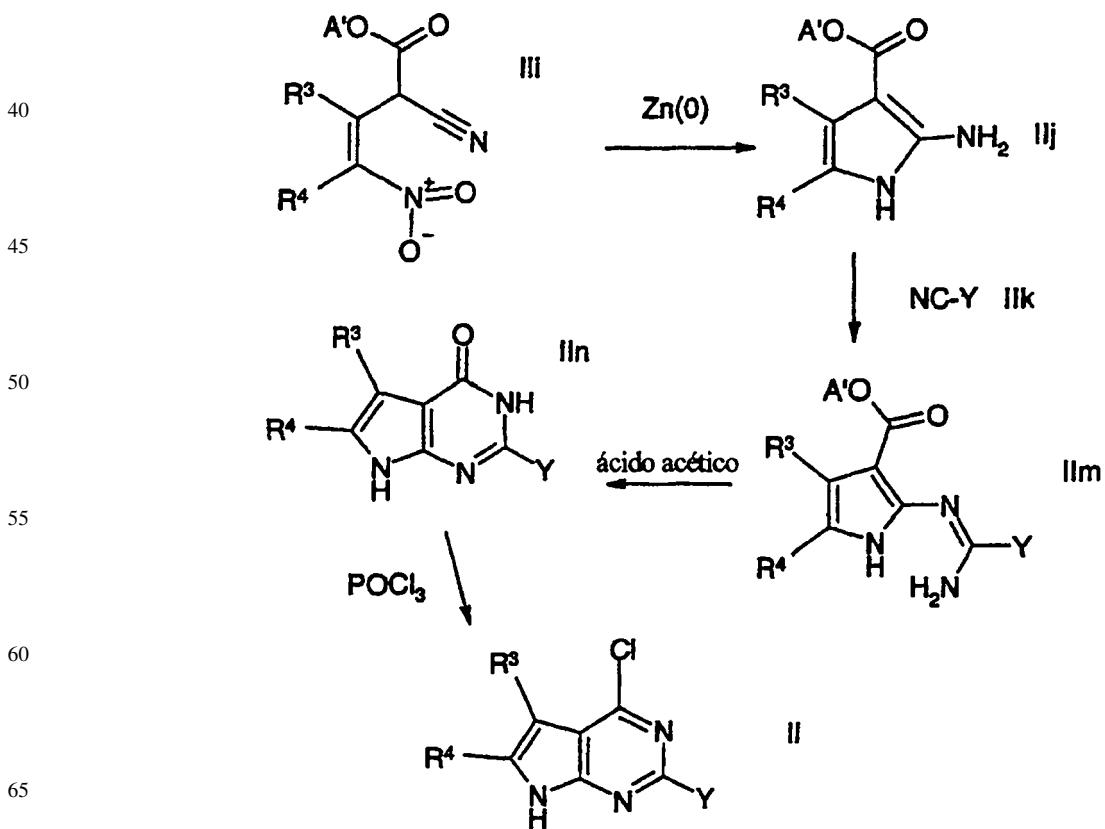
20



30 n,  $R^{20}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^9$  tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1,

se lleva a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la del esquema 4 siguiente

35 Esquema 4



ES 2 303 564 T3

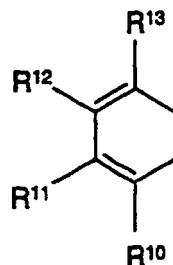
En todas las fórmulas del esquema 4

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto,

5

10

15



,

teniendo R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

La obtención de los compuestos de la fórmula IIIi se lleva a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la de los autores I.T. Fordes, C.N. Johnson, M. Thompson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2, 275-282 (1992).

20

En los compuestos de la fórmula IIIi, A' significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

En los compuestos de la fórmula IIj, A' significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

25

En los compuestos de la fórmula IIk, Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>, teniendo n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

30

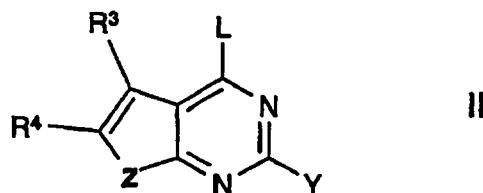
En los compuestos de la fórmula IIIm, A' significa alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono e Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>, teniendo n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

En los compuestos de la fórmula IIIn, Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>, teniendo n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

35

La obtención de los compuestos de la fórmula II

40



45

en la que

Z significa NA',

50

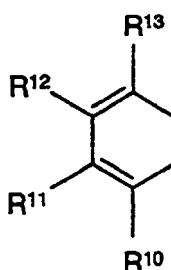
L significa Cl,

Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>,

55

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto,

60



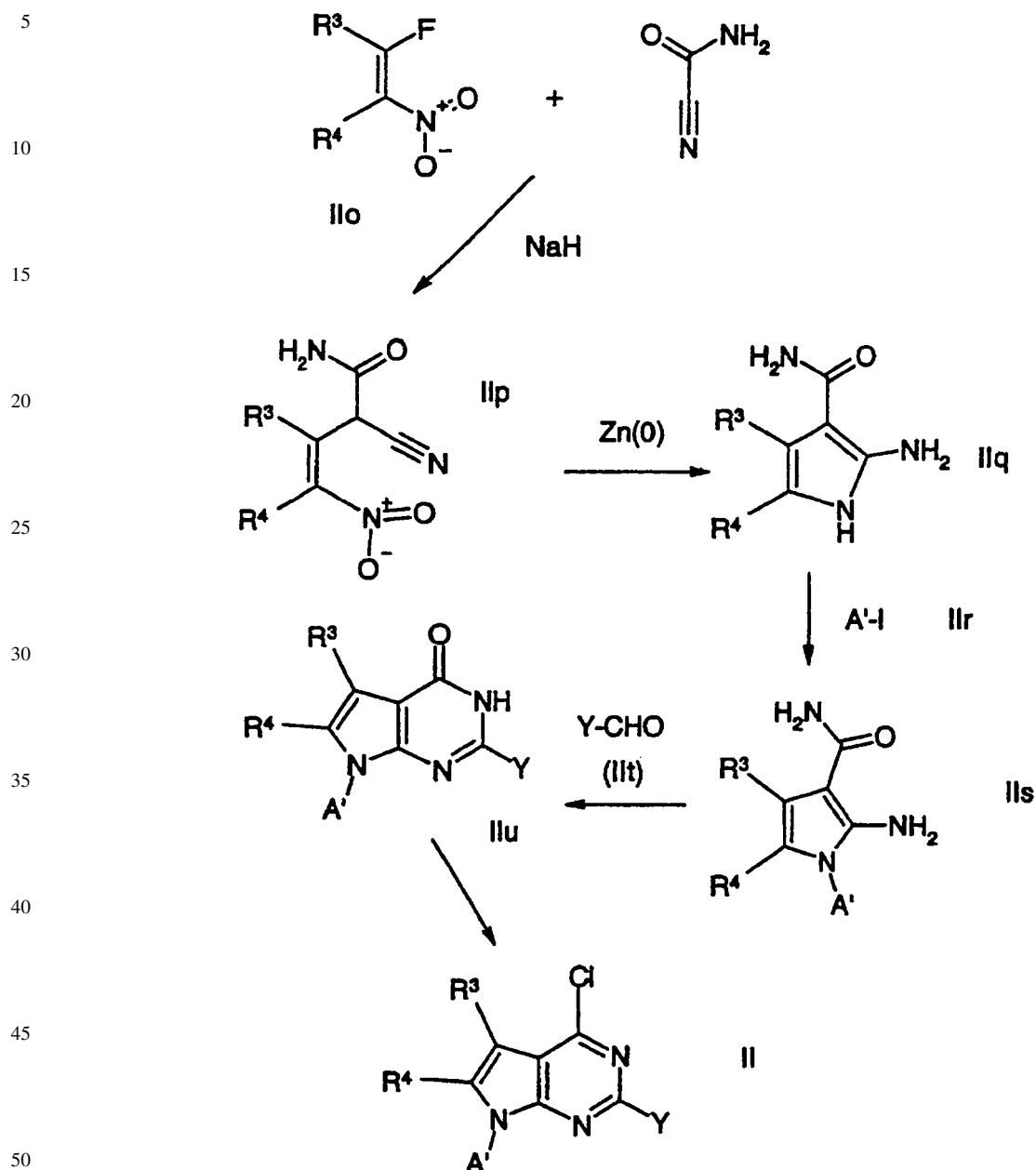
65

A', n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> tienen los significados correspondientes de la reivindicación 1,

