(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 362 392**

(51) Int. Cl.:
***C07D 487/04*** (2006.01)
***A61K 31/5365*** (2006.01)
***A61P 9/00*** (2006.01)
***A61P 9/10*** (2006.01)
***A61P 7/02*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08851418 .7**
(96) Fecha de presentación : **16.10.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2205604**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

(54) Título: **Derivados de ácido {[5-(fenil)-6-fenilpirrolo[2,1-f][2,1,4]triazin-4-il]amino}carboxílico y compuestos relacionados como activadores del receptor IP de prostaciclina ($PGL_2$) para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.**

(30) Prioridad: **30.10.2007 DE 10 2007 051 762**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **04.07.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **04.07.2011**

(73) Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
**Müllerstrasse 178**
**13353 Berlin, DE**

(72) Inventor/es: **Lampe, Thomas;**
**Kast, Raimund;**
**Stoll, Friederike y**
**Schuhmacher, Joachim**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 362 392 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido {[5-(fenil)-6-fenilpirrolo[2,1-f][2,1,4]triazin-4-il]amino}carboxílico y compuestos relacionados como activadores del receptor IP de prostaciclina ($PGI_2$) para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

La prostaciclina ($PGI_2$) pertenece a la familia de las prostaglandinas bioactivas, que representan derivados del ácido araquidónico. La $PGI_2$ es un producto principal del metabolismo del ácido araquidónico en células endoteliales y tiene propiedades vasodilatadoras y antiagregantes potentes. La $PGI_2$ es el ANTAGONISTA fisiológico deL tromboxano $A_2$ ($TxA_2$), un vasoconstrictor y estimulador potente de la agregación de trombocitos, y contribuye, por lo tanto, al mantenimiento de la homeostasis vascular. Una reducción del nivel de $PGI_2$ es supuestamente corresponsable de la aparición de distintas enfermedades cardiovasculares [Dusting, G.J. y col., Pharmac. Ther. 1990,48: 323-344; Vane, J. y col., Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003, 26: 571-578].

Después de la liberación del ácido araquidónico por las fosfolipidasas $A_2$ se sintetiza $PGI_2$ mediante ciclooxigenasas y, a continuación, mediante la $PGI_2$-sintasa. La $PGI_2$ no se almacena, sino que se libera tras la síntesis inmediatamente, por lo que desarrolla sus actividades localmente. La $PGI_2$ es una molécula inestable que se recombina rápidamente (semivida de aproximadamente 3 minutos) con los metabolitos inactivos 6-ceto-prostaglandinas F1-alfa de forma no enzimática [Dusting, G.J. y col., Pharmac. Ther. 1990, 48: 323-344].

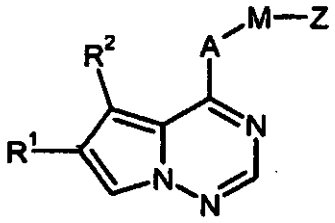
Los efectos biológicos de la $PGI_2$ se producen mediante la unión a un receptor presente en la membrana, denominado receptor de prostaciclina o receptor IP [Narumiya, S. y col., Physiol. Rev. 1999, 79: 1193-1226]. El receptor IP pertenece a los receptores acoplados a proteína G, que están caracterizados por siete dominios transmembranal. Además del receptor IP humano, también se han clonado los receptores de prostaciclina de rata y ratón [Vane, J. Y col., Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003, 26: 571-578]. En las células de músculos lisos, la activación del receptor IP provoca la estimulación de las adenilato ciclasas, que catalizan la formación de AMPc a partir de ATP. El aumento de la concentración de AMPc intracelular es responsable de la vasodilatación inducida por prostaciclina y de la inhibición de la agregación de trombocitos. Además de las propiedades vasoactivas también se han descrito para el $PGI_2$ actividades antiproliferativas [Schroer, K. y col., Agents Actions Suppl. 1997, 48: 63-91; Kothapalli, D. y col., Mol. Pharmacol. 2003, 64: 249-258; Planchon, P. y col., Life Sci. 1995, 57: 1233-1240] y antiarterioescleróticas [Rudic, R.D. y col., Circ. Res. 2005, 96: 1240-1247; Egan K.M. y col., Science 2004, 114: 784-794]. Además, con el $PGI_2$ se inhibe la formación de metástasis [Schneider, M.R. y col., Cancer Metastasis Rev. 1994,13: 349-64). Si estos efectos se realizan mediante la estimulación de la formación de AMPc o mediante una activación mediada por el receptor IP de otras rutas de transducción de señal en la célula objetivo correspondiente [Wise, H. y col. TIPS 1996,17:17-21], tal como, por ejemplo, la cascada del fosfoionosítido, así como de los canales de calcio, no está claro.

Aunque las actividades de $PGI_2$ son, en suma, de utilidad terapéutica, el uso clínico del $PGI_2$ está muy limitado por su inestabilidad química y metabólica. Se pudo disponer ciertamente de análogos de $PGI_2$ más estables, tales como, por ejemplo, iloprost [Badesch, D.B. y col., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43: 56S-61S] y treprostinilo [Chattaraj, S.C., Curr. Opion. Invest. Drugs 2002, 3: 582-586], pero de todas las maneras la duración de la actividad de estos compuestos es ahora como antes muy corta. También pueden administrarse las sustancias sólo a través de vías de administración complicadas a los pacientes, tales como, por ejemplo, mediante infusión continua, subcutáneamente o mediante inhalación múltiple. Estas vías de administración pueden, además, provocar efectos secundarios adicionales, tales como, por ejemplo, infección o dolores en el sitio de inyección. El uso del hasta ahora único de derivado de $PGI_2$ administrable oralmente a los pacientes, beraprost [Barst, R.J. y col., J. Am. Coll. Cardiol. 2003, 41: 2119-2125], está también limitado por la corta duración de su actividad.

El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas sustancias que actúen como activadores oralmente disponibles, química y metabólicamente estables, del receptor IP y sean adecuadas como tales para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares.

En el documento WO 03/018589 se describen 4-aminofuro[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de adenosinquinasa para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Otros derivados de furo[2,3-d]pirimidina 4-amino-, 4-oxi- o 4-tio-substituidos y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se dan a conocer en los documentos WO 2007/079861 y WO 2007/079862. En el documento WO 2006/004833 se describen compuestos con estructura parcial de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina como inhibidores de proteinquinasa para el tratamiento de enfermedades cancerosas. En el documento WO 2006/004884 se reivindican procedimientos para la preparación de determinados derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I),



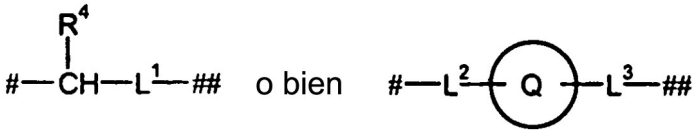
(I),

en la que

A representa O o N-$R^3$, donde

$R^3$ significa hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_6$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$) o cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$).

M representa un grupo de la fórmula



en la que

# significa el sitio de unión con el grupo A y

## significa el sitio de unión con el grupo Z,

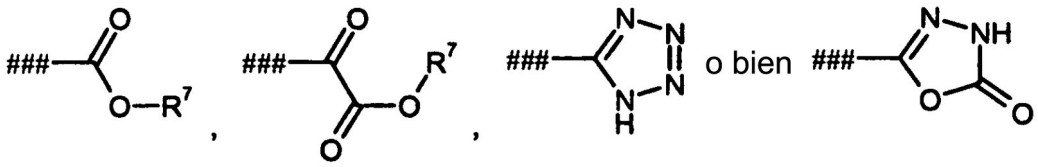
$R^4$ significa hidrógenos alquilo ($C_1$-$C_4$), que puede estar sustituido con hidroxilo o amino, $L^1$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_7$) o alquenodiilo ($C_2$-$C_7$), que pueden estar monosustituidos o bisustituidos con flúor, o un grupo de la fórmula *-$L^{1A}$-V-$L^{1B}$-**, en la que * representa el sitio de unión con el grupo -$CHR^4$, ** representa el sitio de unión con el grupo Z, $L^{1A}$ representa alcanodiilo ($C_1$-$C_5$), que puede estar monosustituido o bisustituido, de forma igual o diferente, con alquilo ($C_1$-$C_4$) y/o alcoxi ($C_1$-$C_4$), $L^{1B}$ representa un enlace o alcanodiilo ($C_1$-$C_3$), que puede estar monosustituido o bisustituido con flúor, y V representa O o N-$R^5$, significando $R^5$ hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_6$) o cicloalquilo ($C_3$-$C_7$),

$L^2$ significa un enlace o alcanodiilo ($C_1$-$C_4$),

$L^3$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_4$), que puede estar monosustituido o bisustituido con flúor y en el que un grupo metilo puede estar reemplazado por O o N-$R^6$, representando $R^6$ hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_6$) o cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), o alquenodiilo ($C_2$-$C_4$), y

Q significa cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo ($C_1$-$C_4$), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ($C_1$-$C_4$), trifluorometoxi, amino, monoalquil ($C_1$-$C_4$)-amino y dialquil ($C_1$-$C_4$)-amino, en los que el alquilo ($C_1$-$C_4$), a su vez, puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi ($C_1$-$C_4$), amino, mono- o di-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino,

Z representa un grupo de la fórmula



en la que

### significa el sitio de unión con el grupo $L^1$ o $L^3$ y

$R^7$ significa hidrógeno o alquilo ($C_1$-$C_4$), y

$R^1$ y $R^2$ son iguales o diferentes e independientemente uno de otro representan cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta tres veces, de forma igual o diferente, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo ($C_1$-$C_6$), alquenilo ($C_1$-$C_6$), alquinilo ($C_1$-$C_4$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), alcoxi ($C_1$-$C_6$), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquiltio ($C_1$-$C_6$), acilo ($C_1$-$C_6$), amino, monalquil ($C_1$-$C_6$)-amino, dialquil ($C_1$-$C_6$)-amino y acil ($C_1$-$C_6$)-amino, pudiendo estar, a su vez, el alquilo ($C_1$-$C_6$) y el alcoxi ($C_1$-$C_6$) sustituidos en cada caso con ciano, hidroxilo, alcoxi ($C_1$-$C_4$), alquil ($C_1$-$C_4$)-tio, amino, mono- o di-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino, o

$R^1$ y/o $R^2$ representan fenilo, en el que dos restos unidos a átomos de carbono anulares adyacentes forman conjuntamente un grupo de la fórmula -O-$CH_2$-O-, -O-CHF-O-, -O-$CF_2$-O-, -O-$CH_2$-$CH_2$-O- o -O-$CF_2$-$CF_2$-O-,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas que se mencionan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) que se mencionan más adelante como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I) que se mencionan a continuación no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes con independencia de su estructura en formas isómeras (enatiómeros, diastereómeros). La presente invención comprende por ello los enatiómeros o diastereómeros y sus mezclas correspondientes. A partir de mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los estereómeros en los componentes individuales de un modo conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan estar presentes en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

Como sales son preferentes en el ámbito de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención. También están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de compuestos según la invención.

