



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 679**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02725875 .5**

86 Fecha de presentación : **02.05.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1397361**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2004**

54 Título: **Derivados de carbolina como inhibidores de PDEV.**

30 Prioridad: **21.06.2001 US 299894 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

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

72 Inventor/es: **Orme, Mark, W.;**
Sawyer, Jason, Scott;
Daugan, Alain, Claude-Marie;
Bombrun, Agnes;
Gellibert, Francoise;
Schultze, Lisa, M.;
Brown, Raymond, F. y
Gosmini, Romain, Luc, Marie

74 Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de carbolina como inhibidores de PDEV.

La presente invención se refiere a una serie de compuestos, a métodos para la preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y a su utilización como agentes terapéuticos. En particular, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de guanosina cíclica 3',5'-monofosfato específico fosfodiesterasa (PDE específico de cGMP), en particular PDE5, y resultan útiles en toda una serie de áreas terapéuticas, en las que se considera beneficiosa dicha inhibición, incluso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y disfunción eréctil.

La presente invención se centra en numerosos compuestos de β -carbolina que son inhibidores potentes y selectivos de PDE5. Además, los compuestos específicamente descritos aquí pueden contener sustituyentes opcionales adicionales.

Por ejemplo, además de sustituyentes de alquilo descritos aquí, el grupo "alquilo" puede estar constituido por grupos de hidrocarburos de ramificados y de cadena recta que contienen el número indicado de átomos de carbono, por lo general metilo, etilo, y grupos de propilo y butilo ramificados y de cadena recta. El grupo de hidrocarburos puede contener hasta 16 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye el "alquilo puenteado", es decir un grupo hidrocarburo bicíclico o policíclico C_6 - C_{16} , por ejemplo norbornilo, adamantilo, biclico[2.2.2]octilo, biclico[2.2.1]heptilo, biclico[3.2.1]octilo o decahidronaftilo y "cicloalquilo" es decir un grupo hidrocarburo C_3 - C_8 , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclopentilo.

Asimismo, un grupo "arilo" como el descrito puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo, por uno o más, y en particular de uno a tres, halo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo. Como ejemplos de grupos arilo adicionales se pueden citar el naftilo, tetrahidronaftilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo y similares.

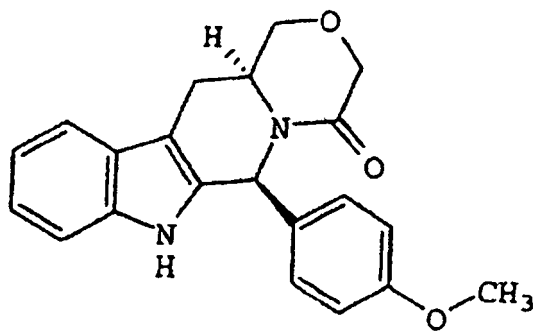
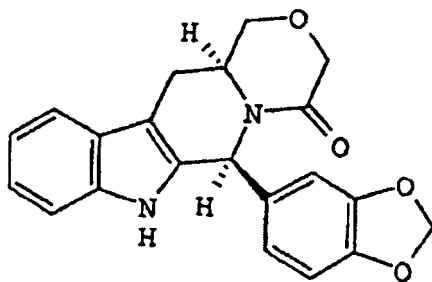
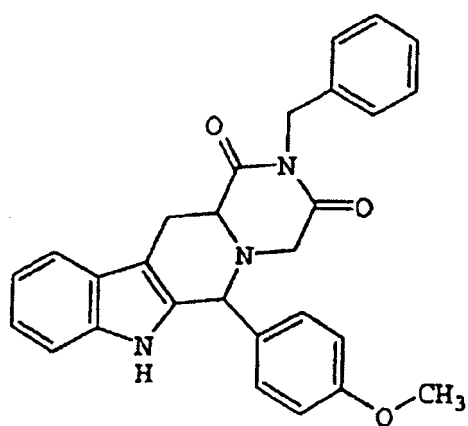
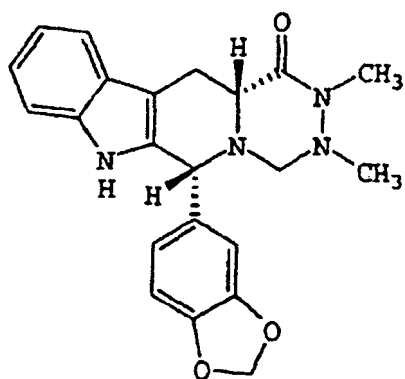
Un grupo "arilo" como los descritos también puede ser un grupo "heteroarilo", insustituido o sustituido por ejemplo por uno o más y particular, de uno a tres, sustituyentes como halo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo. Como ejemplos de grupos heteroarilo se pueden citar el tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo y tiadiazolilo y sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos y similares que contienen uno o dos anillos aromáticos y que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático.

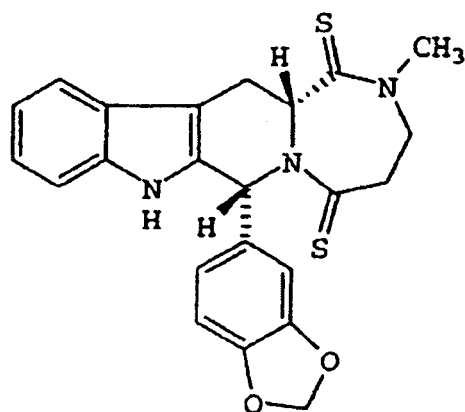
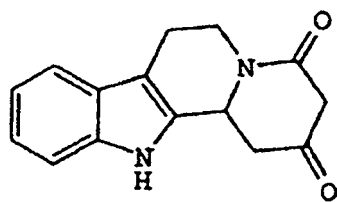
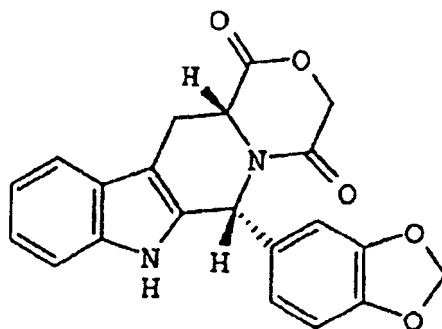
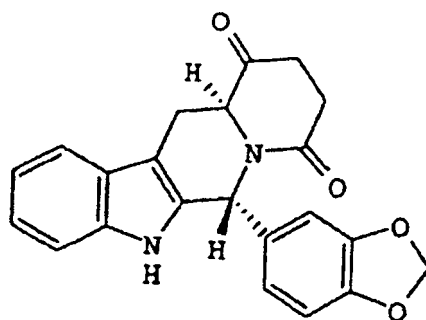
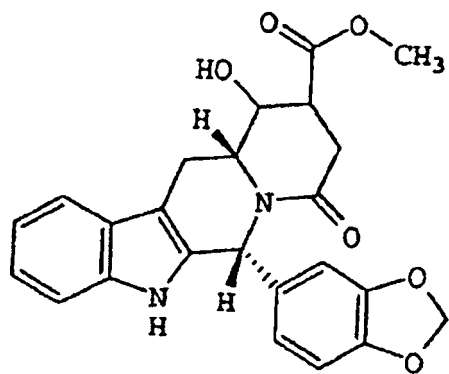
Un heterocíclico alifático como los descritos puede ser un heterociclo, denominado "Het", que se define como grupos monocíclico, bicíclico y tricíclico que contienen uno o más heteroátomos elegidos dentro del grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre, que contienen opcionalmente un grupo oxo ($=O$) unido al anillo. Como ejemplos no limitativos de grupos Het se pueden citar: 1,3-dioxolano, 2-pirazolina, pirazolidina, pirrolidina, piperacina, pirrolina, 2H-pirano, 4H-pirano, morfolina, tiofolina, piperidina, 1,4-ditiano y 1,4-dioxano.