ES 2 303 564 T3

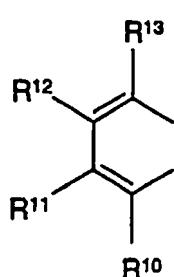
se lleva a cabo, por ejemplo, de manera análoga a la del esquema 5 siguiente

Esquema 5



En todas las fórmulas del esquema 5

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan, en conjunto,



teniendo R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

## ES 2 303 564 T3

En los compuestos de las fórmulas II<sub>s</sub> y II<sub>u</sub>, A' tiene el significado correspondiente de la reivindicación 1.

En el compuesto II<sub>t</sub>, Y significa R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>9</sup> no substituido o monosustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>20</sup>, teniendo n, R<sup>20</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> los significados correspondientes de la reivindicación 1.

5 En particular, la reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se lleva a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente inerte, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -20 y aproximadamente 150°C, de manera preferente comprendidas entre 20 y 100°C.

10 Puede ser conveniente la adición de un agente aceptor de ácido, de manera ejemplificativa puede ser conveniente la adición de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, de manera preferente del potasio, del sodio o del calcio, o la adición de una base orgánica tal como la trietilamina, la dimetilamina, la piridina o la quinolina o de un exceso del componente amónico.

15 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); cetonas tales como la acetona o la butanona; amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida, la N-metilpirrolidona o la dimetilformamida (DMF); nitrilos tal como el acetonitrilo; sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenceno; ésteres tal como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

20 25 Del mismo modo es posible, en un compuesto de la fórmula I, transformar un resto X en otro resto X, por ejemplo hidrolizándose un éster o un grupo ciano para dar un grupo COOH-.

30 Los grupos éster pueden saponificarse, por ejemplo, con NaOH o con KOH en agua, en agua-THF o en agua-dioxano, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C.

Los ácidos carboxílicos pueden transformarse, por ejemplo, con cloruro de tionilo, en los correspondientes cloruros de los ácidos carboxílicos y éstos pueden transformarse en las amidas de los ácidos carboxílicos. A partir de éstos se obtienen los carbonitrilos mediante disociación de agua, de manera conocida.

35 40 Un ácido de la fórmula I puede convertirse con una base en la correspondiente sal de adición de ácido, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de ácido y de base en un disolvente inerte como etanol y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración, de manera especial, bases que proporcionen sales fisiológicamente aceptables.

45 De este modo, el ácido de la fórmula I puede transformarse con una base (por ejemplo hidróxido o carbonato de sodio o de potasio) en la sal metálica, de manera especial en la sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo correspondiente, o en la sal de amonio correspondiente.

50 55 De igual modo, para esta reacción entran en consideración, de manera especial, bases que proporcionen sales fisiológicamente aceptables, tal como, por ejemplo, la etanolamina.

Por otro lado, una base de la fórmula I puede convertirse con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte como etanol y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración, de manera especial, ácidos que proporcionen sales fisiológicamente aceptables. De este modo, pueden emplearse ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos halogenados, tal como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tal como el ácido ortofosfórico, ácidos sulfamínicos, además ácidos orgánicos, en especial ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido piválico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido mágico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metanosulfónico o el ácido etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftalin-monosulfónico y el ácido naftalin-disulfónico, el ácido laurilsulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo los picratos, pueden emplearse para el aislamiento y/o para la purificación de los compuestos de la fórmula I.

60 65 Los compuestos, de conformidad con la invención, de la fórmula I, según la reivindicación 1, pueden ser quirales debido a su estructura molecular y, de manera correspondiente, pueden presentarse en diversas formas enantioméricas. Éstos pueden presentarse, por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser deseable emplear los enantiomeros. En estos casos pue-

# ES 2 303 564 T3

de separarse el producto final o pueden separarse ya los productos intermedios en los compuestos enantiómeros, según métodos químicos o físicos conocidos por el técnico en la materia o pueden emplearse ya como tales en la síntesis.

5 En el caso de las aminas racémicas se formarán los diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de aminoácidos adecuadamente N-protectados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-benzoilsulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. Es ventajosa también  
10 una separación de los enantiómeros por cromatografía con ayuda de agentes de separación ópticamente activos (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de la celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas, a este respecto, las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes tales como, por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción de 82:15:3.

15 El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento (preparación farmacéutica), especialmente por vía no-química. En este caso pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar sólido, líquido y/o semiliquido y, en caso dado, en combinación  
20 con uno o con varios productos activos más.

25 El objeto de la invención está constituido, además, por medicamentos, que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y/o sus derivados, solvatos y estereoisoímeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

Estas preparaciones pueden emplearse, a título de medicamentos, en la medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración substancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los alcoholos benéficos, los alquilenglicos, los polietilenglicos, el triacetato de glicerina, la  
30 gelatina, los hidratos de carbono, tales como la lactosa o los almidones, el estearato de magnesio, el talco, la vaselina. Para la aplicación oral sirven, de forma especial, las tabletas, las píldoras, las grageas, las cápsulas, los polvos, los granulados, los jarabes, los zumos o las gotas, para la aplicación rectal sirven los supositorios, para la aplicación parenteral sirven las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, las emulsiones o los implantes, para la aplicación tópica sirven los ungüentos, las cremas o los polvos o también como pulverizador nasal. Los nuevos compuestos pueden emplearse también liofilizados, y los liofilizados obtenidos  
35 pueden aplicarse, por ejemplo, para la obtención de preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o pueden contener productos auxiliares, tales como agentes lubricantes, agentes para la conservación, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influenciar sobre la presión osmótica, substancias  
40 tampón, colorantes, agentes para mejorar el sabor y/o varios productos activos adicionales, por ejemplo una o varias vitaminas.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables pueden emplearse para la lucha contra las enfermedades, en las cuales un aumento del nivel del GMPc (guanosina-monofosfato cíclico) conduzca a la inhibición  
45 de la inflamación o a evitar la inflamación y a la relajación muscular. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden encontrar un empleo especial para el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular y para el tratamiento y/o la terapia de los trastornos de potencia en los seres humanos.

El objeto de la invención es el empleo de los compuestos de la fórmula según la reivindicación 1 así como de sus sales y/o de sus solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento  
50 de la angina, de la presión sanguínea alta, de la presión pulmonar alta, del fracaso cardíaco congestivo, del infarto de miocardio, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale, de la insuficiencia cardiaca derecha, de la aterosclerosis, las condiciones que disminuyen el paso a través de los vasos cardíacos, las enfermedades vasculares periféricas, la apoplejía, la bronquitis, el asma alérgico, el asma crónico, la rinitis alérgica, el glaucoma, el síndrome de Bowel irritable, los tumores, la insuficiencia renal, la cirrosis hepática, para el tratamiento de trastornos sexuales femeninos, las inflamaciones, la osteoporosis, para el tratamiento de hipertonia maligna, de feocromocitoma, de las enfermedades vasculares(-obstructivas) periféricas, de las enfermedades vasculares, de la trombocitopenia, del *Ulcus pepticum*, de los trastornos del movimiento intestinal, de la coronarioangioplastia transluminar percutánea, de la angioplastia de la carótida, de la estenosis postoperatoria del bypass coronario, de las contracciones uterinas previas y de la hiperplasia prostática benigna.