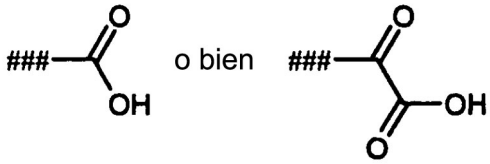
Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalindisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-meetilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se definen en el ámbito de la invención las formas de compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en la que la coordinación tiene lugar con agua. Son preferentes como solvatos en el ámbito de la presente invención los hidratos.

En particular, la presente invención comprende los compuestos de la fórmula (I) en la que

Z representa un grupo de la fórmula



y también derivados éster hidrolizables de estos compuestos. A continuación en el presente documento se entiende por ésteres aquellos que pueden hidrolizarse en medios fisiológicos, en las condiciones de los ensayos biológicos descritos a continuación y particularmente *in vivo* por vías enzimáticas o químicas dando ácidos carboxílicos libres, como los compuestos activos biológicos principales. Como dichos ésteres son preferentes los ésteres alquílicos ($C_1$-$C_4$), en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado. Son particularmente preferentes los ésteres metílicos o etílicos (véanse también las definiciones correspondientes de los restos $R^7$).

En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique otra cosa, el significado siguiente:

Alquilo ($C_1$-$C_6$), alquilo ($C_1$-$C_5$), alquilo ($C_1$-$C_4$) y alquilo ($C_1$-$C_3$) representan en el ámbito de la invención restos alquilo de cadena lineal o ramificados con 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4 o respectivamente 1 a 3 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4, de modo particularmente preferente con 1 a 3 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alquenilo ($C_2$-$C_6$), alquenilo ($C_2$-$C_5$) y alquenilo ($C_2$-$C_4$) representan en el ámbito de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 6, 2 a 5 o respectivamente 2 a 4 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Preferentemente es un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace doble. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo ($C_2$-$C_4$) representa en el ámbito de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace triple. Es preferente un resto alquinilo de cadena lineal con 2 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-pro-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

Alcanodiilo ($C_1$-$C_4$) y alcanodiilo ($C_1$-$C_3$) representan en el ámbito de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 o respectivamente 1 a 3 átomos de carbono. Es preferente en cada caso un resto alcanodiilo de cadena lineal con 1 a 4 o respectivamente 1 a 3 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metileno, etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo y butano-2,3-diilo.

Alcanodiilo ($C_1$-$C_7$), alcanodiilo ($C_1$-$C_5$) y alcanodiilo ($C_3$-$C_7$) representan en el ámbito de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificado con 1 a 7, 1 a 5 o respectivamente 3 a 7 átomos de carbono. Es preferente en cada caso un resto alcanodiilo de cadena lineal con 1 a 7,1 a 5 o respectivamente 3 a 7 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metileno, etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno), pentano-2,4-diilo, 3-metil-pentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo (1,6-hexileno).

Alquenodiilo ($C_2$-$C_4$) y alquenodiilo ($C_2$-$C_3$) representan en el ámbito de la invención un resto alquenilo divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 4 o respectivamente 2 a 3 átomos de carbono y hasta 2 enlaces dobles. Es preferente en cada caso un resto alquenodiilo de cadena lineal con 2 a 4 o respectivamente 2 a 3 átomos de carbono y un enlace doble. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: eteno-1,1-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,1-diilo, propeno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, but-1-eno-1,4-diilo, but-1-eno-1,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo y buta-1,3-dieno-1,4-diilo.

Alquenodiilo ($C_2$-$C_7$) y alquenodiilo ($C_3$-$C_7$) representan en el ámbito de la invención un resto alquenilo divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 7 o respectivamente 3 a 7 átomos de carbono y hasta 3 enlaces dobles. Es preferente en cada caso un resto alquenodiilo de cadena lineal con 2 a 7 o respectivamente 3 a 7 átomos de carbono y un enlace doble. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: eteno-1,1-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,1-diilo, propeno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, but-1-eno-1,4-diilo, but-1-eno-1,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo y buta-1,3-dieno-1,4-diilo, pent-2-eno-1,5-diilo, hex-3-eno-1,6-diilo y hexa-2,4-dieno-1,6-diilo.

Alcoxi ($C_1$-$C_6$) y alcoxi ($C_1$-$C_4$) representan en el ámbito de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquiltio ($C_1$-$C_6$) y alquiltio ($C_1$-$C_4$) representan en el ámbito de la invención un resto alquiltio de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto alquiltio de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Acilo ($C_1$-$C_6$) [alcanoílo ($C_1$-$C_6$)], acilo ($C_1$-$C_5$) [alcanoílo ($C_1$-$C_5$)] y acilo ($C_1$-$C_4$) [alcanoílo ($C_1$-$C_4$)] representan en el ámbito de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6, 1 a 5 o respectivamente 1 a 4

átomos de carbono, que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno unido con enlace doble y que está enlazado a través de la posición 1. Es preferente un resto acilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo, iso-butirilo y pivaloílo.

Mono-alquil ($C_1$-$C_6$)-amino y mono-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino representan en el ámbito de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 o respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. Es preferente un resto monoalquilamino de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y terc-butilamino.

Di-alquil ($C_1$-$C_6$)-amino y di-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino representan en el ámbito de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o diferentes que presenta en cada caso de 1 a 6 o respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono. Son preferentes restos dialquilamino de cadena lineal o ramificados con en cada caso 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

Acil ($C_1$-$C_2$)-amino y Acil ($C_1$-$C_4$)-amino representan en el ámbito de la invención un grupo amino con un sustituyente acilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 o respectivamente de 1 a 4 átomos de carbono y está enlazado a través del grupo carbonilo. Es preferente un resto acilamino de cadena lineal con 1 a 4 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: formamido, acetamido, propionamido, n-butiramido y pivaloilamido.

Cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) y cicloalquilo ($C_4$-$C_6$) representan en el ámbito de la invención un grupo cicloalquilo saturado monocíclico con 3 a 7, 3 a 6 o respectivamente 4 a 6 átomos de carbono. Es preferente un resto cicloalquilo de cadena lineal con 3 a 6 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_6$) y cicloalquenilo ($C_5$-$C_6$) representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico con 4 a 7, 4 a 6 o respectivamente 5 ó 6 átomos de carbono y un enlace doble. Es preferente un resto cicloalquenilo con 4 a 6, particularmente preferente con 5 ó 6 átomos de carbono. Se pueden mencionar como ejemplos y preferentemente: ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Heterociclilo de 5 a 7 miembros representa en el ámbito de la invención un heterociclo saturado o parcialmente insaturado con un total de 5 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos anular de la serie N y/o O y está unido a través de un átomo de carbono anular y/o dado el caso de un átomo de nitrógeno anular. Es preferente un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos anulares de la serie N y/o O. Se pueden mencionar, por ejemplo: pirrolidino, pirrolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, hexahidroazepinilo y hexahidro-1,4-diazepinilo. Son preferentes pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el ámbito de la invención un heterociclo aromático (compuesto heteroaromático) saturado o parcialmente insaturado con un total de 5 ó 6 átomos anular que contiene uno o dos heteroátomos anular de la serie N, O y/o S y está unido a través de un átomo de carbono anular y/o dado el caso de un átomo de nitrógeno anular. Por ejemplo, se pueden mencionar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pìridazinilo y pirazinilo. Son preferentes tienilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

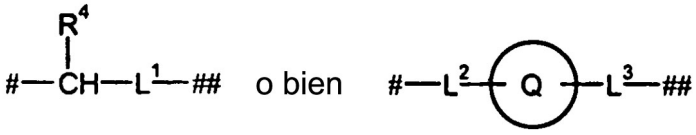
Halógeno incluye en el ámbito de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Son preferentes cloro o flúor.

Cuando los restos de los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, a menos que se especifique otra cosa. En el ámbito de la presente invención tiene validez que para todos los restos que están presenten varias veces, su significado sea independiente entre ellos. Es preferente una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Es particularmente preferente una sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, muy particularmente preferente la sustitución con un sustituyente.