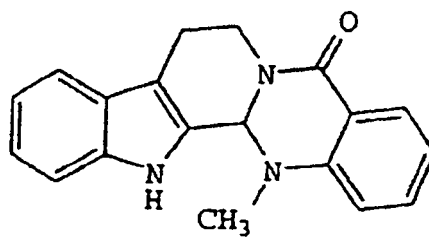
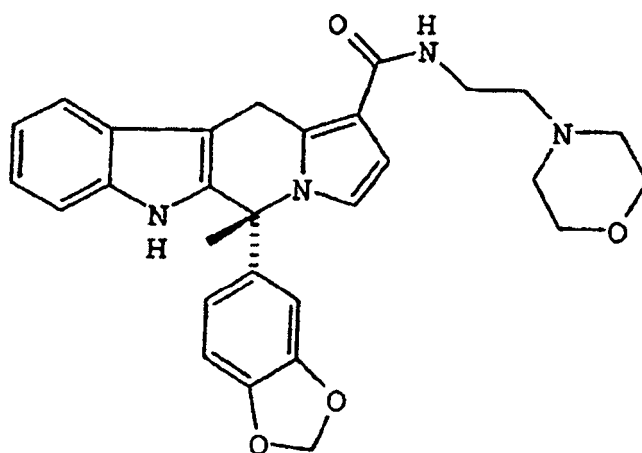
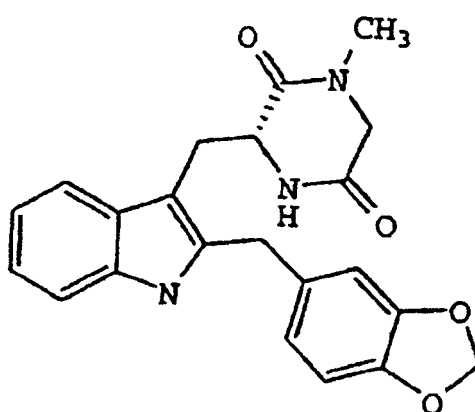
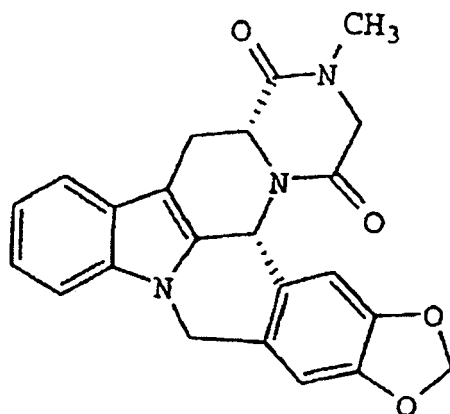
Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros. La presente invención incluye mezclas y estereoisómeros individuales y separados de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención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

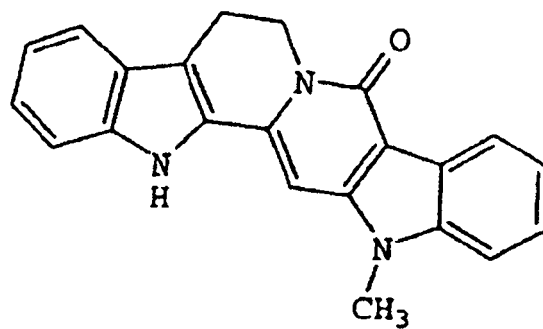
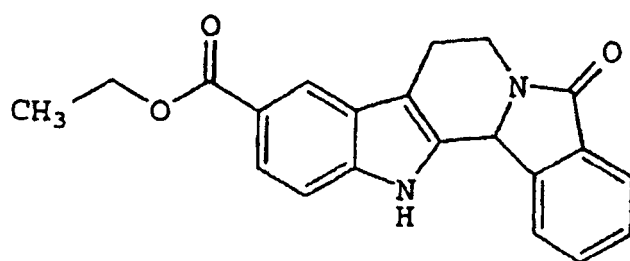
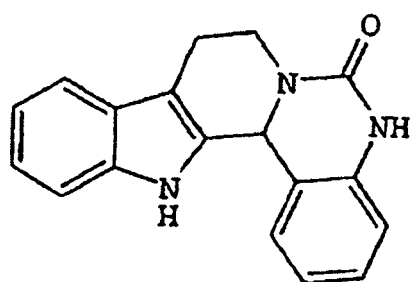
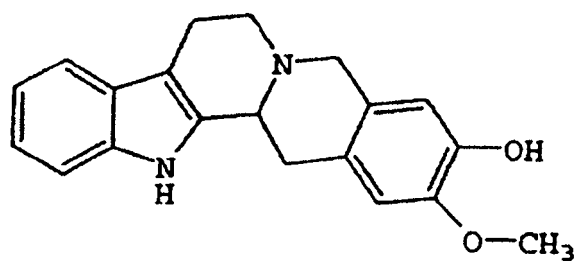
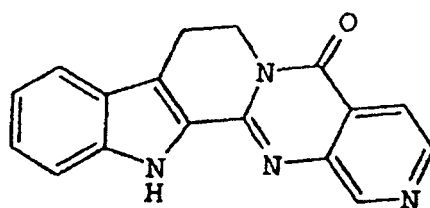
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden ser sales de adición ácida, formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos de sales adecuadas se pueden citar, sin que esto suponga limitación, el hidrocloreto, hidrobromuro, los sulfatos, bisulfatos,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

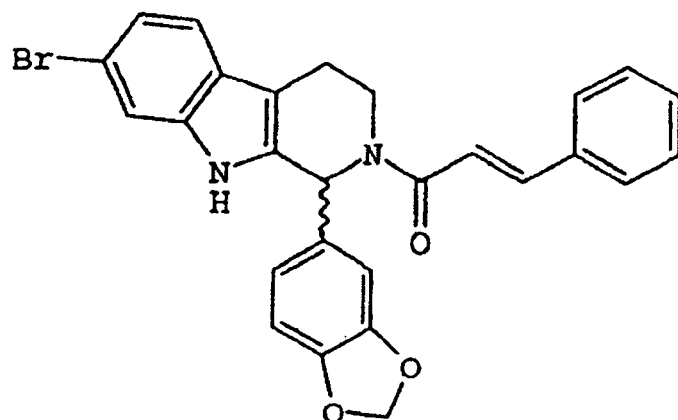
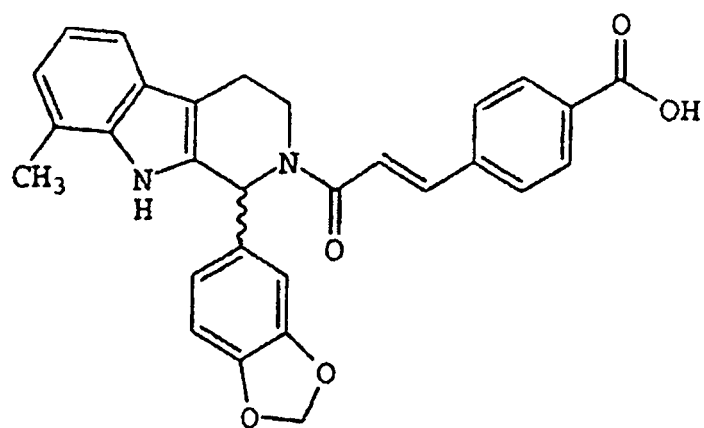
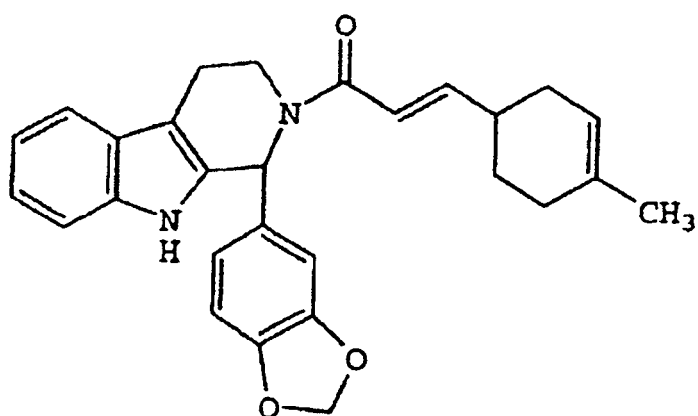
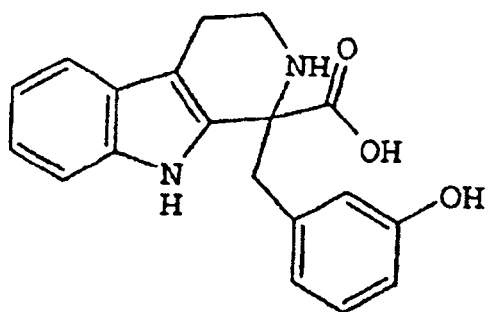
Según la presente invención, se presenta un compuesto elegido entre:

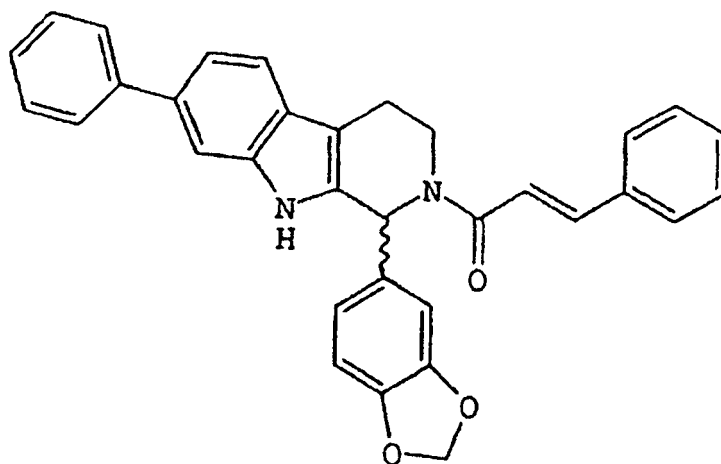












Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de PDE5 cGMP-específico. Los compuestos de la presente invención son interesantes para utilizar en terapia, específicamente para el tratamiento de una serie de cuadros clínicos, en los que se considera beneficiosa la inhibición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

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

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

El documento WO-A-0015639 describe derivados de carbolina como inhibidores de fosfodiesterasa cGMP.

El documento W0-A-9743287 describe derivados de carbolina.

El documento W0-A-9703985 describe inhibidores de fosfodiesterasa específica de GMP cíclica.

El documento W0-A-9519978 describe derivados tetracíclicos.