60 En este caso, las substancias se administrarán, por regla general, de manera preferente en dosis comprendidas entre aproximadamente 1 y 500 mg, de manera especial comprendidas entre 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra comprendida, de manera preferente, entre aproximadamente 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente depende, sin embargo, de los factores más diversos, por ejemplo de la actividad del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado general de salud, del sexo, de la ingesta, del momento y de la vía de administración, de la velocidad de liberación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad correspondiente a la cual va dirigida la terapia. Es preferente la aplicación oral.

# ES 2 303 564 T3

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otro producto activo para medicamentos.

5 El objeto de la invención está constituido, también, por un estuche (kit), constituido por envases separados de

- a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y
- 10 b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, frascos, bolsas o ampollas individuales. El juego puede contener, por ejemplo, ampollas individuales en las cuales se encuentre, respectivamente, una 15 cantidad activa de un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y/o de sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disuelta o en forma liofilizada.

De igual modo, el objeto de la invención consiste en el empleo de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1 y/o de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular, para el tratamiento y/o para la terapia de trastornos de la potencia, para el tratamiento de la angina, de la presión sanguínea alta, de la presión pulmonar alta, del fracaso cardíaco congestivo, del infarto de miocardio, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale, de la insuficiencia 20 cardiaca derecha, de la aterosclerosis, las condiciones que disminuyen el paso a través de los vasos cardíacos, las enfermedades vasculares periféricas, la apoplejía, la bronquitis, el asma alérgico, el asma crónico, la rinitis alérgica, el glaucoma, el síndrome de Bowel irritable, los tumores, la insuficiencia renal, la cirrosis hepática, para el tratamiento de trastornos sexuales femeninos, las inflamaciones, la osteoporosis, además para el tratamiento de hipertonia 25 maligna, de feocromocitoma (tumor productor de catecolamina de la corteza de las suprarrenales), de las enfermedades vasculares(-obstructivas) periféricas, de las enfermedades vasculares, de la trombocitopenia, del Ulcus pepticum (apostema intestinal benigno), de los trastornos del movimiento intestinal, de la coronarioangioplastia transluminar percutánea, de la angioplastia de la carótida, de la estenosis postoperatoria del bypass coronario, de las contracciones 30 uterinas previas así como de la hiperplasia prostática benigna, en combinación con, al menos, otro producto activo para medicamentos.

35 Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, según la reivindicación 1, pueden emplearse junto con otros productos activos, tal como, por ejemplo, con vasodilatadores, con inhibidores  $\alpha$ -adrenérgicos, tales como, por ejemplo, la fentolamina, la prazocina o la yohimbina, con  $\alpha,\beta$ -inhibidores mixtos, tales como por ejemplo el Carvediol, la prostaglandina E1 y la prostaciclina, inhibidores de ECA (enzima convertidor de angiotensina - ACE 40 Angiotensin Converting Enzyme -), inhibidores de la EPN (endopeptidasa neutra), productos activos dopamínérgicos con actividad central, tal como, por ejemplo, la apomorfina, los péptidos intestinales vasoactivos, los bloqueadores del canal de calcio y compuestos tales como las tiazidas.

45 Así pues, el objeto de la invención está constituido por formulaciones farmacéuticas que contienen una prostaglandina o un derivado de la prostaglandina y, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1.

De manera preferente, las prostaglandinas o los derivados de la prostaglandina elegirán entre el grupo constituido por PGE<sub>0</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGB<sub>1</sub>, PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , PGA<sub>2</sub>, PGB<sub>2</sub>, 19-hidroxi-PGA<sub>1</sub>, 19-hidroxi-PGB<sub>1</sub>, 19-hidroxi-PGA<sub>2</sub>, 19-hidroxi-PGB<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub>, PGF<sub>3 $\alpha$</sub> , Alprostadil (PGE<sub>1</sub>), Dinoprost (PGF<sub>2</sub>), dinoprostona (PGE<sub>2</sub>), Epoprostenol sodio (PGI<sub>2</sub>; prostaciclina sodio), Gemeprost, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, sulprostona, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.

Son especialmente preferentes las prostaglandinas o los derivados de la prostaglandina elegidos entre el grupo constituido por Alprostadil (PGE<sub>1</sub>), Dinoprost (PGF<sub>2</sub>), dinoprostona (PGE<sub>2</sub>), Epoprostenol sodio (PGI<sub>2</sub>; prostaciclina sodio), Gemeprost, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, sulprostona, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.

Es especialmente preferente la PGE<sub>1</sub> o la prostaciclina, siendo especialmente preferente la prostaciclina.

60 De igual modo, constituyen el objeto de la invención las formulaciones farmacéuticas que contengan un antagonista del calcio y, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1.

Son preferentes los antagonistas del calcio elegidos entre el grupo formado por los antagonistas del calcio selectivos y no selectivos.

65 De manera preferente los antagonistas del calcio selectivos se eligen entre el grupo formado por los derivados de dihidropiridina, los derivados de fenilalquilamina, los derivados de benzotiazepina y otros antagonistas del calcio selectivos.

# ES 2 303 564 T3

Los derivados de dihidropiridina se eligen, de manera preferente, entre el grupo formado por la amlodipina, la felodipina, la isradipina, la nicardipina, la nifedipina, la nimodipina, la nisoldipina, la nitrendipina, la lacidipina, la nilvadipina, la manidipina, la bamidipina, la lercanidipina.

5 Los derivados de fenilalquilamina se eligen, de manera preferente, entre el grupo formado por el verapamil, el gallopamil.

Los derivados de benzotiazepina significan, de manera preferente, el diltiazem.

10 Los otros antagonistas del calcio selectivos significan, de manera preferente, el mibepradil.

Los antagonistas del calcio no selectivos se eligen, de manera preferente, entre el grupo formado por la fendilina, el bepridil, la lidoflazina, la perhexilina.

15 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por formulaciones farmacéuticas que contengan un antitrombótico y, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1.

Bajo el concepto de antitrombóticos quedan abarcados también los denominados anticoagulantes y los inhibidores 20 de la agregación de las plaquetas sanguíneas (inhibidores de la agregación de los trombocitos). Los antitrombóticos preferentes son los antagonistas de la vitamina K, los compuestos de la heparina, los inhibidores de la agregación de los trombocitos, los enzimas, los inhibidores del factor Xa, los inhibidores del factor VIIa y otros agentes antitrombóticos.

Los antagonistas de la vitamina K preferentes se eligen entre el grupo formado por el dicoumarol, la fenindiona, la warfarina, el fenprocoumon, el acenocoumarol, el biscumacetato de etilo, la clorindiona, la difenadiona, el tiocloramol.

25 Los compuestos de heparina preferentes se eligen entre el grupo formado por la heparina, la antitrombina III, la dalteparina, la enoxaparina, la nadroparina, la parnaparina, la reviparina, el danaparoide, la tinzaparina, el sulodéxido.

30 Los inhibidores de la agregación de los trombocitos preferentes se eligen entre el grupo constituido por los ditzaoles, los cloricromenos, la picotamidas, el clopidogrel, la ticlopidina, el ácido acetilsalicílico, los dipiridamoles, el carbasalato de calcio, el epoprostenol, el indobufeno, el iloprost, el abciximab, el tirofiban, la aloxiprina, el intrifiban.

Los enzimas preferentes se eligen entre el grupo formado por las estreptocinasas, las alteplasas, las anistreplasas, las urocinasas, la fibrinolisina, las brinasas, las reteplasas, las saruplasas.