Son preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

A representa O o NH,

M representa un grupo de la fórmula



en la que

# significa el sitio de unión con el grupo A y

## significa el sitio de unión con el grupo Z,

$R^4$ significa hidrógeno, metilo o etilo

$L^1$ significa alcanodiilo ($C_3$-$C_7$), alquenodiilo ($C_3$-$C_7$) o un grupo de la fórmula *-$L^{1A}$-V-$L^{1B}$-**, en la que * significa el sitio de unión con el grupo -$CHR^4$,

** significa el sitio de unión con el grupo Z, $L^{1A}$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_3$), que puede ester monosustituido o bisustituido con metilo, $L^{1B}$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_3$) y V representa O o N-$CH^3$,

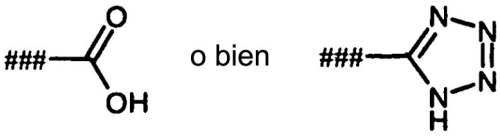
$L^2$ significa un enlace, metileno, etano-1,1-diilo o etano-1,2-diilo,

$L^3$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_3$) o un grupo de las fórmulas •-W-$CH_2$-•• o •-W-$CH_2$-$CH_2$-••, en las que • significa el sitio de unión con el anillo Q, •• significa el sitio de unión con el grupo Z y W significa O o N-$R^6$, donde

$R^6$ significa hidrógenoalquilo ($C_1$-$C_3$), y

Q significa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o fenilo, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con resto seleccionados de la serie flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

Z representa un grupo de la fórmula



en la que

### significa el sitio de unión con el grupo $L^1$ o $L^3$,

y

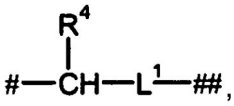
$R^1$ y $R^2$ son iguales o diferentes y representan independientemente uno de otro ciclopenten-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, fenilo, tienilo o piridilo, que en cada caso pueden estar monosustituidos o bisustituidos, de forma igual o diferente, con restos seleccionados de la serie flúro, cloro, ciano, alquilo ($C_1$-$C_4$), alquenilo ($C_2$-$C_4$), alcoxi ($C_1$-$C_4$), trifluorometilo y trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son particularmente preferentes en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A representa O o NH,

M representa un grupo de la fórmula



en la que

# significa el sitio de unión con el grupo A

y

## significa el sitio de unión con el grupo Z,

$R^4$ significa hidrógeno o metilo

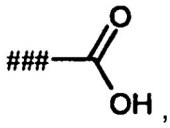
y

$L^1$ significa butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo o un grupo de la fórmula *-$L^{1A}$-O-$L^{1B}$-**, en la que * representa el sitio de unión con el grupo -$CHR^4$, ** representa el sitio de unión con el grupo Z,

$L^{1A}$ representa metileno o etano-1,2-diilo, que puede estar monosustituido o bisustituido con metilo, y

$L^{1B}$ representa metileno o etano-1,2-diilo,

Z representa el grupo de la fórmula



,

en la que ## significa el sitio de unión con el grupo $L^1$,

$R^1$ representa fenilo, que puede estar sustituido con flúor o cloro, y

$R^2$ representa fenilo, que puede estar sustituido con metilo, etilo, metoxi o etoxi,

así como sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos dadas en particular en las combinaciones o combinaciones preferentes de restos respectivas se sustituyen a voluntad, independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas, también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son particularmente preferentes las combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

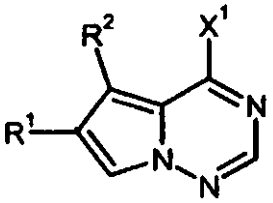
Son muy particularmente preferentes en el marco de la presente invención los compuestos mencionados a continuación:

ácido (6-{[5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazin-4-il]amino}hexanoico y

ácido (6R)-6-{[5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il]oxi}heptanoico, así como sus sales , solvatos y solvatos de las sales.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la invención, en la que Z representa -COOH o -C(=O)-COOH, caracterizado porque se hacen reaccionar bien

[A] compuestos de la fórmula (II)



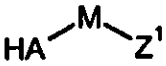
(II),

en la que, $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente,

y

$X^1$ representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, halógeno, en particular cloro,

en un disolvente inerte, en presencia de una base, con un compuesto de la fórmula (III)



(III),

en la que, A y M tienen los significados indicados anteriormente,

y

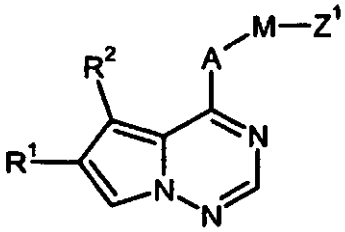
$Z^1$ representa ciano o un grupo de la fórmula -[C(O)]y-COOR$^{7A}$, en la que

y representa el número 0 ó 1

y

$R^{7A}$ representa alquilo ($C_1$-$C_4$),

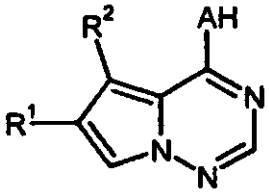
dando compuestos de la fórmula (IV)



(IV),

en la que A, M, Z', $R^1$ y $R^2$ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, o bien

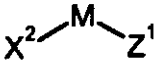
[B] compuestos de la fórmula (V)



(V),

en la que A, $R^1$ y $R^2$ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de la fórmula (VI)

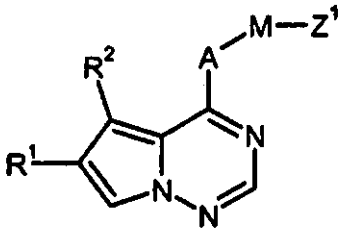


(VI),

en la que, M y $Z^1$ tienen los significados indicados anteriormente, y

$X^2$ representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

dando compuestos de la fórmula (IV)

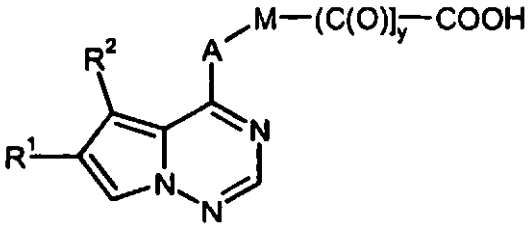


(IV),

en la que A, M, $Z^1$, $R^1$ y $R^2$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y los compuestos de la fórmula (IV), a continuación, mediante hidrólisis del grupo éster o ciano $Z^1$ se transforman en los ácidos carboxílicos

de la fórmula (I-A)



(I-A),

en la que A, M, $R^1$, $R^2$ e y tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

y éstos, dado el caso, se hacen reaccionar con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Disolventes inertes para las etapas del procedimiento (II) + (III) → (IV) y (V) + (VI) (IV) son, por ejemplo, éteres como dietil éter, metil terc-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno, tetracloroetano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMS), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sus mezclas.

No obstante, dado el caso, también pueden realizarse las etapas del procedimiento (II) + (III) (IV) y (V) + (VI) (IV) sin disolvente.

Como bases para las etapas del procedimiento (II) + (III) (IV) y (V) + (VI) (IV) son adecuadas las bases inorgánicos u orgánicas habituales. A las mismas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio o carbonato de cesio, alcoholatos alcalinos tales como terc-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de calcio o de potasio, amidas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio, compuestos organometálicos tales como butil.litio o fenil-litio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorofolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

En caso de reacción con derivados de alcohol [A en (III) o (V) = O] también son apropiadas bases de fosfaceno (denominadas "bases de Schwesinger") tales como, por ejemplo, P2-t-Bu o P4-t-Bu[véase, por ejemplo, R. Schwesinger, H. Schlemper, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 26, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, Chem. Ber. 124, 1837 (1991)].

En la reacción de derivados de amina [A en (III) o (V) = N] se usan preferentemente aminas terciarias, tales como, en particular, N,N-diisopropiletilamina, terc-butilato de sodio o hidruro de sodio como bases. No obstante, dado el caso, estas reacciones también pueden realizarse sin adición de base auxiliar, usando un exceso de componente amina (III). En la reacción con derivados de alcohol [A en (III) o (V) = O] son preferentes hidruo de sodio, carbonato de potasio o cesio o las bases de fosfaceno P2-t-Bu y P4-t-Bu.

Preferentemente, dado el caso, las etapas de procedimiento (II) + (III) (IV) y (V) + (VI) (IV) pueden llevarse a cabo con la adición de un éter corona.

En una variante de procedimiento, las reacciones (II) + (III) (IV) y (V) + (VI) (IV) también puede llevarse a cabo en una mezcla de dos fases constituida por una solución acuosa de hidróxido alcalino como base y uno de los hidrocarburos o hidrocarburos halogenados mencionados anteriormente como disolvente adicional, usando un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio.

Las etapas de procedimiento (II) + (III) (IV) y (V) + (VI) (IV) se realizan mediante reacción con derivados de amina [A en (III) o (V) = N] en general en un intervalo de temperatura de -20 ºC a +150 ºC, preferentemente a 0 ºC a +100 ºC. En la reacción con derivados de alcohol [A en (III) o (V) = O], las reacciones se llevan a cabo, en general, en un intervalo de temperatura de -20 ºC a +120 ºC, preferentemente de -10 ºC a +80 ºC.

La hidrólisis del grupo éster o nitrilo $Z^1$ en la etapa de procedimiento (IV) (I-A) se realiza mediante procedimientos conocidos tratando el éster o nitrilo en disolventes inertes con ácidos o bases, transformando por último las sales generadas a continuación mediante tratamiento con ácidos en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster terc-butílico, la escisión del éster se realiza preferentemente con ácidos.

Son adecuados como disolventes inertes para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para la escisión de ésteres. Pertenecen a ellos preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, o éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En caso de la hidrólisis de éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol, para la hidrólisis de nitrilo, preferentemente agua y/o n-propanol. En el caso de reacción con ácido trifluoroacético, se usa preferiblemente diclorometano y en el caso de reacción con ácido clorhídrico, preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

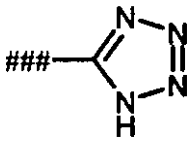
Son adecuadas como bases las bases inorgánicas habituales. Pertenecen a ellas, preferentemente, hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio, de potasio o de bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, de potasio o de calcio. Son particularmente preferentes el hidruro de sodio o de litio.

Son adecuados como ácidos para la escisión de éster en general ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas, dado el caso con adición de agua. Son preferentes ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en el caso de éster terc-butílico y ácido clorhídrico en el caso de éster metílico.