El documento US-A-6143746 describe inhibidores tetracíclicos de fosfodiesterasa específica de GMP cíclica.

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

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

Además, otra utilización importante es el tratamiento del trastorno femenino de la excitación. Los trastornos femeninos de la excitación se definen como una incapacidad recurrente para alcanzar o mantener una respuesta de lubricación/tumescencia adecuada de excitación sexual hasta finalizar la actividad sexual. La respuesta de la excitación consiste en vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal y expansión y tumescencia de los genitales externos.

Se considera por lo tanto que los compuestos de la presente invención resultan útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil del varón y el trastorno de la excitación de la mujer. Por consiguiente, la presente invención se refiere a la utilización de compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende cualquier entidad para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de la disfunción eréctil en un animal macho y el trastorno de la excitación en un animal hembra, inclusive en humanos.

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

También se entiende que “un compuesto de la presente invención” o una sal o solvato del mismo, fisiológicamente aceptable, se puede administrar como compuesto puro o como composición farmacéutica que contiene cualquier entidad.

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

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

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

En otro aspecto, la presente invención ofrece un método para el tratamiento de los cuadros clínicos y trastornos antes citados en cuerpos de animales no humanos y en humanos, que comprende la administración a dicho cuerpo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

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

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

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

Una “dosis terapéuticamente eficaz” es aquella cantidad del compuesto que consigue lograr el efecto deseado. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos normales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la LD₅₀ (dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación entre las dosis (efecto tóxico y terapéutico) es el índice terapéutico que se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren aquellos compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. La información obtenida a partir de estos datos se puede utilizar para la formulación de una gama de dosificación que se utilice en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se sitúa de preferencia dentro de una gama de concentraciones que incluye la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de esta gama según la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

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

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

Específicamente, para la administración a un ser humano en tratamientos curativos o profiláctico de las enfermedades y trastornos identificados anteriormente, las dosificaciones orales de un compuesto de la presente invención suelen ser de aproximadamente 0,5 a 1000 mg aprox. al día para un paciente adulto medio (70 kg). Por consiguiente, para un paciente adulto típico, las cápsulas o comprimidos individuales contienen de 0,2 a 500 mg de compuesto activo, en un vehículo o portador adecuado farmacéuticamente aceptable, para la administración en dosis única o múltiples, una o varias veces al día. Las dosificaciones para la administración intravenosa, bucal o sublingual suelen ser de 0,1 a 500 mg por dosis, según lo requerido. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación más adecuado para un paciente y la dosificación varía con la edad, el peso y la respuesta del paciente en cuestión. Las dosificaciones antes citadas se dan a modo de ejemplo para el caso medio, pero puede haber casos particulares en los cuales conviene administrar dosificaciones más elevadas o más bajas, que caen dentro del ámbito de la presente invención.

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

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

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

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección olea adecuadas. Como disolventes o vehículos lipofílicos adecuados, se pueden citar los

aceites grasos o los ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones de gran concentración. Alternativamente, una composición como la presente puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de su utilización.

Los compuestos de la presente invención también se pueden formular en composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención que contienen por ejemplo bases convencionales para supositorios. Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparados de liberación lenta. Estas formulaciones de larga actuación pueden administrarse por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por medio de inyección intramuscular. Por lo tanto, los compuestos se pueden formular por ejemplo con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej. como emulsión en un aceite aceptable) o resinas intercambiadoras de iones, o como derivados poco solubles, por ejemplo sal poco soluble.

Muchos de los compuestos de la presente invención se pueden presentar como sales con contra-iones farmacéuticamente compatibles. Estas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que se obtienen por reacción con bases inorgánicas u orgánicas adecuadas.

En particular, un compuesto de la presente invención se puede administrar oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de comprimidos que contienen excipientes, como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar parenteralmente, p. ej. por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, el compuesto se utiliza de preferencia en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, como por ejemplo sales o monosacáridos como manitol o glucosa, para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

Para los usos veterinarios, se administra un compuesto de la presente invención o una sal no tóxica del mismo en forma de formulación convenientemente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal. El veterinario puede fácilmente determinar el régimen de dosificación y la vía de administración más adecuada para un animal particular.

Por consiguiente, la invención ofrece, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma. Se ofrece además, con la presente invención, un proceso de preparación de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la presente invención, proceso que comprende la mezcla de un compuesto de la presente invención junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, la invención incluye una composición farmacéutica para el tratamiento curativo o profiláctico de la disfunción eréctil en un animal macho o trastorno de la excitación en un animal hembra, inclusive en seres humanos que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar con cualquier método adecuado o conocido en el estado de la técnica o siguiendo los procesos indicados a continuación, que forman parte de la presente invención. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden siguiendo los esquemas sintéticos ilustrados en los siguientes ejemplos.

Hay que entender que se pueden utilizar grupos de protección de conformidad con los principios generales de la química orgánica sintética para obtener compuestos de la presente invención. Los especialistas en la materia conocen bien los reactivos que forman grupo protector como bencil cloroformato y tricloroetil cloroformato, p. ej. véase T.W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition" (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, Tercera Edición) John Wiley and Sons, Inc. NY, NY (1999). Estos grupos protectores se quitan en el momento necesario en condiciones básicas, ácidas o hidrogenolíticas conocidas por los expertos en la materia. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención no ejemplificados específicamente en este documento pueden ser preparados por personas expertas en la materia.

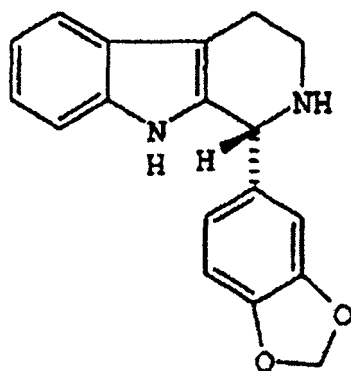
Además, los compuestos de la presente invención se pueden convertir en otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, por ejemplo, se puede interconvertir un sustituyente R particular para preparar otro compuesto adecuadamente sustituido de la presente invención. Como ejemplos de interconversiones adecuadas se pueden citar, sin que esto suponga limitación, OR^a a hidroxil utilizando medios adecuados (p. ej. utilizando un agente como SnCl₂ o un catalizador de paladio, como paladio-sobre-carbono) o amino a amino sustituido, como acilamino o sulfonilamino, utilizando técnicas standard de acilación y sulfonilación.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como estereoisómeros individuales o como mezcla racémica. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de racematos

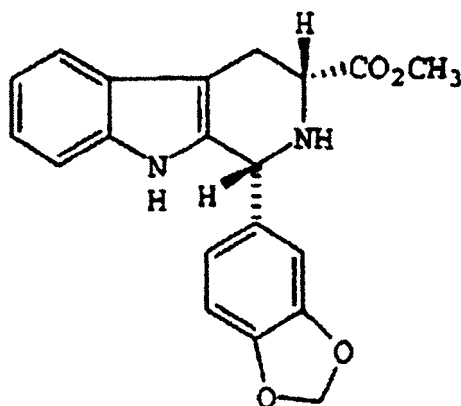
por resolución utilizando métodos conocidos en el ramo para la separación de mezclas racémicas en sus estereoisómeros constituyentes, p. ej. usando HPLC sobre una columna quiral, como Hipersil naftil urea, o usando la separación de sales de estereoisómeros. Los compuestos de la invención se pueden aislar en asociación con moléculas disolventes por cristalización o evaporización de un disolvente adecuado.

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

Muchos de los ejemplos siguientes se prepararon a partir del compuesto de fórmula estructural (I), es decir 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina. La síntesis del compuesto (I) se describe en Bombrun patente US 6,117,881, que se incorpora aquí en su totalidad a modo de referencia. Otros ejemplos se prepararon a partir del compuesto de fórmula estructural (II). La síntesis del compuesto (II) se describe en la patente US 5,859,006 de Daugan, que se incorpora aquí en su totalidad a modo de referencia. Los compuestos análogos a los compuestos (I) y (II), pero que tienen grupos sustituyentes diferentes se pueden sintetizar de forma idéntica o similar como compuesto (I) y (II) utilizando materiales de partida adecuados.