35 Los antitrombóticos preferentes son, de igual modo, los antagonistas del receptor de la glicoproteína de las plaquetas sanguíneas (IIb/IIIa), que inhiben la agregación de las plaquetas sanguíneas. Los compuestos preferentes están descritos, por ejemplo, en la publicación EP 0 623 615 B1 en la página 2 o en la publicación EP 0 741 133 A2 página 2, línea 2 hasta página 4 línea 56.

40 Los inhibidores del factor Xa y del factor VIIa son, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I que han sido descritos en las publicaciones WO 9916751, WO 9931092, WO 9957096, WO 0012479, WO 0020416, WO 0040583, WO 0051989.

45 Otros inhibidores del factor Xa preferentes son, por ejemplo, los compuestos que han sido descritos en los documentos siguientes:

a) en la publicación WO 97/30971, página 4, línea 5 hasta página 13, línea 19;

50 b) en la publicación EP 0 921 116 A1, página 2, línea 1 hasta línea 51;

c) en la publicación EP 0 540 051 B1, página 2, línea 41 hasta página 3, línea 14;

d) en la publicación EP 0 798 295 A1, página 69, línea 10 hasta página 71, línea 53.

55 Otros compuestos preferentes se eligen del grupo formado por la defibrotida, la desirudina o la lepirudina.

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por aquellas formulaciones farmacéuticas que contengan un antagonista del receptor de la endotelina y, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1.

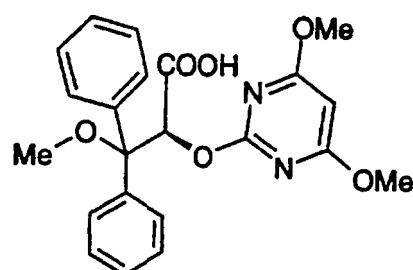
60 Los antagonistas del receptor de la endotelina preferentes son el bosentano, el tezosentano y el sitaxentano (TBC-11251; J.Med.Chem., 40, No.11, 1690-97, 1997). Los antagonistas del receptor de la endotelina preferentes son, por lo tanto, además

65 a) BMS-193884 (EP 558258),

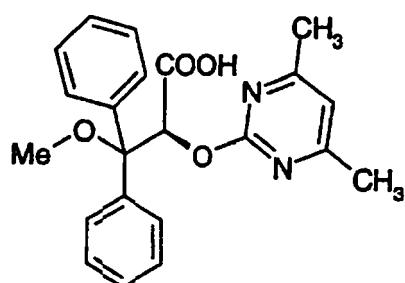
b) BMS-207940 (Pharmaprojects (13.06.97)),

ES 2 303 564 T3

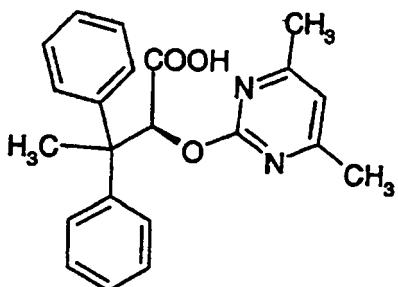
- c) BQ-123 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),  
d) SB-209670 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),  
e) SB-217242 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),  
f) SB-209598 (Trends en Pharmacol. Sci., 17, 177-81, 1996),  
g) TAK-044 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),  
h) Bosentano (Trends en Pharmacol. Sci., 18, 408-12, 1997),  
i) PD-156707 (J.Med.Chem., 40, No.7, 1063-74, 1997),  
j) L-749329 (Bioorg.Med.Chem.Lett., 7, No.3, 275-280, 1997),  
k) L-754142 (Exp.Opin.Invest.Drugs, 1997, 6, No.5, 475-487),  
l) ABT-627 (J.Med.Chem., 40, No.20, 3217-27, 1997),  
m) A-127772 (J.Med.Chem., 39, No.5, 1039-1048, 1996),  
n) A-206377 (213th American Chemical Society National Meeting, San Francisco, California, USA, 13 - 17 abril 1997, Poster, MEDI 193),  
o) A-182086 (J.Med.Chem., 40, No.20, 3217-27, 1997),  
p) EMD-93246 (211th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, USA, 1996, Poster, ME-DI 143),  
q) EMD-122801 (Bioorg.Med.Chem.Lett., 8, No.1, 17-22, 1998),  
r) ZD-1611 (Trends in Pharmacol. Sci., 18, 408-12, 1997),  
s) AC-610612 (R&D Focus Drug News (18.05.98)),  
t) T-0201 (70th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Chiba, Japan, 22-15 March 1997, Lecture, O-133),  
u) J-104132 (R&D Focus Drug News (15.12.97)),  
v)



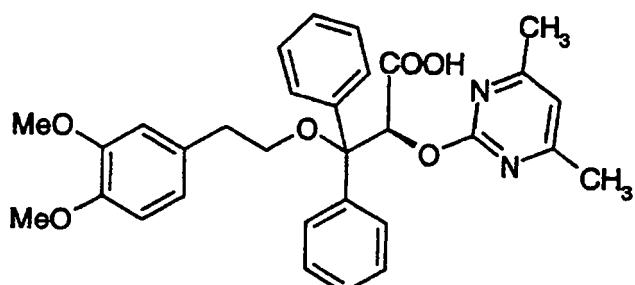
55 w)



x)



y)



30 Los antagonistas del receptor de la endotelina especialmente preferentes son, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I que han sido descritos en las publicaciones EP 0733626, EP 0733626, EP 0755934, EP 0757039, EP 0796250, WO 9719077, WO 9730982, WO 9730996, DE 19609597, DE 19612101, WO 9827091, WO 9827077, WO 9841515, WO 9841521, WO 9842702, WO 9842709 o WO 9905132.

35 El objeto de la invención está constituido, además, por las formulaciones farmacéuticas que contengan un vasodilatador, tal como por ejemplo un nitrato y, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1.

40 El objeto de la invención está constituido, de manera preferente, por aquellas formulaciones farmacéuticas que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1 y un vasodilatador, tal como por ejemplo (a) un nitrato orgánico, por ejemplo la nitroglicerina, el mononitrito de isosorbido, el dinitrato de isosorbido, el tetranitrito de pentaeritritilo, el trinitrato de pentaeritritilo, el dinitrato de pentaeritritilo, el mononitrito de pentaeritritilo, el nitrato de propatilo, el trolnitrito, el microandilo, el hexanitrito de manitol, el hexanitrito de inositol, el éster de etilo de la N-[3-nitratopivaloil]-L-cisteína, (b) un nitrito orgánico, por ejemplo el nitrito de isoamilo, (c) un tionitrito, (d) un tionitrito, (e) un S-nitrosotiol, tal como por ejemplo la S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicilamina, (f) las nitrosoproteínas, (g) los furoxanos substituidos, tales como por ejemplo el 1,2,5-oxadiazol-2-óxido o el furazan-N-óxido, (h) las sidnoniminas substituidas, tales como, por ejemplo, la molsidomina o el mesocarb, (i) compuestos complejos de nitrosilo, tales como, por ejemplo, los compuestos de nitrosilo de hierro, de manera preferente el nitroprusido de sodio o (j) el óxido de nitrógeno NO, que es inhalado.

50 Los vasodilatadores preferentes son los nitratos elegidos entre el grupo formado por el tetranitrito de pentaeritritilo, el trinitrato de pentaeritritilo, el dinitrato de pentaeritritilo, el mononitrito de pentaeritritilo, el mononitrito de isosorbido, el dinitrato de isosorbido, el trinitrato de glicerol.

55 Los nitratos especialmente preferentes se eligen entre el grupo formado por el tetranitrito de pentaeritritilo, el mononitrito de isosorbido, el dinitrato de isosorbido, el trinitrato de glicerol, siendo muy especialmente preferente el tetranitrito de pentaeritritilo.