La escisión del éster se realiza, en general, en un intervalo de temperatura de 0 ºC a +100 ºC, preferentemente de +0 ºC a +50 ºC. La hidrólisis de nitrilo se llava a cabo, en general, en un intervalo de temperatura de +50 ºC a +150 ºC, preferentemente de +80 ºC a +120 ºC.

La reacción mencionada puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa). En general se opera en cada caso a presión normal.

Los compuestos según la invención de la fórmula (I) en la que Z representa un grupo de la fórmula




pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (IV) en la que $Z^1$ representa ciano en un disolvente inerte con una azida alcalina en presencia de cloruro de amonio o con una azida de trimetilsililo, dado el caso, en presencia de un catalizador.

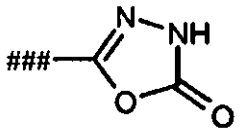
Disolventes inertes para esta reacción son, por ejemplo, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, u otros disolventes tales como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se usa preferentemente tolueno.

Como reactivo azida es adecuado, en particular, la azida de sodio en presencia de cloruro de amonio o la azida de trimetilsililo. La última reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de un catalizador. Son adecuados para ello, en particular, compuestos tales como óxido de di-n-butilestaño, trimetilaluminio o bromuro de

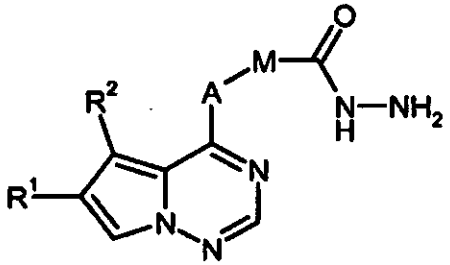
cinc. Se usa preferentemente azida de trimetilsililo en combinación con óxido de di-n-butilestaño.

La reacción se lleva a cabo, en general, en un intervalo de temperatura de +50 ºC a +150 ºC, preferentemente de +60 ºC a +110 ºC. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo entre 50 y 500 kPa). En general se trabaja a presión normal.

Los compuestos según la invención de la fórmula (I) en la que Z representa un grupo de la fórmula



pueden prepararse, transformando compuestos de la fórmula (IV) en la que $Z^1$ representa metoxi- o etoxi-carbonilo [y = 0], primeramente en un disolvente inerte con hidrazina en compuestos de la fórmula (VII)



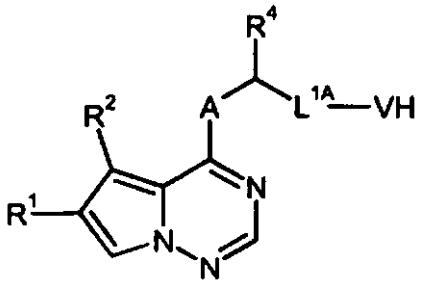
(VII),

en la que A, M, $R^1$ y $R^2$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y, a continuación, haciéndolos reaccionar en un disolvente inerte con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como, por ejemplo, N-N'-carbonildiimidazol.

Como disolvente inerte son adecuados para la primera etapa de esta serie de reacciones, en particular, alcoholes tales como metanol, etano, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, o éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietelenglicol dimetil éter. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se usa preferentemente una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. La segunda etapa de reacción se lleva a cabo preferentemente en un éter, en particular en tetrahidrofurano. Las reacciones se realizan, en general, en un intervalo de temperatura de 0 ºC a +70 ºC, a presión normal.

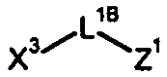
Los compuestos según la invención de la fórmula (I) en la que $L^1$ representa un grupo de fórmula *-$L^{1A}$-V-$L^{1B}$- **, en la que $L^{1A}$, $L^{1B}$ y V tienen los significados indicados anteriormente, también pueden prepararse alternativamente, transformando compuestos de la fórmula (VIII)



(VIII),

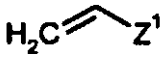
en la que A, $L^{1A}$, V, $R^1$, $R^2$ y $R^4$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

en presencia de una base, dado el caso en un disolvente inerte, con un compuesto de la fórmula (IX)



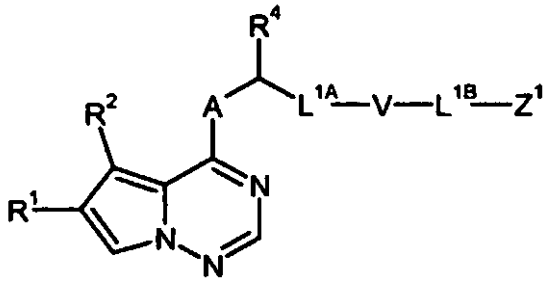
(IX),

en la que $L^{1B}$ y $Z^1$ tienen los significados indicados anteriormente y$X^3$ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato, o en el caso de que $L^{1B}$ represente $-CH_2CH_2-$, con un compuesto de la fórmula (X)



(X),

en la que $Z^1$ tiene el significado indicado anteriormente,

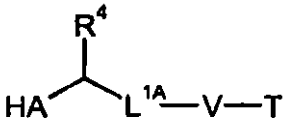


(IV-A),

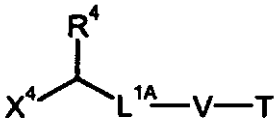
en compuestos de la fórmula (IV-A)

en la que A, $L^{1A}$, $L^{1B}$, V, $Z^1$, $R^1$, $R^2$ y $R^4$ tienen respectivamente los significados indicados anteriormente, y éstos se hacen reaccionar a continuación correspondientemente al procedimiento descrito anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden obtenerse, de manera análoga a la preparación de compuestos (IV), mediante reacción catalizada por bases de un compuesto de la fórmula (II) o (V) con un compuesto de la fórmula (XI) o (XII)



(XI)



(XII)

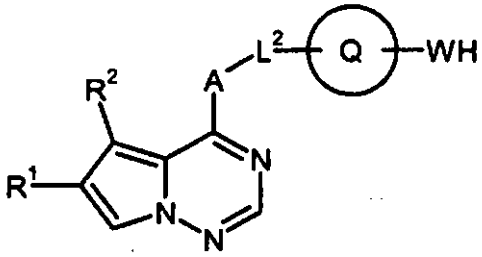
en las que A, $L^{1A}$, V y $R^4$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

T representa hidrógeno o un grupo de protección temporal de O o N

y

$X^4$ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato (véanse también los esquemas de reacción siguientes 1 y 2).

De un modo análogo también pueden prepararse compuestos de la fórmula (I), en la que $L^3$ representa un grupo de la fórmula •-W-$CH_2$-•• o •-W-$CH_2$-$CH_2$-••, en la que W tiene el significado mencionado anteriormente, transformando compuestos de la fórmula (XIII)



(XIII),

en la que A, $L^2$, Q, W, $R^1$ y $R^2$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

en presencia de una base, en un disolvente inerte, con un compuesto de la fórmula (XIV)

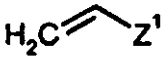
$$X^5-(CH_2)_n-Z^1 \qquad \text{(XIV)},$$

en la que $Z^1$ tiene el significado indicado anteriormente,

n representa el número 1 ó 2

y

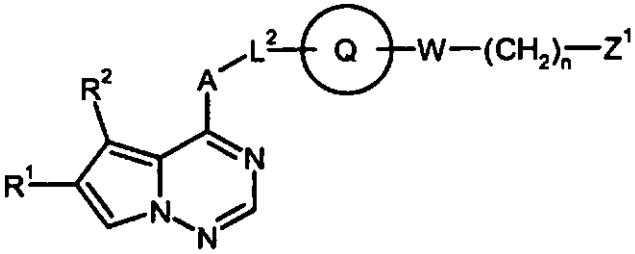
$X^5$ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato, o en el caso de que $L^3$ represente •-W-$CH_2CH_2$-••, con un compuesto de la fórmula (X)



(X),

en la que $Z^1$ tiene el significado indicado anteriormente,

en compuestos de la fórmula (IV-B)

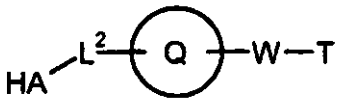


(IV-B),

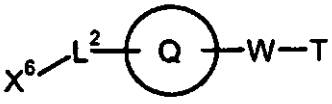
en la que A, $L^2$, Q, W, $Z^1$, $R^1$, $R^2$ y n tienen respectivamente los significados indicados anteriormente,

y éstos se hacen reaccionar adicionalmente a continuación correspondientemente al procedimiento descrito anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (XIII) pueden obtenerse, de manera análoga a la preparación de los compuestos (IV), mediante reacción catalizada por bases de un compuesto de la fórmula (II) o (V) con un compuesto de la fórmula (XIV) o (XVI)



(XV)



(XVI)

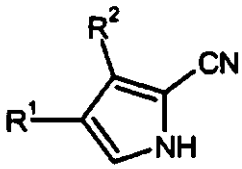
en las que A, $L^2$, Q y W tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

T representa hidrógeno o un grupo de protección temporal de O o N

$X^6$ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato (véanse también los esquemas de reacción siguientes 1 y 2).

Para las etapas del procedimiento (VIII) + (IX) o (X) → (IV-A), (II) + (XI) → (VIII), (V) + (XII) → (VIII), (XIII) + (XIV) o (X) → (IV-B), (II) + (XV) → (XIII) y (V) + (XVI) → (XIII) se usan los parámetros de reacción descritos para las reacciones anteriores (II) + (III) → (IV) y (V) + (VI) → (IV) tales como disolventes, bases y temperaturas de reacción de un modo análogo.