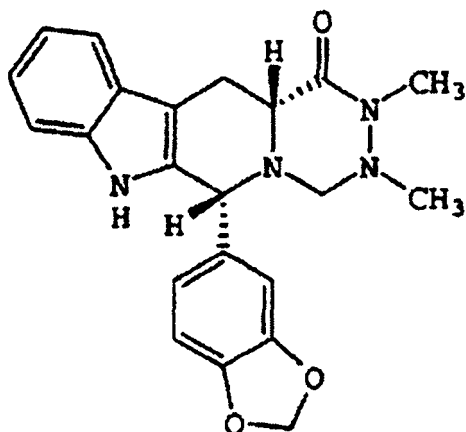
(I)



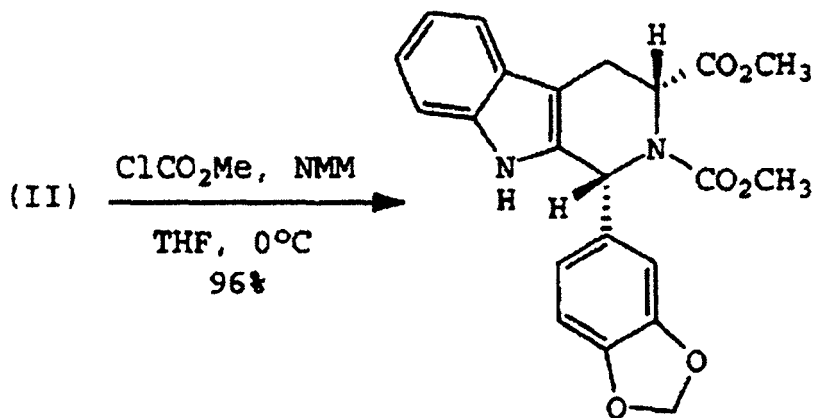
(II)

Ejemplo 1

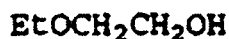
(5aR,10R)-10-benzo[1,3]dioxol-5-il-7-8-dimetil-5,5a,8,9,10, 11-hexahidro-7H-7,8,9a,11-tetraazabenzob[fluoreno-6-ona



El Ejemplo 1 se preparó a partir del compuesto (II) utilizando la siguiente secuencia sintética. En general, el carbamato Intermedio 1 se redujo a la posición C4 por exceso de hidracina en condiciones de reacción térmica para obtener el Intermedio 2, bis-hidracina. Se usó el método de Winterfield *et al.* Arch. Pharmaz, 304, p. 216 (1971) para promover la ciclización del Intermedio 2 al Ejemplo 2,3,5-triazina-1-ona.

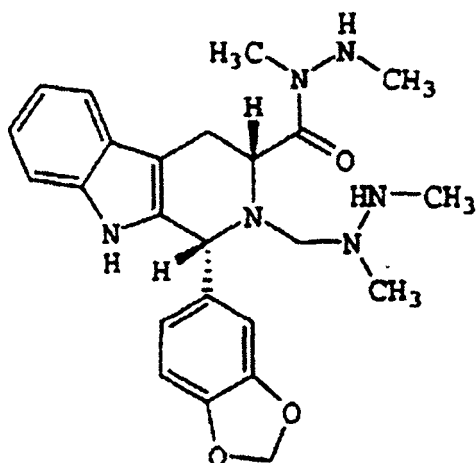


Intermedio I



NaOMe, reflujo

17%



NaOMe, reflujo



8%

Ejemplo 1

Intermedio 2

*Preparación de cis-β-carbolina**Carbamato Intermedio 1*

Se añadió gota a gota metil cloroformato (ClCO_2Me , 4,8 mL, 62 mmol) a una suspensión del compuesto (II) (20 g, 52 mmol) y N-metilmorfolina (NMM, 14,2 mL, 129 mmol) en THF tetrahidrofurano (150 mL) a 0°C bajo cubierta de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y luego se agitó durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con etil acetato (200 mL), se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se quitó bajo presión reducida obteniéndose el Intermedio 1 en forma de espuma ámbar (21 g, 96%): TLC R_f (1:9 etil acetato/cloroformo)=0,70.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,52 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J=8,2$, 1H), 6,83 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,54 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,98 (d, 4,2 Hz, 2H), 5,32 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,33 (s, 7H), 2,99-2,97 (m, 1H), ppm; API MS m/z 409 $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6+\text{H}]^+$.

*Preparación de cis-β-carbolina**Bis-hidracina Intermedio 2*

Se añadió gota a gota metóxido sódico (NaOMe, 22 mL, 113 mmol, solución al 30% en metanol) a una mezcla del Intermedio 1 (14,0 g, 34 mmol) y 1,2-dimetilhidracina dihidrocloruro (9,1 g, 69 mmol) en 2-etoxietanol (70 mL) y la durante 15 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos naranja se quitaron por filtración en vacío. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite rojo oscuro que se purificó por cromatografía en columna flash, se eluyó con etil acetato/cloroformo (1:19), para obtener el Intermedio 2 como espuma amarilla, que se usó sin más purificación (2,62 g, 17%): TLC R_f (1:9 etil acetato/cloroformo)=0,26; API MS m/z 351 $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}]^+$.

Preparación del Ejemplo 1

Se añadió gota a gota metóxido sódico (3,2 mL, 17 mmol, solución 30% de metanol) a una mezcla del Intermedio 2 (2,6 g, 5,6 mmol) en 2-etoxietanol (20 mL), luego la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo cubierta de nitrógeno durante 66 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró bajo presión reducida para obtener un aceite naranja que se purificó por cromatografía en columna flash, se eluyó con etil acetato/cloroformo (1:19), obteniéndose el producto crudo como espuma ámbar. Este residuo se siguió purificando mediante un lodo en agua/metanol (3:1) seguido de filtración en vacío para obtener el Ej. 1 en forma de polvo curtido (0,192 g, 8%): mp 207-213°C; TLC R_f (1:4 etil acetato/cloroformo)=0,46.

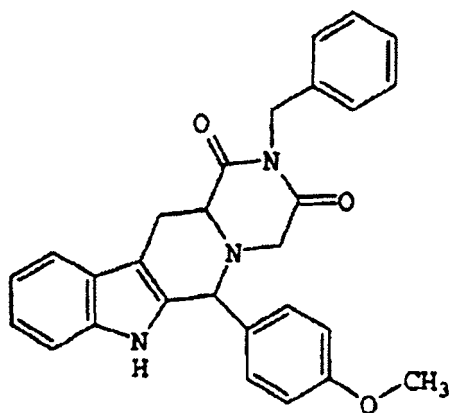
ES 2 269 679 T3

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,00-6,88 (m, 5H), 6,02 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 1H), 3,77 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 3,22 (d, J=14,2 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H) ppm; CI MS m/z 391 [C₂₂H₂₂N₄O₃+H]⁺; [α]_D^{25°C} =+10, 0° (c=0,5, cloroformo). Anal. Calc. para C₂₂H₂₂N₄O₃ · 0,25 H₂O; c, 66,91; H, 5,74; N, 14,19. Hallado: C, 66,67; H, 5,66; N, 13,79. La estereoquímica relativa del Ejemplo 1 resultó ser el cis isómero deseado en varios experimentos DEPT, y una serie de experimentos diferentes NOE: una potenciación NOE positiva del protón C12a a 3,77 ppm al protón C₆ al protón 4,65 ppm; una potenciación NOE positiva del protón C₆ a 4,65 ppm al protón C12a a 3,77 ppm. Análisis HPLC (col. Aquasil C18, 100 x 4,6 mm, tiempo de retención=12,0 minutos y 18,3 minutos; 45% acetonitrilo/55% 0,03% TFA en agua; flujo=0,75 mL/minuto; detector @ 254 nm; 25°C) presentó dos picos, 6,0% del trans isómero y 94% del cis isómero, respectivamente y con pureza total del 100%.

Los compuestos de los Ejemplos 2-23 se prepararon de forma similar a las síntesis descritas en el Ejemplo 1 en la patente US 5,859,006 y en la patente US 6,117,881.

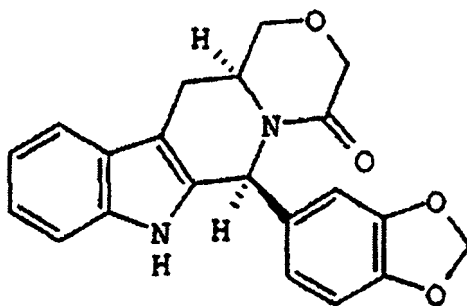
Ejemplo 2

2-bencil-6-(4-metoxifenil)-6,7,12,12a-tetrahidropiracino [1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,3-diona



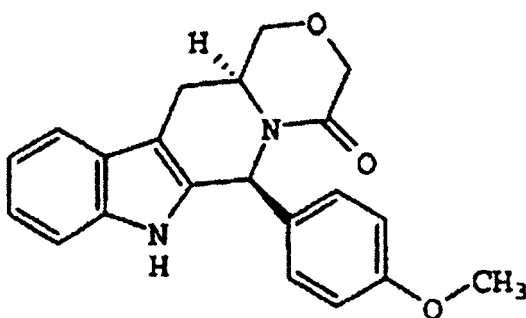
Ejemplo 3

(+,-,cis)-10-benzo[1,3]dioxol-5-il-5a,6,10,11-tetrahidro-5H-7-oxa-9a, 11-diazabenzob[b]-fluoreno-9-ona



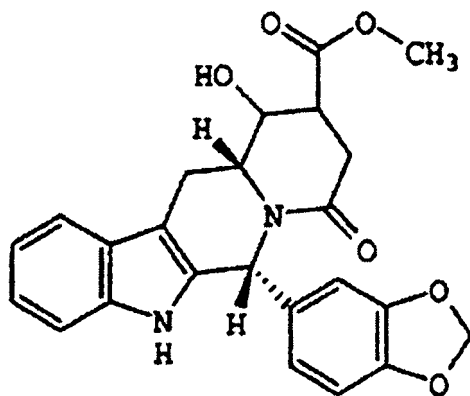
Ejemplo 4

(+,-,cis)-10-(metoxifenil)-5a,6,10,11-tetrahidro-5H-7-oxa-9a,11-diazabenzob[b]fluoreno-9-ona