60 El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de una formulación farmacéutica que contenga, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1 y, al menos, un antitrombótico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la presión pulmonar alta, del fracaso cardiaco congestivo (CHF), de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale y/o de la insuficiencia cardiaca derecha.

65 Los inhibidores  $\alpha$ -adrenérgicos inhiben la vasoconstricción en el Corpus Cavernosum. Puesto que los inhibidores de la PDE V aumentan la vasodilatación del mismo tejido de la musculatura lisa, pueden emplearse para el tratamiento de los trastornos de la potencia (disfunción eréctil) preferentemente, también, aquellas formulaciones que contengan, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y, al menos, un inhibidor  $\alpha$ -adrenérgico tal como, por ejemplo, la fentolamina o la prazocina o, al menos, un producto activo dopaminérgico con actividad central, tal como, por ejemplo, la apomorfina.

## ES 2 303 564 T3

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por el empleo de una formulación farmacéutica que contenga, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y, al menos, un inhibidor  $\alpha$ -adrenérgico tal como, por ejemplo, la fentolamina o la prazocina o, al menos, un producto activo dopaminérgico con actividad central, tal como, por ejemplo, la apomorfina, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los trastornos de la potencia.

El objeto de la invención consiste, de igual modo, en el empleo de una formulación farmacéutica, que contenga, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y, al menos, un antagonista del calcio para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la presión pulmonar alta, del fracaso cardiaco congestivo (CHF), de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale y/o de la insuficiencia cardiaca derecha.

De igual modo, el objeto de la invención consiste en el empleo de una formulación farmacéutica, que contenga, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y, al menos, un nitrato, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la presión pulmonar alta, del fracaso cardiaco congestivo (CHF), de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale y/o de la insuficiencia cardiaca derecha.

De igual modo, el objeto de la invención consiste en el empleo de una formulación farmacéutica, que contenga, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y, al menos, un antagonista del receptor de la endotelina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la presión pulmonar alta, del fracaso cardiaco congestivo (CHF), de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale y/o de la insuficiencia cardiaca derecha.

De igual modo, el objeto de la invención consiste en el empleo de una formulación farmacéutica, que contenga, al menos, un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 1, y, al menos, una prostaglandina o un derivado de la prostaglandina para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la presión pulmonar alta, del fracaso cardiaco congestivo (CHF), de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale y/o de la insuficiencia cardiaca derecha.

En lo que antecede y a continuación todas las temperaturas se han indicado en °C. En los ejemplos siguientes la expresión "elaboración usual" significa: se añade, en caso necesario, agua, se ajusta, en caso necesario, a valores del pH comprendidos entre 2 y 10, según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por choque electrónico) M<sup>+</sup>

FAB (bombardeo atómico rápido) (M+H)<sup>+</sup>

40

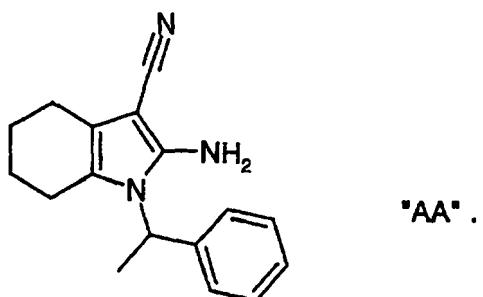
### Ejemplo 1

Obtención del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-(1-fenil-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico

1.1 Se hierven bajo reflujo una solución de 56,6 g de la 2-hidroxiciclohexanona, 60,6 g de fenetilamina y una cantidad catalítica del ácido p-toluenosulfónico, en 400 ml de ciclohexanona durante 10 horas en el separador de agua. La solución se enfriá a 50°C, a continuación se añaden 10 ml de piperidina y 30 ml de dinitrilo del ácido malónico, disueltos en ciclohexanona caliente y se hierve a reflujo durante una hora más.

Tras la separación del disolvente y la elaboración usual se obtienen 45 g del 2-amino-1-(1-fenil-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carbonitrilo ("AA"), F. 129°,

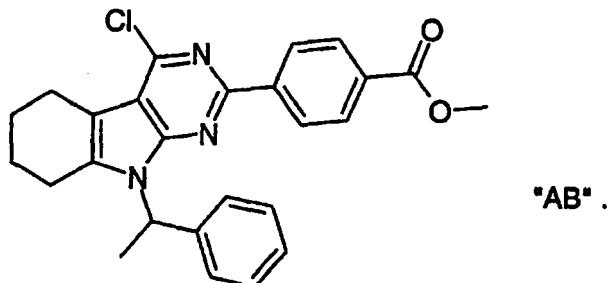
55



# ES 2 303 564 T3

1.2 Se combinan 1,8 g del éster de metilo del ácido 4-N,N-dimetilaminocarbonil-benzoico, bajo refrigeración por medio de hielo, con 1 ml de  $\text{POCl}_3$  y se continúa agitando durante aproximadamente 30 minutos. Se añaden 2 g de "AA" y la mezcla se agita durante 3 horas a 80°. A continuación se elabora de manera usual y se obtienen 1,6 g del éster de metilo del ácido 4-[4-cloro-9-(1-feniletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico ("AB"),

5



10

15

20 1.3 Se combina una solución de 1,6 g de "AB" en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona, con 3-cloro-4-metoxi-bencilamina y se agita durante 4 horas a 100°. Se elabora de manera usual y se obtienen 1,4 g del éster de metilo del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilmámino)-9-(1-fenil-etyl)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico ("AC").

25 1.4 Se disponen 0,5 g de "AC" en 20 ml de etilenglicolmonoetileter, se combinan con 20 ml de NaOH y se calientan durante 3 horas en el baño de vapor. El éter se separa, el residuo se diluye con agua y se lava con acetato de etilo. Se elimina el acetato de etilo. Se acidifica con ácido acético y el cristalizado precipitado se separa. El residuo se disuelve con metanol y se combina con KOH metánolico. El metanol se separa en vacío. El residuo se combina con agua y el cristalizado precipitado se separa mediante filtración por succión. Se obtienen 0,11 g del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilmámino)-9-(1-fenil-etyl)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico, sal de potasio, F. 179°.

30

Afinidad con respecto a la PDE V:  $\text{IC}_{50}$  [mol/l] 3,0E-07

## Ejemplo 2

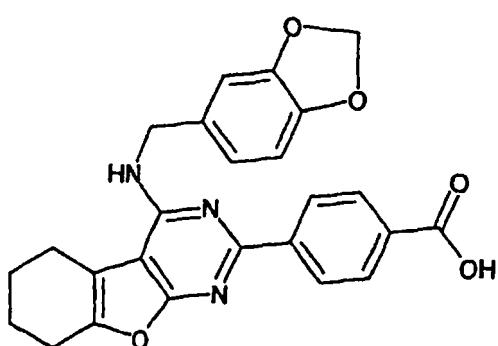
35

*Obtención del ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilmámino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico*

40

45

50



55

2.1 Se añaden, gota a gota, 4,8 ml de trietilamina a una solución de 11,0 g de la 2-hidroxiciclohexanona y de 9,6 g del dinitrilo del ácido malónico, en 25 ml de metanol y la mezcla se agita durante otras 4 horas a temperatura ambiente. El cristalizado precipitado se separa y se lava con metanol.

60

Se obtienen 12,8 g del 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonitrilo ("BA"), F. 179°.

65

2.2 Se disponen 30 ml de una solución de dimetilamina al 40% en 200 ml de THF. Se disuelven 20 g del éster de metilo del ácido 4-clorocarbonil-benzoico y se añaden gota a gota en 300 ml de THF y la mezcla se continúa agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina y se elabora de manera usual. Se obtienen 19,2 g del éster de metilo del ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonil)-benzoico ("BB"), F. 107°.