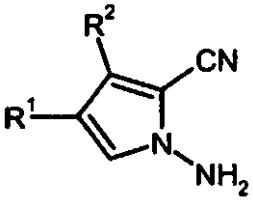
Los compuestos de las fórmulas (II) y (V) pueden prepararse aminando 2-cianopirroles de la fórmula (XVII)



(XVII),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente,

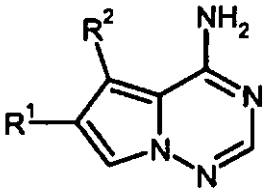
con ayuda de un derivado de hidroxilamina tal como o-mesitilensulfonilhidroxilamina u óxido de (aminooxi)-[bis(4-metoxifenil)] fosfina [véase Smulik y col., Organic Letters 2003, 5 (22), 4187] en presencia de una base dando compuestos de la fórmula (XVIII)



(XVIII),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente, y éstos, a continuación,

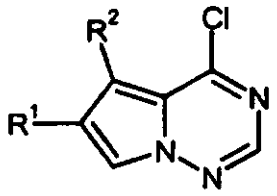
[a] bien se condensan con formamida dando compuestos de la fórmula (V-A)



(V-A),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente,

y dado el caso a continuación se hacen reaccionar con nitrito de isoamilo en presencia de una fuente de cloruro tal como cloruro de hidrógeno o cloruro de cobre (II), dando compuestos de la fórmula (II-A)

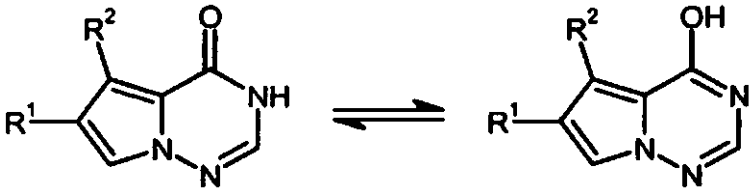


(II-A),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente,

o bien

[b] se condensan con ácido fórmico en presencia de acetanhidrido dando compuestos de la fórmula (V-B)

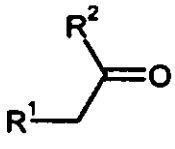


(V-B),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente,

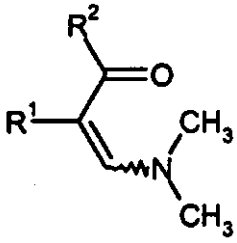
y, dado el caso, a continuación, se transforman usando oxicloruro de fosforo en compuestos de la fórmula (II-A) (véase también el esquema de reacción 3 siguiente).

Los compuestos de la fórmula (XVII), a su vez, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (XIX)



(XIX),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente, con un acetal de dimetilformamida dando compuestos de la fórmula (XX)



(XX),

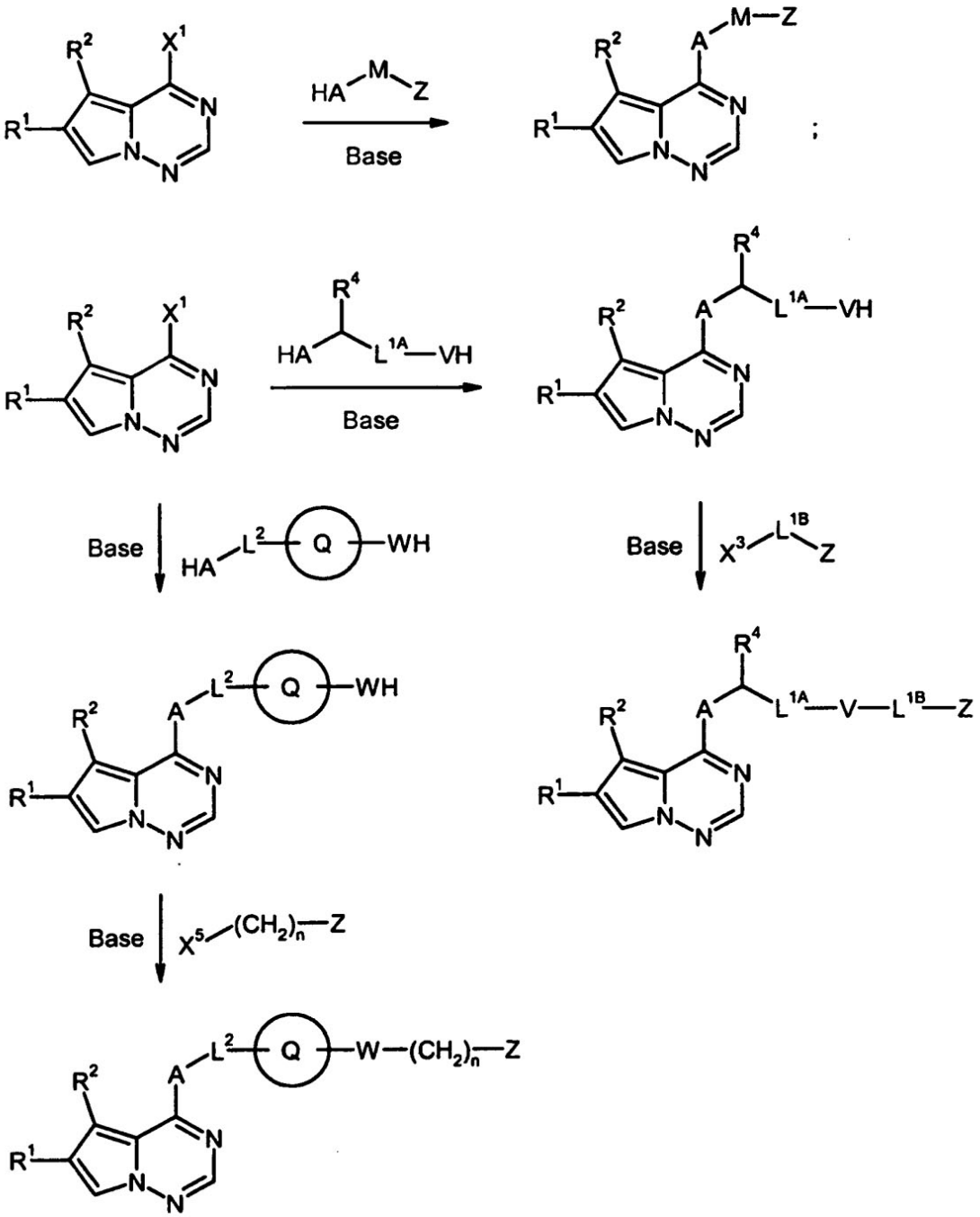
en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados anteriormente,

y éstos, a continuación, se condensan en condiciones ácidas con 2-amino-2-cianoacetamida (véase también el esquema de reacción 3 siguiente).

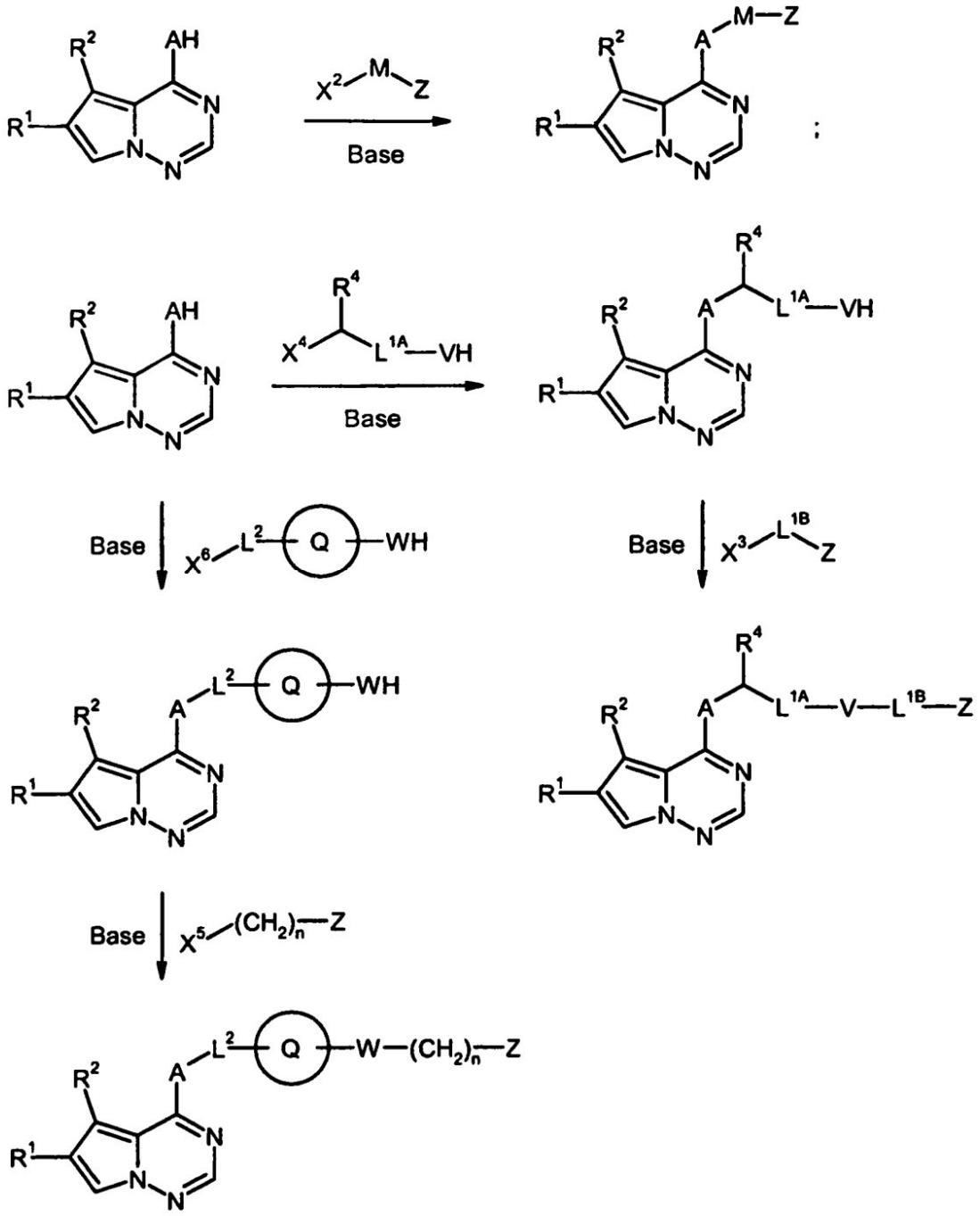
Los compuestos de la fórmula (III), (VI), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XVI) y (XIX) están disponibles comercialmente, son conocidos por la bibliografía o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por la bibliografía.