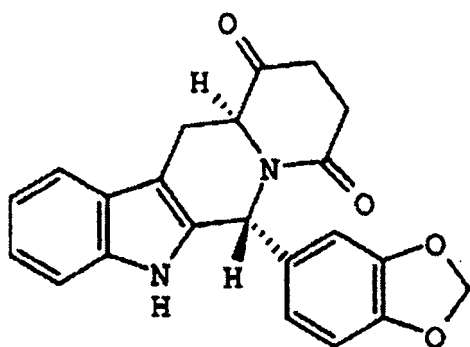
Ejemplo 5

Metil éster de ácido (+-,cis)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-11-hidroxi-8-oxa-5,6,8,9,11a,12-hexahidroindol[3,2-b]quinolina-10-carboxílico



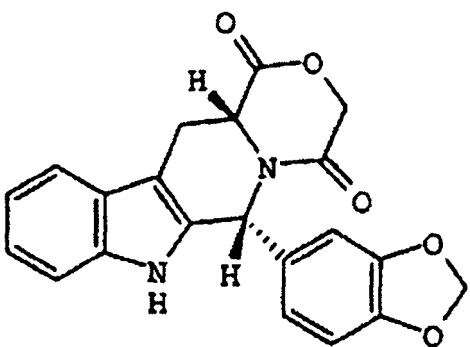
Ejemplo 6

(+-,trans)-6-benzo[1,3]dioxol-5-il-5,6,9,10,11a,12-hexahidroindol[3,2-b]quinolina-8,11-diona



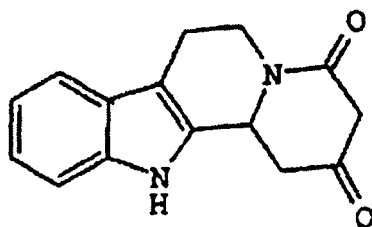
Ejemplo 7

(6R,11aS)-10-benzo[1,3]dioxol-5-il-5,5a,10,11-tetrahidro-7-oxa-9a,11-diazabenzob[b]fluoreno-6,9-diona

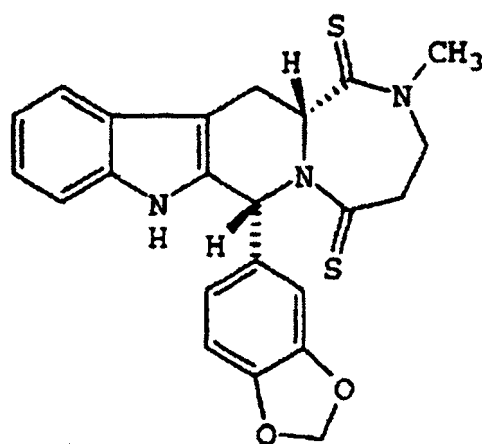


Ejemplo 8

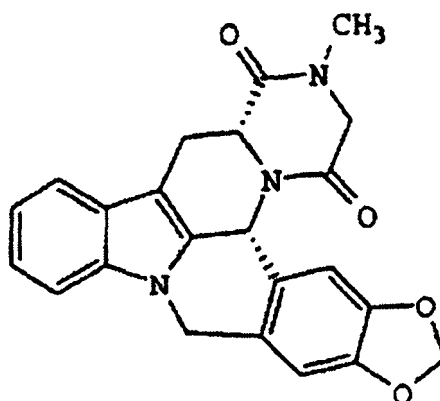
6,7,12,12b-tetrahidro-1H-indol[2,3-a]-quinolicina-2,4-diona



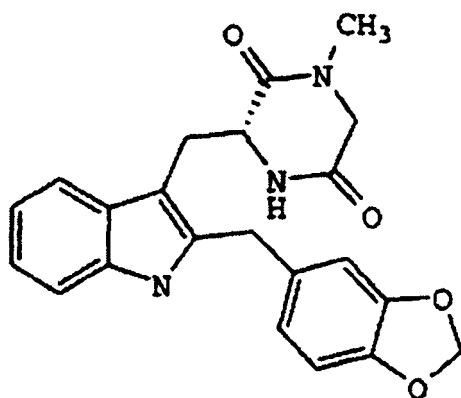
Ejemplo 9



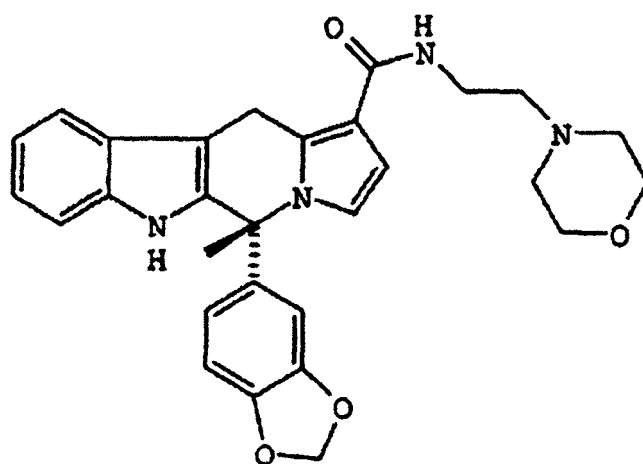
Ejemplo 10



Ejemplo 11

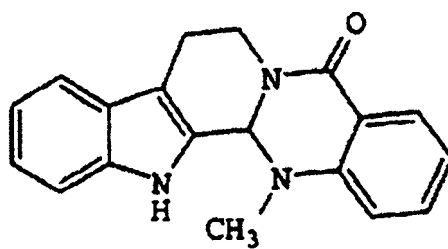


Ejemplo 12



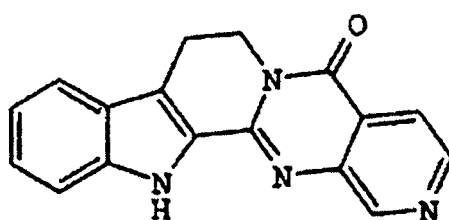
Ejemplo 13

14-metil-8,13,13b,14-tetrahidro-7H-indol[2',3':3,4]pirido [2,1-b]quinazolina-5-ona



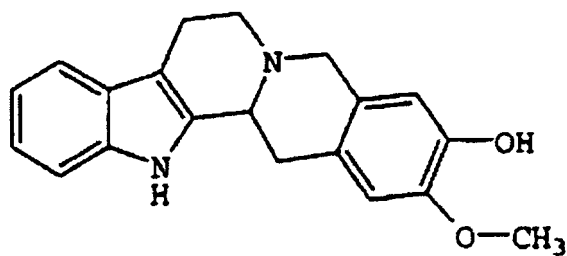
Ejemplo 14

5,13-dihidro-6H-6a,10,12,13-tetraazaindeno[2,1-a]-antraceno-7-ona



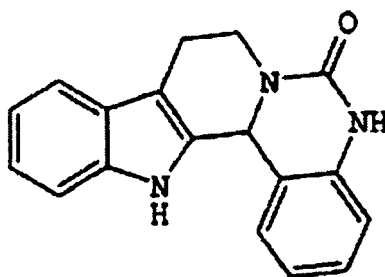
Ejemplo 15

2-metoxi-5,7,8,13,13b,14-hexahidroindol-[2',3':3,4]pirido[1,2-b]isoquinolina-3-ol



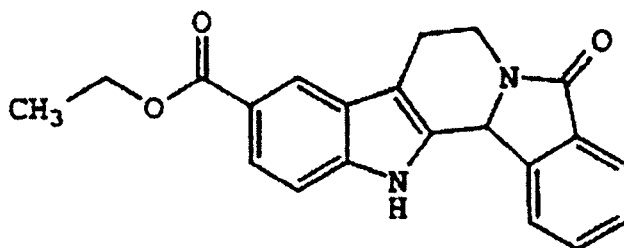
Ejemplo 16

7,8,13,13b-tetrahydro-5H-5,6a,13-triazaindeno-[1,2-c]fenantreno-6-ona

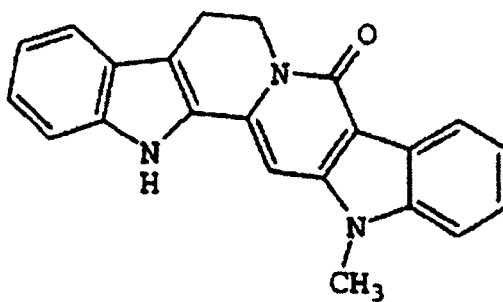


Ejemplo 17

Etil éster del ácido 7-oxo-5,7,11b,12-tetrahydro-6H-6a,12-diazaindeno[1,2-a]fluoreno-3-carboxílico

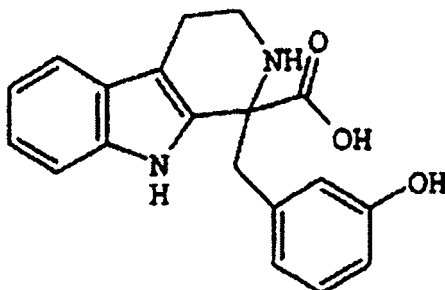


Ejemplo 18

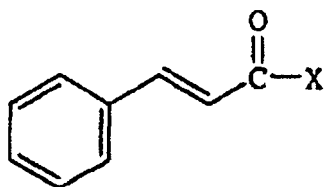


Ejemplo 19

Ácido 1-(3-hidroxibencil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina-1-carboxílico