2.3 Se combinan 5,0 g de "BB", bajo refrigeración por medio de hielo, con 3,3 ml de  $\text{POCl}_3$  y se agitan durante 30 minutos aproximadamente. A continuación se añaden 5,9 g de "BA" y la mezcla es agita durante 3 horas a 80°.

## ES 2 303 564 T3

Tras la elaboración usual se obtienen 5,2 g del éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-benzoico (“BC”), amorfo.

2.4 Se combina una solución de 2,5 g de “BC” en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona, con 2,4 g de la 3,4-metilendioxibencilamina y se agitan durante 4 horas a 100°. Se elabora de manera usual y se obtienen 2,2 g del éster de metilo del ácido 4-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-benzoico (“BD”).

2.5 Se dispone 1,0 g de “BD” en 10 ml de etilenglicolmonoetíter, se combina con 10 ml de NaOH y se calienta durante 3 horas en el baño de vapor. Se separa el éter, el residuo se diluye con agua y se lava con acetato de etilo. El acetato de etilo se elimina. Se acidifica con ácido acético y el cristalizado precipitado se separa. El residuo se disuelve en isopropanol y se combina con etanolamina. La sal se extrae con éter y se obtienen 0,5 g del ácido 4-[4-(3,4-metilendoxibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-benzoico, sal de etanolamina, F. 205°.

15 De manera análoga se obtiene, mediante reacción de

el éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-benzoico

con

20 la 3-cloro-4-metoxi-bencilamina,

la bencilamina,

25 la 3,4-dimetoxi-bencilamina,

la 3,4-dicloro-bencilamina,

la C-piridin-3-il-metilamina

30 y subsiguiente hidrólisis del éster

el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-benzoico el ácido, sal de etanolamina, F. 205°;

35 el ácido 4-(4-bencilamino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-benzoico, sal de etanolamina;

el ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-benzoico, sal de etanolamina;

40 el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-benzoico, sal de etanolamina;

45 el ácido 4-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il}-benzoico, sal de etanolamina, F. > 250°.

### Ejemplo 3

50 *Obtención del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-benzoico*

3.1. Se combinan 5,5 g del éster de metilo del ácido 4-(N,N-dimetilcarbamoyl)-butírico, bajo refrigeración por medio de hielo, con 3,3 ml de POCl<sub>3</sub> y se continua agitando durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añaden 5,9 g de “BA” y la mezcla se agita durante 3 horas a 80°.

Tras elaboración usual se obtienen 5,2 g del éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)-butírico (“CA”), amorfo.

60 3.2 Se combina una solución de 2,0 g de “CA” en 20 ml de 1-metil-2-pirrolidona, con 2,3 g de la 3-cloro-4-metoxi-bencilamina y se agitan durante 3 horas a 80°. Se elabora de manera usual y se obtienen 2,2 g del éster de metilo del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-butírico (“CB”).

65 3.3 Se disponen 0,8 g de “CB” en 10 ml de metanol, se combinan con 10 ml de NaOH 2N y se agita durante otras 2 horas a 50°. Se separa el alcohol, el residuo se diluye con agua y se lava con acetato de etilo. El acetato de etilo se elimina. Se acidifica con HCl y se elabora de manera usual. El residuo se disuelve en etanol y se combina con ciclohexilamina. El cristalizado precipitado se lava con éter y se obtienen 0,25 g del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-butírico, sal de ciclohexilamina, F. 205°.

## Ejemplo 4

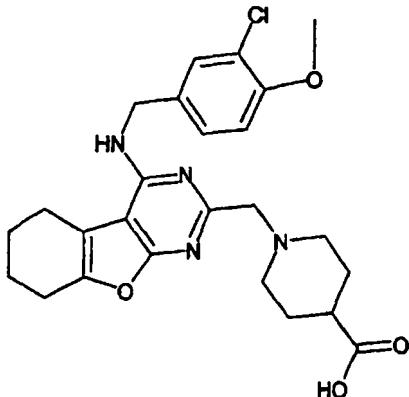
Obtención del ácido 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico

5

10

15

20



4.1 Se añaden, gota a gota, bajo agitación y refrigeración, 6,7 ml de  $\text{POCl}_3$  a 6,2 ml de la 2-clorodimetilacetamida y se agita durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 10,0 g de "BA" y se continúa agitando durante 30 minutos a 80°. Tras elaboración usual se obtienen 8,3 g de la 4-cloro-2-chlorometil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin ("DA") como aceite.

4.2 Se añaden 10 ml del éster de etilo del ácido piperidin-4-carboxílico a una solución de 8,3 g de "DA" en 100 ml de THF y se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente.

Se añade agua y se extrae con metil-terc.-butiléter (MTB). El extracto de MTB ("X") se extrae con HCl diluido.

El extracto de HCl se alcaliniza con NaOH diluido, se extrae con MTB y se elabora de manera usual. Se obtienen 2,9 g del éster del ácido 1-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico ("DB").

El extracto "X" contiene el producto acompañante constituido por el éster de etilo del ácido 1-(2-clorometil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-carboxílico.

4.3 Se combina una solución de 2,9 g de "DB" en 50 ml de 1-metil-2-pirrolidona, con 3,0 g de la 3-cloro-4-metoxi-bencilamina y se agitan durante 1 hora sobre el baño de vapor. Se elabora de manera usual y se obtienen 2,9 g del éster de etilo del ácido 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico ("DC"), F. 152°.

4.4 Se disponen 2,8 g de "DC" en 30 ml de etilenglicolmonoetiléter, se combinan con 3 ml de NaOH (aproximadamente al 30%) y se agita 1 hora más a 60°. El éter se separa y se acidifica con ácido acético hasta pH 4. El cristalizado precipitado se lava con agua helada y se obtienen 1,5 g del ácido 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico, F. 233-235°.

45

## Ejemplo 5

Obtención de la 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-4-metilsulfonil-piperazina

5.1 Se añaden, gota a gota, 2,85 g del éster de etilo del ácido piperazin-N-carboxílico a una solución de 4,7 g de "DA" y de 1,8 g de trietilamina substancia tampón f en 50 g de diclorometano y se agita durante otras 16 horas. Se elabora de manera usual y se obtienen 3,0 g de la 1-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-4-etoxicarbonil-piperazina ("EA") como aceite.

5.2 Se combina una solución de 3,4 g de "EA" en 80 ml de 1,4-dioxano con 3,49 g de la 3-cloro-4-metoxi-bencilamina y se agita durante otras 16 horas a 115°. Los cristales precipitados y el disolvente se separan. El residuo se combina con 10 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se agita durante 1,5 horas a 115°. Se elabora de manera usual y se obtienen 3,25 g de la 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-4-etoxicarbonil-piperazina ("EB").

# ES 2 303 564 T3

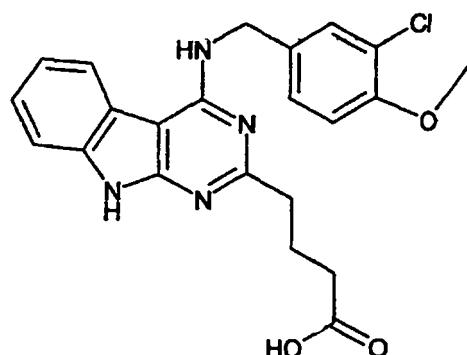
5.3 Se añaden 3,5 ml de NaOH al 32% a una solución de 3,25 g de “EB” en 20 ml de etilenglicolmonoetíter y se agitan durante otras 5 horas a 110°. Tras elaboración usual se obtienen 1,99 g de la 1-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-piperazina (“EC”) como aceite.