La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse por ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis:

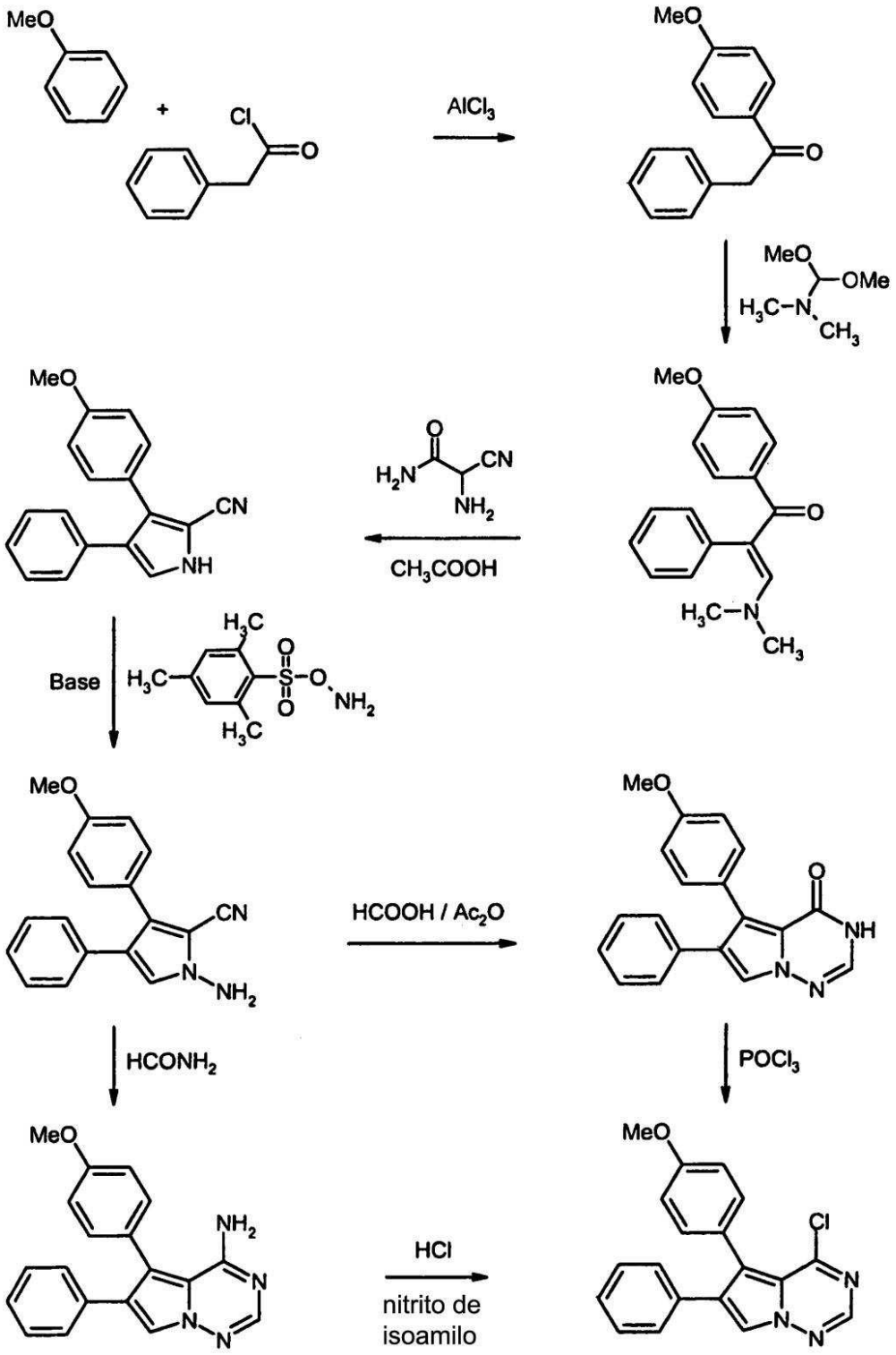
Esquema 1:



Esquema 2


R2
AH
R1
N
N
N
X2
M
Z
Base
A
M—Z
;
R4
X4
L1A—VH
L1A—VH
Base
X6
L2
Q
WH
X3
L1B
Z
L2
Q
WH
L1A—V—L1B—Z
X5
(CH2)n—Z
W—(CH2)n—Z

Esquema 3:
Síntesis de derivados de pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina sustituidos con diarilo




Los compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y en animales. En el caso de los compuestos según la invención se trata de activadores no prostanoides, química y metabólicamente estables, del receptor IP que imitan la actividad biológica de la $PGI_2$.

Son adecuados, en particular, para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, angina de pecho estable e inestable, tensión arterial alta e insuficiencia cardiaca, la hipertensión pulmonar, para la prevención y/o la el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, así como hemorragias subaracnoideas, y para impedir restenosis tales como, por ejemplo, después de terapias trombólisis, angioplastias percutáneas transluminales (PTA), angioplastias coronarias (PTCA) y derivaciones.

Los compuestos según la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión pulmonar (PH), incluidas sus diversas manifestaciones. Por lo tanto, los compuestos según la invención son adecuados especialmente para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) y sus subformas, tales como las enfermedades fibróticas idiopáticas, de origen familiar y, por ejemplo, con hipertensión portal, infección por VIH o hipertensión arterial pulmonar asociada a medicamentos o toxinas inadecuadas.

Los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de otras formas de hipertensión pulmonar. Pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión pulmonar en el caso de enfermedades auriculares izquierdas o ventriculares izquierdas, así como en enfermedades de válvulas cardiacas de la parte izquierda. Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión pulmonar en el caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intesticial, fibrosis pulmonar, síndrome de apnea del sueño, enfermedades con hipoventilación alveolar, enfermedad de la altura, y transtornos del desarrollo pulmonares.

Además, los compuestos según la invención adecuados para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar debida a enfermedades trombóticas y/o embolicas crónicas, tales como, por ejemplo, tromboembolia de las arterias pulmonares próximas, obstrucción de las arterias pulmonares distales y embolia pulmonar. Además, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión arterial pulmonar acompañada de sarcoidosis, histiocitosis X o linfangioleiomiomatosis, así como una hipertensión arterial pulmonar provocada por una compresión vascular exterior (ganglios linfáticos, tumores, mediastanitis fibrosante).

Además, los compuestos según la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades vasculares periféricas o cardiacas, de enfermedades obstructivas periféricas (PAOD, PVD), así como de trastornos del riego sanguíneo.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de arterioesclerosis, hepatitis, enfermedades asmáticas, enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias (COPD), edema pulmonar, enfermedades pulmonares fibrosas tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y ARDS, enfermedades vasculares inflamatorias tales como esclerodermia y lupus eritematoiso, de deficiencias renales y osteoporosis, así como para la prevención y el tratamiento de enfermedades cancerosas, en particular de tumores metastásicos.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse también como aditivo al medio de conservación de órganos para transplantes tales como, por ejemplo, riñones, pulmones, corazón o células insulares.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos, o cuando sea necesario, en combinación con otros principios activos. Son otro objeto de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden mencionar como principios activos adecuados para combinación, por ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO de inhalación;

- compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), tales como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;

- estimulantes independientes de NO pero dependientes de hemo de la guanilatociclasa tales como, particularmente, los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

- activadores de guanilatociclasa independientes de NO y hemo, tales como, en particular, los compuestos que se describen en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y

WO 02/070510;

- Compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana (HNE) inhibieren, tales como, por ejemplo sivelestat, DX-890 (reltran), elafino o, en particular, los compuetos que se describen en los documentos WO 03/053930, WO 2004/020410, WO 2004/020412, WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/080372, WO 2005/082863 y WO 2005/082864;

- compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señales, tales como, por ejemplo, del grupo de los inhibidores de tirosinquinasa, en particular del grupo de inhibidores de la tirosinquinasa y/o serina/treoninquinasa;

- Compuestos que inhiben la epoxidhidrolasa soluble (EHs), tales como, por ejemplo, N,N'-diciclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-il-ureido)-dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}-urea;

- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;

- Agonsitas de los receptores VPAC, tales como, por ejemplo y preferentemente, el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP);

- agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;

- principios activos hipotensores, por ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, inhibidores de quinasa rho, así como diuréticos; y/o

- principios activos modificadores del metabolismo de grasas, por ejemplo y preferentemente del grupo de agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa tales como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferente, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de quinasa, tal como, por ejemplo y preferentemente, canertinib, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafamib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, sorafenib, sunitinib, bortezomib, lonidamina, leflunomid, fasudil o Y-27632.

Se entiende por agentes con actividad antitrombótica preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos tal como, por ejemplo y preferentemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina tal como, por ejemplo y preferentemente, ximelagatrano, melagatrano, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa tal como, por ejemplo y preferentemente, tirofibano o abciximab.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa tal como, por ejemplo y preferentemente, rivaroxabán, DU-176b, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como, por ejemplo y preferentemente, cumarina.

Se entiende por agentes hipotensores preferentemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoide, inhibidores de rho-quinasaasí como diuréticos.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio tal como, por ejemplo y preferentemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1 tal como, por ejemplo y preferentemente, prazosina.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptor beta tal como, por ejemplo y preferentemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con antagonistas de angiotensina AII tales como, por ejemplo y preferentemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE tales como, por ejemplo y preferentemente, enalaprilo, captoprilo, lisinoprilo, ramiprilo, delaprilo, fosinoprilo, quinoprilo, perindoprilo o trandoprilo.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tales como, por ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina tales como, por ejemplo y preferentemente, aliskireno, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides tales como, por ejemplo y preferentemente, espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferente de la invención se administran compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de rho-quinasa tales como, por ejemplo y preferentemente, fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

En una forma de realización preferente de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético, tal como, por ejemplo y preferentemente, furosemida.