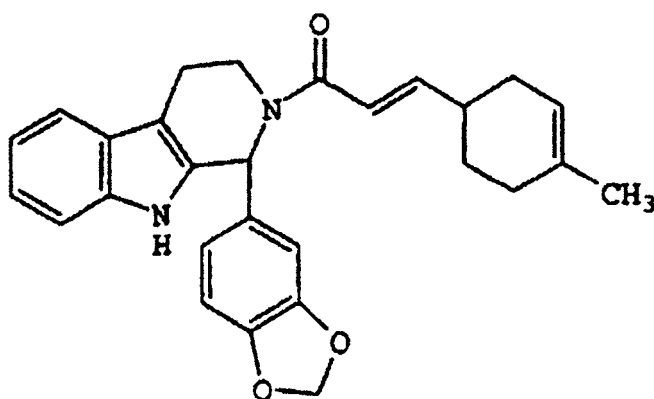
Los compuestos del ejemplo 20-23 y compuestos similares se pueden preparar a partir del compuesto (I) y un compuesto (III)



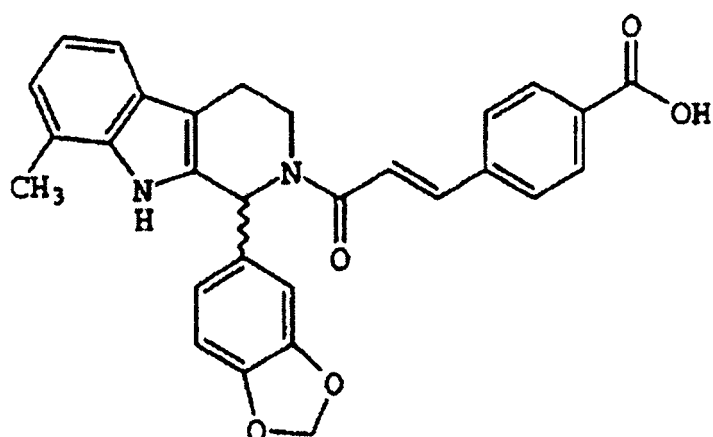
(III)

donde X es OH o halo. La reacción se realiza en presencia de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en un disolvente orgánico adecuado como por ejemplo dimetilformamida (DMF) o diclorometano (CH_2Cl_2) durante varias horas, por ejemplo 8 horas a 2 días. Se puede utilizar un sistema anular de heteroarilo u otro arilo en lugar del anillo de fenilo del compuesto (III), y el sistema anular de heteroarilo o arilo puede ser opcionalmente sustituido.

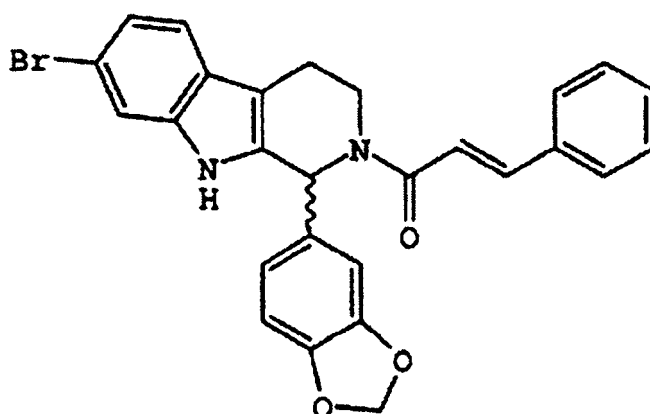
Ejemplo 20



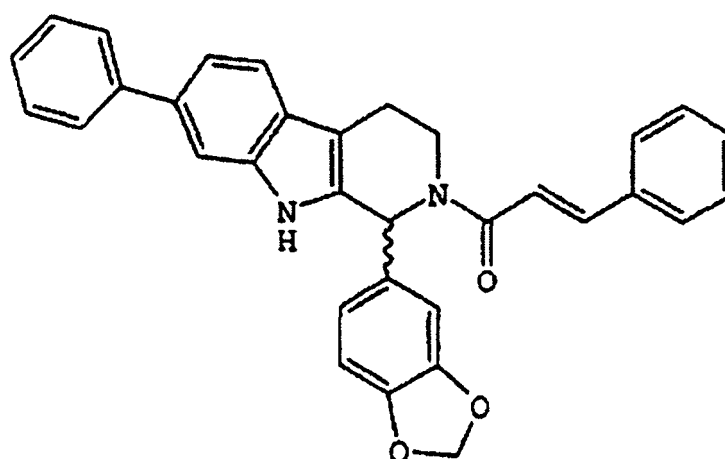
Ejemplo 21



Ejemplo 22



Ejemplo 23



Los compuestos de la presente invención se pueden formular como comprimidos para la administración oral. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede encontrarse en dispersión con un vehículo polimérico, utilizando el método de coprecipitación expuesto en WO 96/38131, que se incluye aquí a modo de referencia. La dispersión por coprecipitación se puede mezclar con excipientes, luego comprimir para obtener comprimidos que pueden estar revestidos con una lámina.

Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para comprobar su aptitud para inhibir la PDE5. La aptitud de un compuesto para inhibir la actividad de PDE5 está relacionada con el valor IC_{50} para el compuesto,

es decir la concentración de inhibidor requerida para una inhibición del 50% de la actividad enzimática. El valor IC_{50} para compuestos de la presente invención se determinó utilizando recombinante humano PDE5.

Los compuestos de la presente invención suelen tener un valor IC_{50} respecto del recombinante humano PDE5 de menos de aprox. 50 μM y de preferencia menos de 25 μM y todavía mejor menos de 15 μM . Los compuestos de la presente invención suelen tener un valor IC_{50} respecto de recombinante humano PDE5 de menos de aprox. 1 μM y muchas veces menos de aprox. 0,05 μM . Para obtener todas las ventajas de la presente invención, un inhibidor PDE5 presente tiene un IC_{50} de aprox. 0,1 nM a aprox. 15 μM .

La producción de recombinante humano PDEs y las determinaciones de IC_{50} se pueden realizar utilizando métodos bien conocidos en el estado de la técnica. A continuación, se describe unos métodos a modo de ejemplo:

Expresión de PDEs humano

Expresión en Saccharomyces cerevisiae (levadura)

La producción recombinante de PDE1B, PDE2, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5 y PDE7 humano se realizó de forma similar a la descrita en el ejemplo 7 de la patente US 5, 702,936, que se incluye aquí a modo de referencia, con la salvedad de que el vector de transformación de levadura utilizado, que se deriva del plásmido ADH2 básico descrito en Price *et al.* Methods in Enzymology, 185, págs. 308-318 (1990), incorporaba secuencias de terminador y promotor ADH2 de levadura y el huésped de *Saccharomyces cerevisiae* era la cepa BJ2-54 deficiente en proteasa, depositada el 11 de agosto de 1998 en la American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, con número de acceso ATCC 74465. Las células huéspedes transformadas se cultivaron en medio 2X SC-leu, pH 6,2 con oligonucleótidos y vitaminas. Después de 24 horas, se añadió YEP que contenía glicerol, hasta obtener una concentración final de 2X YET/3% glicerol. Aproximadamente 24 horas más tarde, se recogieron las células, se lavaron y se almacenaron a -70°C.

Preparaciones de fosfodiesterasa humana

Determinaciones de la actividad de la fosfodiesterasa

La actividad de la fosfodiesterasa de las preparaciones se determinó del siguiente modo. Se realizaron unos ensayos de PDE que utilizan una técnica de separación con carbón vegetal, prácticamente en la forma descrita en Loughney *et al.* (1996). En este ensayo, la actividad de PDE convierte [32P] cAMP o [32P] cGMP en [32P] 5' -AMP o [32P] 5' -GMP correspondiente en proporción a la cantidad de actividad PDE presente. El [32P] 5' -AMP o [32P] 5' -GMP se convirtió cuantitativamente entonces en fosfato [32P] libre y adenosina o guanosina no rotulada por la acción del veneno de serpiente 5'-nucleotidasa. Por tanto, la cantidad de [32P] fosfato liberada es proporcional a la actividad enzimática. El ensayo se realizó a 30°C en 100 μL de mezcla de reacción que contenía (concentraciones finales) 40 mM Tris HCl (pH 8,0), 1 μM $ZnSO_4$, 5 mM $MgCl_2$ y 0,1 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA). La enzima PDE se encontraba presente en cantidades que producían <30% hidrólisis total del sustrato (condiciones de ensayo lineales). El ensayo se inició por adición de sustrato (1 mM [32P]cAMP o cGMP), y se incubó la mezcla durante 12 minutos. Se añadieron entonces setenta y cinco (75) μg de veneno de *Crotalus atrox* y se prosiguió la incubación durante 3 minutos (15 minutos en total). La reacción se detuvo por adición de 200 μL de carbón vegetal activado (25 mg/mL de suspensión en 0,1 M NaH_2PO_4). Después de centrifugación (750 X g durante 3 minutos) para sedimentar el carbón vegetal, se tomó una muestra del sobrenadante para determinar la radiactividad en un contador de centelleo y se calculó la actividad de PDE.