5 5.4 Se añaden, gota a gota, 520 mg de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 2,0 g de “EC” y de 360 mg de piridina, en 50 ml de diclorometano, y se agita durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Tras elaboración usual se obtiene 1,0 g de la 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]-furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-4-metilsulfonil-piperazina, dihidrocloruro.

10 Ejemplo 6

*Obtención del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-butírico*

15



20

25

30

6.1 Se hace pasar amoníaco durante 30 minutos a través de 350 ml de THF frío. A continuación se añaden, gota a gota, 30 g del éster de metilo del ácido 4-clorocarbonil-butírico, prosiguiéndose, al mismo tiempo, el paso del amoníaco. Los cristales precipitados se separan y el residuo se hierve varias veces con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se eliminan por destilación y el residuo se recristaliza en acetato de etilo.

35

Se obtienen 23,4 g del éster de metilo del ácido 4-aminocarbonil-butírico (“FA”), F. 80°.

40

6.2 Se añaden, gota a gota, 15 ml de cloruro de oxalilo en una solución de 15 ml de DMF en 300 ml de acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre -2 y 0° y se agita durante otros 30 minutos. Se añaden, gota a gota, 23,25 g de “FA” a 0° como máximo y tras 15 minutos de agitación, 29 ml de piridina. Se añade éter y se elabora de manera usual.

Se obtienen 20 g del éster de metilo del ácido 4-cian-butírico (“FB”) como aceite.

45

6.3 Se añade, gota a gota, a 0-5° con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 180 ml de cianoacetato de metilo en 300 ml de DMF, a una solución de 88 g de suspensión de NaH, en 2 litros de DMF,. Se continúa agitando durante 30 minutos sin refrigeración. A continuación se añade, gota a gota, una solución de 106 ml de ofluorotribenceno en 100 ml de DMF y se continúa agitando durante 14 horas a temperatura ambiente. Se acidifica con HCl al 10%, se elabora de manera usual y se obtienen 165 g del éster de metilo del ácido cian-(2-nitrofenil)-acético (“FC”), F. 58-60°.

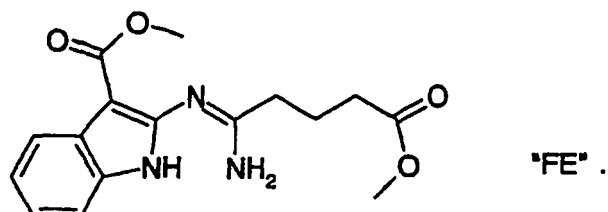
50

6.4 Se calienta a 80° una solución de 74 g de “FC” en 180 ml de ácido acético y 550 ml de tolueno. Se añaden, en porciones, bajo agitación y manteniéndose la temperatura (80 - 85°) 130 g de polvo de cinc y se continúa agitando durante 14 horas a temperatura ambiente. Tras elaboración usual se obtienen 30 g del 2-amino-3-metoxicarbonil-indol (“FD”), F. 136°.

55

6.5 Se hace pasar HCl bajo agitación, a 30° como máximo, durante 2 horas a través de una solución de 4,0 g de “FD” y de 2,8 g de “FB” en 60 ml de 1,4-dioxano. La solución se deja reposar durante 48 horas. Tras elaboración usual se obtienen 1,4 g del éster de metilo del ácido 2-[(4-metoxicarbonil-butirimidoil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico (“FE”), F. 95°,

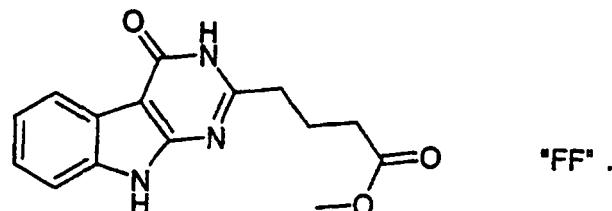
60



# ES 2 303 564 T3

6.6 Se añaden 1,4 g de "FE" en 50 ml de ácido acético, se agita durante 1 hora en el baño de vapor, se elabora de manera usual y se obtiene 1,0 g del éster de metilo del ácido 4-(4-oxo-4,9-dihidro-3H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-butírico ("FF"), F. 258°,

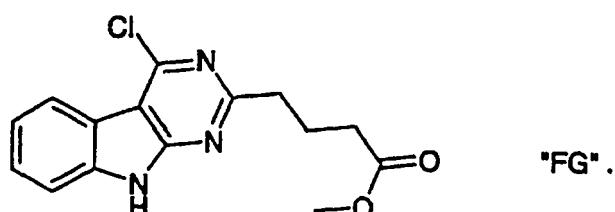
5



10

15 6.7 Se hierve 1,0 g de "FF" con 40 ml de  $\text{POCl}_3$  durante 3 horas bajo reflujo. Tras eliminación del  $\text{POCl}_3$  se trata el residuo 2x con diclorometano. Se obtiene 1,0 g del éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-butírico ("FG"), F. 258°,

20



25

30 6.8 Se calienta a 180° una solución de 1,0 g de "FG" y 1,0 g de la 3-cloro-4-metoxibencilamina en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Tras eliminación del disolvente se recristaliza en n-butanol. Se obtienen 0,45 g del éster de metilo del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico ("FH").

35

35 6.9 Se calienta durante 1 hora en el baño de vapor una solución de 0,35 g de "FH" y de 10 ml de NaOH 2N, en 20 ml de metanol. Se elimina el metanol, se añade agua, se acidifica con HCl y se separa. Se obtienen 300 mg del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico, F. 258°. El ácido se disuelve en metanol y

se combina con 2 gotas de etanolamina. Se añade dietileter y se aísla el cristalizado precipitado. Se obtienen 280 mg del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico, sal de etanolamina, F. 143°.

40

De manera análoga se obtiene, a partir del éster de metilo del ácido 4-cianobenzoico en lugar de "FB", el compuesto siguiente

45

el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico, sal sódica, F. > 250°.

45 De manera análoga, se obtienen los compuestos siguientes

50

el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico,

55

el ácido 4-(4-bencilamino-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-butírico,

60

el ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico,

65

el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico,

el ácido 4-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il}-butírico,

el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-valeriánico,

el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-valeriánico,

el ácido 4-(4-bencilamino-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-butírico,

el ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-valeriánico,

el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-valeriánico,

el ácido 4-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il}-valeriánico,

## ES 2 303 564 T3

el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-ciclohexano-carboxílico,  
el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-ciclohexano-carboxílico,  
5 el ácido 4-(4-bencilamino-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-butírico,  
el ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-ciclohexano-carboxílico,  
el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-ciclohexano-carboxílico,  
10 el ácido 4-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il}-ciclohexano-carboxílico,  
el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
15 el ácido 4-(4-bencilamino-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-benzoico,  
el ácido 4-[4-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
20 el ácido 4-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il}-benzoico.

25 Ejemplo 7

*Obtención del ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9-etil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico*

30 7.1 Se disponen 448 g de NaH en 9 litros de DMF, a continuación se añaden en porciones, en el transcurso de 1 hora, bajo fuerte refrigeración por medio de hielo y bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 2 y 8°, 967 g de cianoacetamida. Se agita durante otros 30 minutos y se añaden 600 ml del 1-fluor-2-nitrobenceno y se continúa agitando durante 2 horas. Se vierte en 50 litros de agua helada, se acidifica con 3 litros de HCl concentrado y se elabora de manera usual. Se obtienen 956 g de la 2-cian-2-(2-nitrofenil)-acetamida (“GA”), F. 172-174°.

35 7.2 De manera análoga a la del ejemplo 6.4 se obtienen 352 g del 2-amino-3-aminocarbonil-indol (“GB”) a partir de 956 g de “GA”.