Se entiende por agentes modificadores del metabolismo de grasas preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo y preferentemente, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiromo (CGS 26214).

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de estatinas tal como, por ejemplo y preferentemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa tal como, por ejemplo y preferentemente, BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo y preferentemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo y preferentemente, implitapida, BMS-201038, R-103757

o JTT130.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma tal como, por ejemplo y preferentemente, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de PPAR-delta tal como, por ejemplo y preferentemente, GW501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo y preferentemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo y preferentemente, orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácidos biliares tal como, por ejemplo y preferentemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares tal como, por ejemplo y preferentemente, inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como, por ejemplo y preferentemente, gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración, pueden administrarse los compuestos según la invención en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuados según el estado de la técnica formas de aplicación de buen funcionamiento que suministran los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o retardantes o insolubles que controlan la liberación de los compuestos según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando la etapa de reabsorción (por vía, por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las demás vías de administración, son adecuadas, por ejemplo, formas farmaceúticas por inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/obleas o cápsulas de administración lingual, sublingual y bucal, supositorios, preparados auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral y la intravenosa.

Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de forma conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen, entre otras cosas, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos

y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o el aroma.

En general, se considera ventajoso administrar, en el caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En el caso de administración oral, la dosis asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y, de forma muy particularmente preferente, a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del punto temporal o del intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos de la cantidad mínima mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior indicado. En caso de administrar cantidades más grandes puede ser recomendable repartir las mismas entre varias dosis individuales durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

**Ejemplos**

Abreviaturas:

| | |
|---|---|
| abs. | absoluto |
| Ac | acetilo |
| $Ac_2O$ | anhídrido acético |
| aq. | acuoso, solución acuosa |
| c | concentración |
| CCF | cromatografía en capa fina |
| IQD | ionización química directa (en EM) |
| DIBAH | hidruro de diisobutilaluminio |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| d.t. | del valor teórico (en rendimientos) |
| ee | exceso enantiomérico |
| IE | ionización por impacto electrónico (en EM) |
| eq | equivalente(s) |
| IEP | ionización por electropulverización (en EM) |
| Pf. | punto de fusión |
| sat. | saturado |
| h | hora(s) |
| HPLC | cromatografía líquida de alta presión |
| cat. | catalítico |
| conc. | concentrado |
| CL-EM | espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida |

| | |
|---|---|
| Me | metilo |
| min | minuto(s) |
| EM | espectroscopia de masas |
| RMN | espectrometría de resonancia nuclear |
| rac. | racémico |
| FI | fase inversa (en HPLC) |
| TA | temperatura ambiente |
| Tr | tiempo de retención (en HPLC) |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |

Procedimientos de CL-EM

Procedimiento 1:

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 m 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; caudal: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50 ℃; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2:

instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 m, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; estufa: 50 ºC, caudal: 0,33 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3:

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 m MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,1 min 90 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A → 4,01 min 90 % de A; caudal: 2 ml/min; estufa: 50 ºC; detección UV: 210 nm.

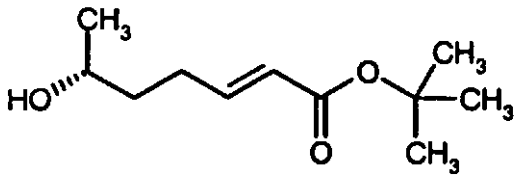
Procedimiento 4:

instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3m, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 1 de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 1 de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml) → 5,00 min 100 % de A; estufa: 55 ºC; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

**<u>Compuestos de partida e intermedios:</u>**

**<u>Ejemplo 1A</u>**

Éster terc-butílico del ácido (2E, 6R)-6-hidroxihept-2-enoico




Solución A: Se suspendieron 10,71 g (267,7 mmol) de hidruro de sodio al 60 % en 150 ml de THF abs. y se añadieron con enfriamiento 43,3 ml (276,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido P,P-dimetilfosfonoacético. La mezcla se agitó a TA generando una solución después de 30 min.

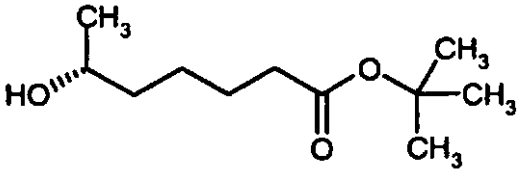
A una solución enfriada a -78 ºC de 17,87 g (178,5 mmol) de (R)-γ-valerolactona [(5R)-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona] en 200 ml de THF abs. se añadieron gota a gota 187,4 ml (187,4 mmol) de una solución 1 M de DIBAH en THF. La solución se agitó 1 h a -78 C y a continuación se añadió la solución A preparada anteriormente. Después de concluir la adición la mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se añadió a 300 ml de acetato de etilo y se agitó con 50 ml de solución concentrada de tartatro de potasio y sodio. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 32,2 g (90,1 % d. t.) del producto objetivo, que contenía cantidades reducidas del isómero cis.

EM (IQD): m/z = 218 $(M+H4)^+$.

RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 6,70 (dt, 1H), 5,73 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,04 (d, 3H).

**Ejemplo 2A**

Éster terc-butílico del ácido (-)-6-hidroxiheptanoico




Se disolvieron 32,2 g (160,8 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2S,6R)-6-hidroxihept-2-enoico en 200 ml de etanol y se añadieron 1,7 g de paladio al 10 % sobre carbón. La mezcla se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno (presión normal) durante 2 h y, a continuación, se separó por filtración sobre celite. El filtrado se concentró al vacío. Se obtuvieron a partir del residuo por cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1 ^ 6:1) 15,66 g del producto objetivo (48,1 % d. t.).

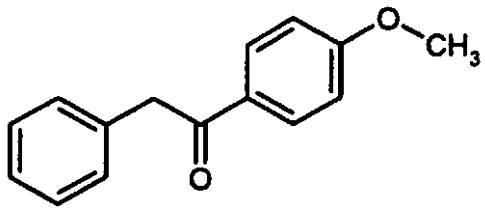
EM (IQD): m/z = 220 $(M+NH_4)^+$.

RMN de $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,85-3,75 (m, 1H), 2,22 (t, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,53-1,30 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -21°, c = 0,118, cloroformo.

**Ejemplo 3A**

1-(4-Metoxifenil)-2-feniletanona



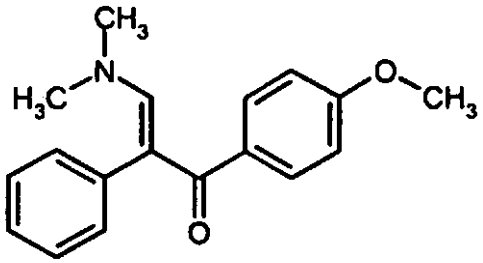

Se añadieron gota a gota 10,0 g (64,7 mmol) de cloruro de ácido fenilacético a 0 ℃ a una suspensión de 9,86 g (73,9 mmol) de tricloruro de aluminio en 200 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se agitó durante 5 min a 0 ℃, antes de añadir gota a gota 6,66 g (61,6 mmol) de anisol (temperatura interna 5-8 ºC). Al finalizar la adición se retiró el enfriamiento y la mezcla se agitó durante 2,5 h a TA. A continuación se vertió el preparado con agitación vigorosa sobre agua helada. Después de la adición de ácido clorhídrico concentrado se extrajo con 1,2-dicloroetano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, lejía de hidróxido de sodio 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se secó al alto vacío. Se obtuvieron 16,24 g del producto objetivo, que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 2,50 min; m/z = 227 $(M+H)^+$

RMN de $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 8,04 (d, 2H), 7,35-7,20 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

**Ejemplo 4A**

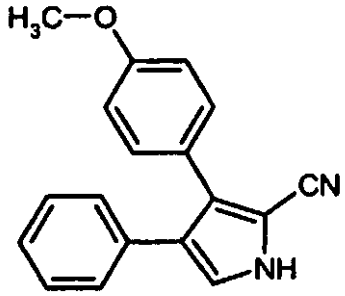
3-(Dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-fenilprop-2-en-1-ona



Se disolvieron 21,7 g (95,9 mmol) de 1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona en 110 ml de tolueno, se calentaron a 50 ºC y se añadieron 19,1 ml (143,9 mmol) de N,N-dimetilformamida-dimetilacetal. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 ºC y, a continuación, después de enfriar, se concentró al vacío. El residuo se recogió varias veces sucesivas en tolueno y se concentró en cada caso de nuevo al vacío hasta sequedad. El sólido generado se agitó en éter de petróleo, se separó por filtración y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 24,26 g del producto objetivo (89,9 % d.t.). RMN de $^{1}H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7,37 (d, 2H), 7,31-7,18 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,68 (s, 6H).

**Ejemplo 5A**

3-(4-Metoxifenil)-4-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

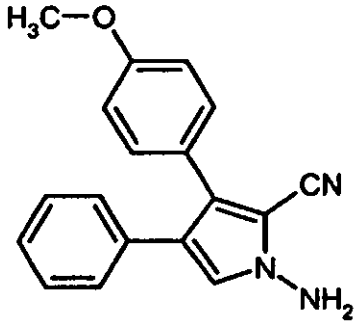


A una solución de 24,0 g (85,3 mmol) de 3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-2-fenilprop-2-en-1-ona en 144 ml de ácido acético se añadieron 8,45 g (85,3 mmol) de 2-amino-2-cianoacetamida. La mezcla de reacción se calentó 1 h a 80 ºC. Después de enfriar a TA se añadieron 5 ml de ácido sulfúrico y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a TA. A continuación, se vertió el preparado en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 6:1 → 4:1). Se obtuvieron 13,49 g del producto objetivo (49,2 % d.t.). CL-EM (procedimiento 1): Tr = 2,65 min; m/z = 275 $(M+H)^+$

RMN de $^{1}H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 12,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 7H), 6,94 (d, 2H), 3,80 (s, 3H).