Purificación de PDE5 de S. cerevisiae

Se descongelaron gránulos celulares (29 g) sobre hielo con un volumen igual de tampón de lisis (25 mM Tris HCl, pH 8, 5 mM $MgCl_2$, 0,25 mM DTT, 1 mM benzamidina y 10 μM $ZnSO_4$). Las células se lisaron en Microfluidizador® (Microfluidics Corp.) utilizando nitrógeno a 20.000 psi. El lisado se centrifugó y filtró a través de filtros desechables de 0,45 μm . El filtrado se aplicó a una columna de 150 mL de Q SEPHAROSE® Fast-Flow (Farmacia). La columna se lavó con 1,5 volúmenes de tampón A (20 mM Bis-Tris propano, pH 6,8, 1 mM $MgCl_2$, 0,25 mM DTT, 10 μM $ZnSO_4$) y se eluyó con un gradiente escalonado de 125-1000 mM NaCl en tampón A seguido de un gradiente lineal de 125-1000 mM NaCl en tampón A. Se aplicaron fracciones activas del gradiente lineal a una columna de hidroxipatita de 180 mL en tampón B (20 mM Bis-Tris propano (pH 6,8), 1 mM $MgCl_2$, 0,25 mM DTT, 10 μM $ZnSO_4$, y 250 mM KCl). Después de la carga, se lavó la columna con 2 volúmenes de tampón B y se eluyó con un gradiente lineal de 0-125 mM de fosfato potásico en tampón B. Se agruparon fracciones activas, se precipitaron con 60% de sulfato de amonio y se resuspendieron en tampón C (20 mM Bis-Tris propano, pH 6, 8, 125 mM NaCl, 0,5 mM DTT, y 10 μM $ZnSO_4$). La agrupación (pool) se aplicó a una columna de 140 mL de SEPHACRYL® S-300 HR y se eluyó con tampón C. Se diluyeron fracciones ácidas hasta 50% de glicerol y se almacenaron a -20°C.

Las preparaciones resultantes eran puras en 85% aprox. con SDS-PAGE. Estas preparaciones tenían actividades específicas de aprox. 3 μmol cGMP hidrolizado por minuto por miligramo de proteína.

Efecto inhibitorio en cGMP-PDE

La actividad cGMP-PDE de compuestos de la presente invención se midió utilizando un ensayo de una etapa adaptado del de Wells *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 384, 430 (1975). El medio de reacción contenía 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM acetato de magnesio, 250 $\mu\text{g/ml}$ 5'-nucleotidasa, 1 mM EGTA, y 0,15 μM 8-[H³]-cGMP. A no ser que se indique otra cosa, la enzima utilizada era PDE5 recombinante humano (ICOS Corp., Bothell, Washington).

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

Los valores IC₅₀ para los compuestos examinados se determinaron a partir de curvas de respuesta de concentración utilizando habitualmente concentraciones que oscilan 10 nM a 10 μM . Las pruebas con respecto a otras enzimas PDE utilizando metodología standard mostraron que los compuestos de la invención son selectivos para la enzima PDE cGMP específica.

Datos biológicos

Los compuestos según la presente invención mostraron, según se pudo ver un valor IC₅₀ de menos de 500 nM (es decir 0,5 μM). En la siguiente tabla se ofrecen los datos *in vitro* para compuestos representativos de la invención:

TABLA 1

Resultados in vitro

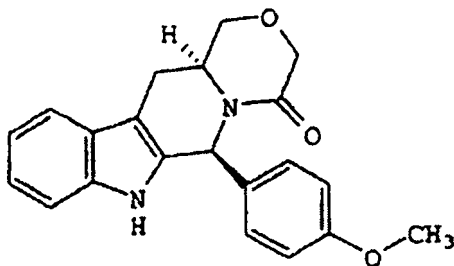
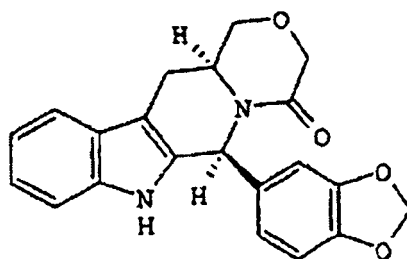
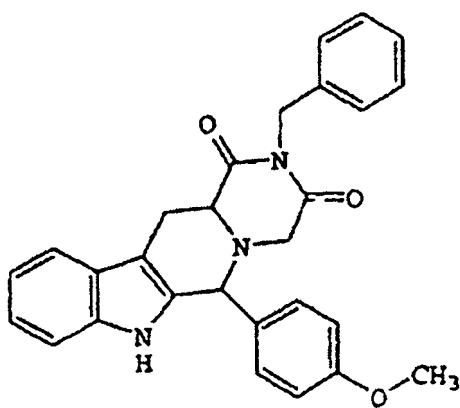
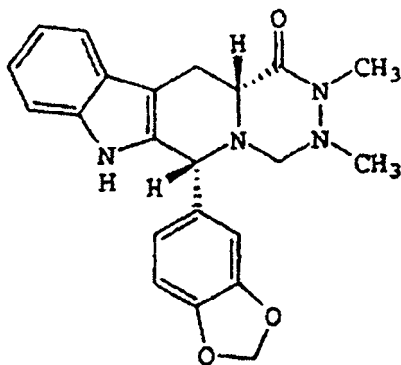
Ejemplo	PDE5 IC ₅₀ (μM)
1	0,093
2 ⁽¹⁾	0,34
3	0,07
4	0,3
5	0,08
6	0,55
7	0,05
8 ⁽¹⁾	0,25
13 ⁽¹⁾	1
15 ⁽¹⁾	0,3
16 ⁽¹⁾	0,9
17 ⁽¹⁾	1
18 ⁽¹⁾	0,07
19	1
20	0,18
21	0,003
22	0,026
23	0,69

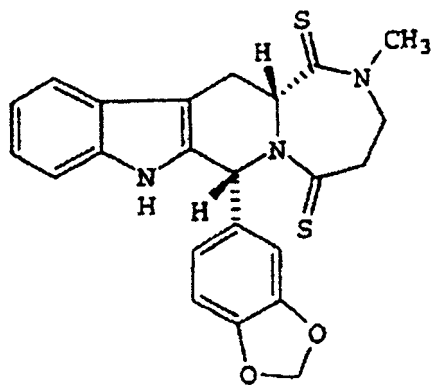
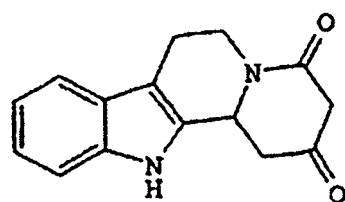
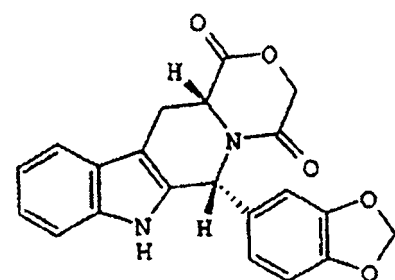
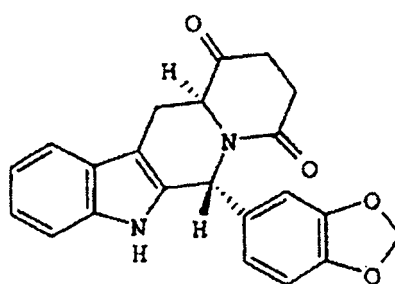
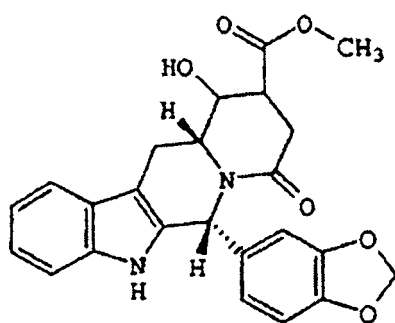
⁽¹⁾ con respecto a aorta bovino