40 7.3 Se suspenden 13 g de NaH en 500 ml de DMF. A continuación se añade, gota a gota, una solución de 52,6 g de “GB” en 200 ml de DMF, bajo agitación a 0°. A continuación se añaden, gota a gota, 26 ml de yodoetano en 100 ml de DMF, a 0° y se continúa agitando durante 1 hora. Se trabaja de manera usual y se obtienen 67,9 g del 2-amino-3-aminocarbonil-1-etil-indol (“GC”).

45 7.4 Se agita durante 7 horas, a 160°, una solución de 10,0 g de “GC”, de 8,0 g del éster de metilo del ácido 4-formil-benzoico y de 9,4 g de disulfito de sodio, en 100 ml N,N-dimetilacetamida. Tras elaboración usual se obtienen 4,8 g del éster de metilo del ácido 4-(9-etil-4-oxo-4,9-dihidro-3H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-benzoico (“GD”).

50 7.5 Se añaden, gota a gota, 5 ml de DMF a una solución de 4,8 g de “GD” en 100 ml de cloruro de tionilo. Se deja reposar la carga durante 60 horas. Tras elaboración usual se obtienen 3,9 g del éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-9-etil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-benzoico (“GE”).

55 7.6 Se agita durante 2 horas, a una temperatura del baño de 110°, una solución de 2,4 g de “GE” y de 2 ml de piperonilamina, en 5 ml de la 1-metil-2-pirrolidona. Tras elaboración usual se obtienen 2,7 g del éster de metilo del ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9-etil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico (“GF”).

7.7 Mediante el tratamiento de 2,6 g de “GF” con 5 ml de NaOH (aproximadamente al 32%), en 10 ml de etilenglicolmonoetiléter, se obtienen 2,4 g del ácido 4-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)-9-etil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico, sal de sodio, F. > 250°.

60 Ejemplo 8

*Obtención del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-metil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico*

65 8.1 Se agita durante 3 horas a 140°, una solución de 38 g de “GB”, de 36,1 g del éster de metilo del ácido 4-formil-benzoico y de 41,8 g de disulfito de sodio, en 200 ml de N,N-dimetilacetamida. El producto se separa por cristalización y tras lavado se obtienen 30 g del éster de metilo del ácido 4-(4-oxo-4,9-dihidro-3H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-benzoico (“HA”), F. > 250°.

## ES 2 303 564 T3

8.2 Se añaden, gota a gota, 30 ml de DMF a una solución de 10 g de “HA”, en 100 ml de cloruro de tionilo. Se deja reposar la carga durante 16 horas. Tras elaboración usual se obtienen 8,5 g del éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-benzoico (“HB”).

5       8.3 Se añaden 400 mg de NaOH (suspensión) a una solución de 3,2 g de “HB” en 50 ml de DMF, se agita durante 1 hora, a continuación se añaden 2 ml de yodometano y se continúa agitando durante 1 hora más. Tras elaboración usual se obtienen 3,0 g del éster de metilo del ácido 4-(4-cloro-9-metil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il)-benzoico (“HC”).

10      8.4 De manera análoga a la del ejemplo 7.6 se obtiene 1,0 g del éster de metilo del ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-metil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico (“HD”), F. 205-206°, a partir de 1,5 g de “HC” mediante reacción con la 3-cloro-4-metoxibencilamina.

15      8.5 Mediante la hidrólisis del éster, similar a la del ejemplo 7.7, se obtiene el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-metil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico, sal de sodio, F. > 250°, a partir de “HD”.

15      De manera análoga se obtiene, mediante reacción de “HC” con la 3,4-metilendoxi-bencilamina y subsiguiente hidrólisis del éster,

20      el ácido 4-[4-(3,4-metilendoxi-bencilamino)-9-met-il-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-benzoico, sal sódica, F. > 250°.

25      De manera análoga se obtiene, mediante reacción de “GB” con el éster de metilo del ácido 5-formilpentanoico, cloración, metilación, reacción con 3-cloro-4-metoxi-bencilamina e hidrólisis del éster,

25      el ácido 5-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-met-il-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-pentanoico, sal potásica.

30      De manera análoga se obtiene, mediante reacción de “HB” con bromuro de bencilo, reacción con 3-cloro-4-metoxibencilamina y subsiguiente hidrólisis del éster,

30      el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-benz-il-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-benzoico, sal sódica, F. > 250°.

35      De manera análoga se obtiene, mediante reacción de “HB” con 2-yodopropano, reacción con 3-cloro-4-metoxi-bencilamina y subsiguiente hidrólisis del éster,

35      el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-isoprop-il-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-benzoico, sal sódica, F. > 250°.

40

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas.

### Ejemplo A

45      *Viales para inyección*  
Se ajusta una solución de 100 g de un producto activo de la fórmula I y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles, y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de producto activo.

### Ejemplo B

55      *Supositorios*  
Se funde una mezcla de 20 g de un producto activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se cuela en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de producto activo.

60

### Ejemplo C

#### *Solución*

65      Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo de la fórmula I, de 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

# ES 2 303 564 T3

## Ejemplo D

### *Ungüentos*

- 5 Se mezcla 500 mg de un producto activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

## Ejemplo E

### 10 *Tabletas*

Se prensa una mezcla de 1 kg de producto activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

15

## Ejemplo F

### *Grageas*

20

Se prensan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, que a continuación se revisten, de modo habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

### 25 Ejemplo G

### *Cápsulas*

- 30 Se cargan 2 kg de inhibidor del producto activo de la fórmula I, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

## Ejemplo H

### 35 *Ampollas*

Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de producto activo de la fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

40

## Ejemplo I

### *Spray para inhalación*

45

Se disuelven 14 g de producto activo de la fórmula I en 10 litros de solución isotónica de NaCl, y se envasa la solución en recipientes pulverizadores usuales en el comercio, con mecanismo de bomba. La solución puede pulverizarse en la boca o en la nariz. Una embolada de pulverizado (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Compuestos elegidos del grupo formado por

5 el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-(1-fenil-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico,  
10 el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-(4-bencilamino-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-il)-benzoico,  
15 el ácido 4-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-[4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]-furo[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]furo[2,3-d]pirimidin-2-il]-butírico,  
20 el ácido 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico,  
la 1-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-furo[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil]-4-metilsulfonilpiperazina,  
25  
el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-butírico,  
el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
30 el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9-etil-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-benzoico,  
el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-metil-9H-1,3,9-triazaflúoren-2-il]-benzoico,  
35 el ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-9-metil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-pentanoico,  
el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-bencil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
40 el ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-9-isopropil-9H-1,3,9-triaza-flúoren-2-il]-benzoico,  
así como sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables.

45 2. Medicamento, que contiene, al menos, un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

50 3. Empleo de los compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la angina, de la presión sanguínea alta, de la presión pulmonar alta, del fracaso cardiaco congestivo, del infarto de miocardio, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), del Cor pulmonale, de la insuficiencia cardiaca derecha, de la aterosclerosis, las condiciones que disminuyen el paso a través de los vasos cardiacos, las enfermedades vasculares periféricas, la apoplejía, la bronquitis, el asma alérgico, el asma crónico, la rinitis alérgica, el glaucoma, el síndrome de Bowel irritable, los tumores, la insuficiencia renal, la cirrosis hepática, para el tratamiento de trastornos sexuales femeninos, las inflamaciones, la osteoporosis, para el tratamiento de hipertonia maligna, de feocromocitoma, de las enfermedades vasculares(-obstructivas) periféricas, de las enfermedades vasculares, de la trombocitopenia, del Ulcus pepticum, de los trastornos del movimiento intestinal, de la coronarioangioplastia transluminar percutánea, de la angioplastia de la carótida, de la estenosis postoperatoria del bypass coronario, de las contracciones uterinas previas y de la hiperplasia prostática benigna.

60 4. Empleo de los compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular y para el tratamiento y/o para la terapia de los trastornos de la potencia.