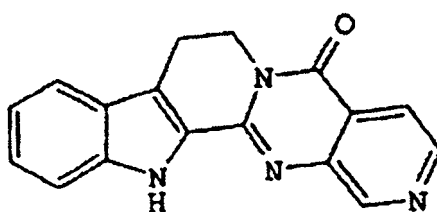
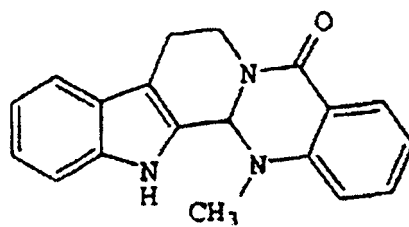
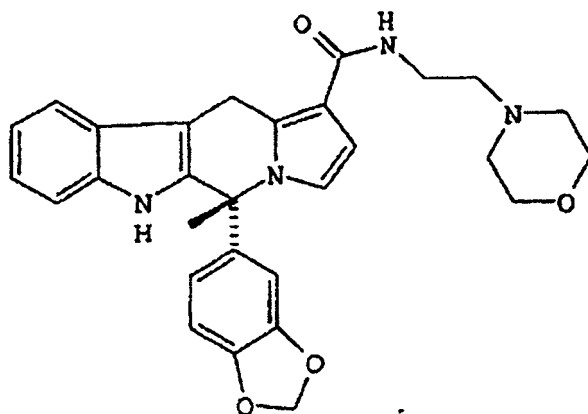
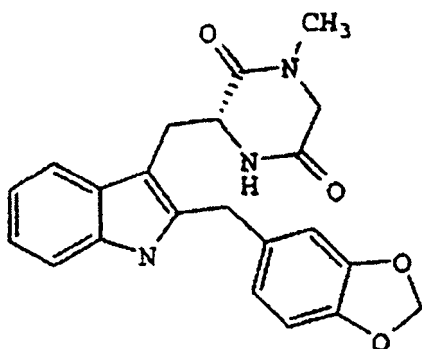
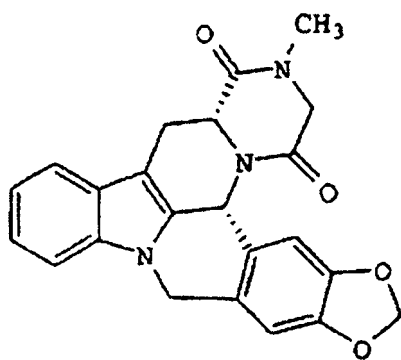
Como es natural, se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de la invención expuesta anteriormente, sin salirse del espíritu y ámbito de la misma y, por consiguiente, sólo se imponen las limitaciones indicadas en las reivindicaciones adjuntas.

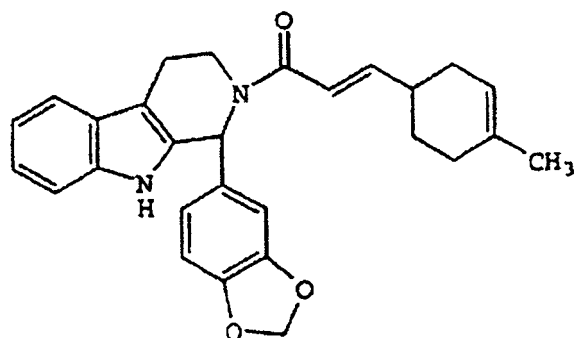
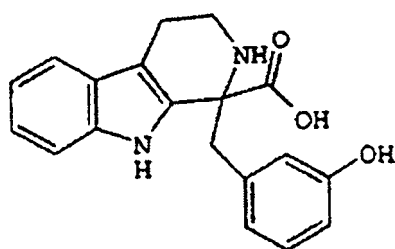
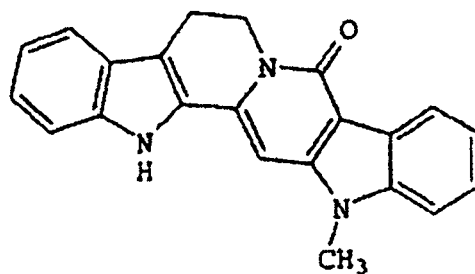
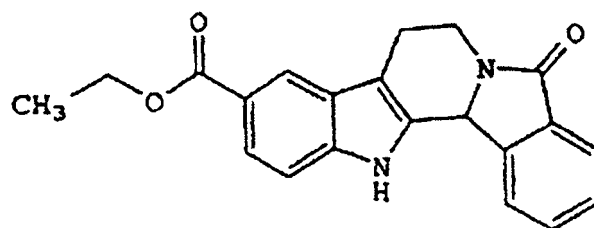
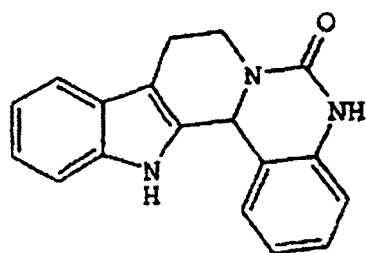
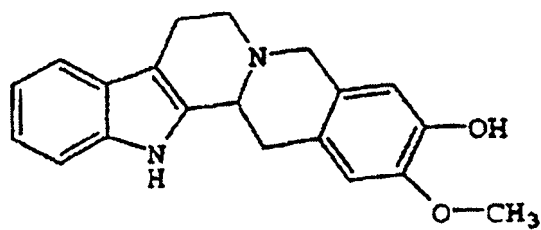
REIVINDICACIONES

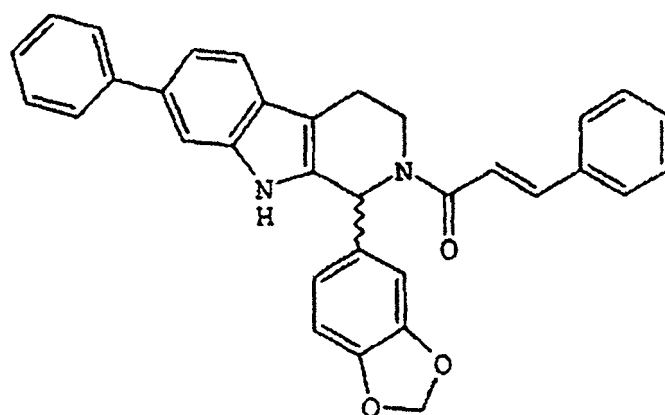
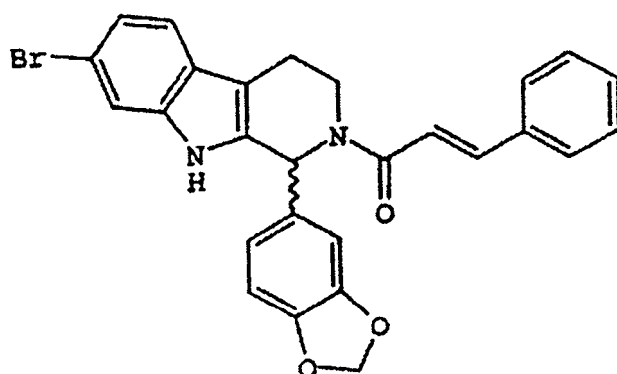
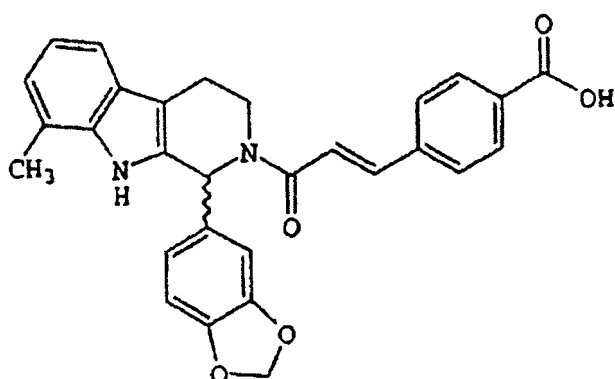
1. Un compuesto elegido entre











2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto o composición según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 2 que se utiliza como agente terapéutico.

4. Compuesto o composición según la reivindicación 3, que se utiliza en un método de tratamiento profiláctico o curativo de un animal, macho o hembra, para un cuadro patológico en el que la inhibición de una PDE cGMP-específica presenta un beneficio terapéutico.

5. Compuesto o composición según la reivindicación 3, que se utiliza en un método de tratamiento profiláctico o curativo de un cuadro patológico en el que la inhibición de una PDE cGMP-específica presenta un beneficio terapéutico, en un cuerpo de animal humano o no humano.

6. El compuesto o la composición de la reivindicación 4 o 5, en el que el cuadro patológico es la disfunción eréctil masculina.

7. El compuesto o la composición de la reivindicación 4 o 5, en el que el cuadro patológico es el trastorno femenino de la excitación.

8. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5 donde el cuadro patológico se elige entre angina de pecho estable, inestable y variante, hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, hipertensión maligna, feocromocitoma, síndrome disneico agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica y aguda, aterosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos, vasculopatía periférica, trastornos vasculares, trombocitemia, cuadros clínicos inflamatorios, infarto de miocardio, ictus, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, úlcera péptica, trastorno de la motilidad intestinal, angioplastia coronaria transluminal post-percutánea, angioplastia de carótida, estenosis de injerto en cirugía post-bypass, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, o síndrome de intestino irritable.

9. Compuesto o composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en las que el tratamiento es un tratamiento oral.

10. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 o de una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de la disfunción eréctil masculina o del trastorno femenino de la excitación.

11. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 o de una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de la angina de pecho estable, inestable y variante, la hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, hipertensión maligna, feocromocitoma, síndrome disneico agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica y aguda, aterosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos, vasculopatía periférica, trastornos vasculares, trombocitemia, cuadros clínicos inflamatorios, infarto de miocardio, ictus, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma, úlcera péptica, trastorno de la motilidad intestinal, angioplastia coronaria transluminal post-percutánea, angioplastia de carótida, estenosis de injerto en cirugía post-bypass, osteoporosis, parto prematuro, hipertrofia prostática benigna, o síndrome de intestino irritable en un cuerpo animal humano o no humano.

12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en la que el tratamiento es un tratamiento oral.