**Ejemplo 6A**

1-Amino-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo



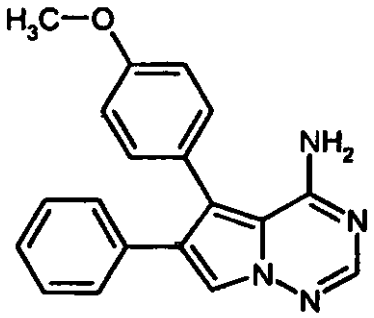
A una suspensión enfriada de 700 mg (17,5 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio en 30 ml de DMF en atmósfera de argón se añadió gota a gota una solución de 960 mg (2,5 mmol) de 3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo en 3,4 ml de DMF. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 ºC. A continuación se añadió una solución de 1.130 mg (aproximadamente 5 mmol) de o-mesitilensulfonilhidroxilamina (todavía ligeramente húmeda (con agua), recién preparada según Synthesis, 1972,140; cuidado: puede ser explosiva en estado seco) en aproximadamente 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 ºC, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se añadió cuidadosamente solución de cloruro de amonio sat. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se obtuvieron 594 mg del producto objetivo (58,7 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 2): Tr = 1,23 min; m/z = 290 $(M+H)^+$

RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7,31 (s, 1H), 7,29-7,11 (m, 7H), 6,95 (d, 2H), 6,49 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

**Ejemplo 7A**

4-Amino-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazina



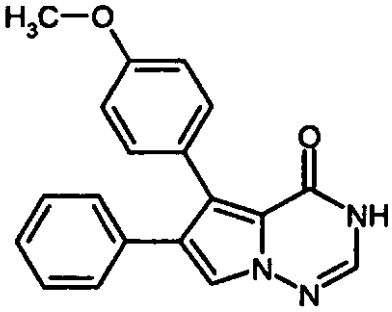

Se dispusieron 590 mg (2,04 mmol) de 1-amino-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo en 1,6 ml de formamida y se calentaron en el microondas a 140 ºC. Después de 10 h se enfrió la mezcla a TA y se añadió agua y mucho acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró en su mayor parte al vacío y la suspensión remanente se trató con acetonitrilo. El sólido precipitado se separó mediante filtración con succión y se secó al alto vacío. Se obtuvieron 456 mg del producto objetivo (70,7 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 3): Tr = 1,77 min; m/z = 317 $(M+H)^+$

RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30-7,16 (m, 7H), 7,03 (d, 2H), 4,95 (s ancho, 2H), 3,81 (s, 3H).

**Ejemplo 8A**

5-(4-Metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

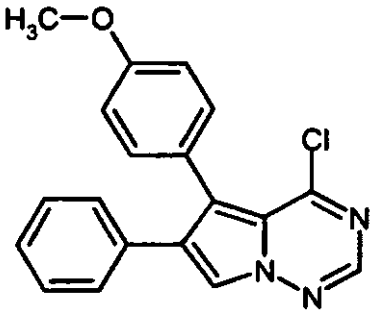



Se enfriaron 2,4 ml (25,9 mmol) de anhídrido acético a 0 ℃ y se añadieron gota a gota 1,2 ml (31,1 mmo l) de ácido fórmico. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 ºC. A continuación se añadieron 300 mg (1,04 mmol) de 1-amino-3-(4-metoxifenil)-4-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 130 ºC (temperatura de baño) y se agitó durante 24 h. Después de enfriar la mezcla de reacción se concentró al alto vacío y el residuo se recogió en un poco de DMSO. El producto se aisló mediante HPLC preparativo en fase inversa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 47,8 mg del compuesto objetivo (14,5 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 1): Tr = 2,30 min; m/z = 318 $(M+H)^+$ RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ =11,54 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 3,78 (s, 3H).

**Ejemplo 9A**

4-Cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazina



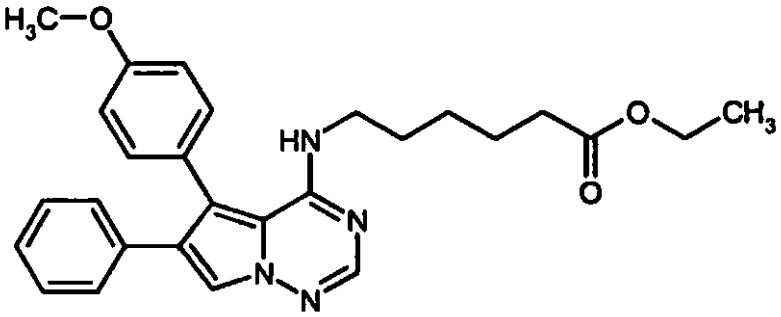

Se añadieron 76 mg (0,24 mmol) de 5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazin-4(3H)-ona a TA a 0,45 ml (4,79 mmol) de oxicloruro de fósforo. La suspensión se calentó durante 3 h a reflujo, llevando el sólido a disolución. Después de enfriar se diluyó con diclorometano y con se añadió agua y solución de amoniaco (valor de pH de la fase acuosa de aproximadamente 9). Después de separar las fases, se extrajo de nuevo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se diluyeron al vacío. Después de HPLC preparativo en fase inversa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) se obtuvieron 62,7 mg del producto objetivo (78,0 % d.t.). CL-EM (procedimiento 3): Tr = 2,43 min; m/z = 336 $(M+H)^+$

RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 8,61 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 7H), 6,97 (d, 2H), 3,80 (s, 3H).

**Ejemplos de realización:**

**Ejemplo 1**

Éster etílico del ácido (6-{[5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazin-4-il]amino}hexanoico



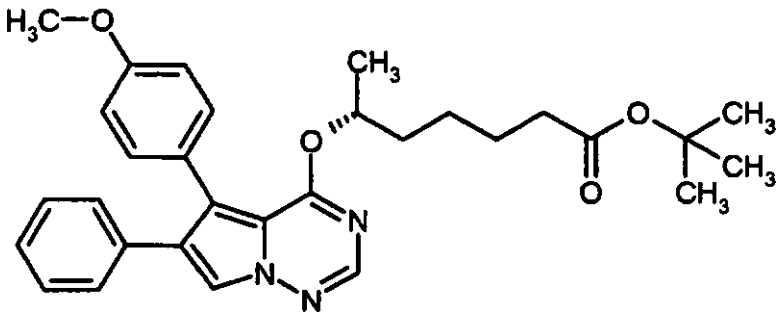

A una mezcla de 87,0 mg (0,275 mmol) de 4-amino-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo-[2,1-f][1,2,4]triazina y 92,0 mg (0,412 mmol) de éster etílico de ácido 6-bromohexanoico en 0,32 ml de DMF abs. se añadieron a 0 ºC 11,6 mg (0,289 mol, al 60 %) de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 2 h a esta temperatura, antes de vertirla sobre agua. Se extrajo básicamente con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 49,4 mg del compuesto objetivo (39,2 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 3): Tr = 2,53 min; m/z = 459 $(M+H)^+$

RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,28-7,17 (m, 5H), 7,03 (d,2H), 5,28 (t, 1H), 4,03 (c,2H), 3,82 (s, 3H), 3,34 (c, 2H), 2,24 (t, 2H), 1,49-1.41 (m, 2H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 1,13-1,05 (m, 2H).

**Ejemplo 2**

Éster terc-butílico del ácido (6R)-6-{[5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo[2,1-F][1,2,4]triazin-4-il]oxi}heptanoico.



A una solución de 61,0 mg (0,182 mmol) de 4-cloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirrolo-[2,1-F][1,2,4]triazina y 51,4 mg (0,254 mmol) de éster terc-butílico del ácido (-)-6-hidroxiheptanoico en 0,27 ml de DMF abs. se añadieron gota a gota a -5 ºC en atmósfera de argón 0,24 ml (0,24 mmol) de una solución 1 M de base P4-fosfaceno en THF. Al finalizar la adición, la mezcla se calentó a 0 ºC y se agitó a 40 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente mediante HPLC preparativa en FI (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 21,2 mg del producto objetivo (23,3 % d.t.).

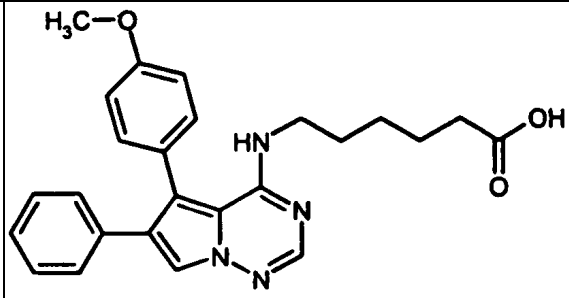
CL-EM (procedimiento 4): Tr = 3,29 min; m/z = 502 $(M+H)^+$

RMN de $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 7H), 6,83 (d, 2H), 5,30 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 1,54-1,45 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,28 (d, 3H), 1,22-1,10 (m, 2H).

**Instrucciones generales A: Hidrólisis de ésteres metílicos o etílicos dando los ácidos carboxílicos correspondientes**

A una solución del éster metílico o metílico en THF o THF/metanol (1:1) (concentración aproximadamente 0,05 a 0,5 mol/l)se añaden a TA 1,5 a 10 eq. de hidróxido de sodio en forma de solución acuosa 1 N. La mezcla se agita durante un periodo de 0,5-18 h a TA y, a continuación, se neutraliza o se acidifica levemente con ácido clorhídrico 1 N. A este respecto, en caso de que precipite un sólido, puede aislarse el producto por filtración, lavado con agua y secado al alto vacío. Alternativamente se aísla el compuestos objetivo directamente a partir del producto bruto, dado el caso después del procesamiento extractivo con diclorometano, por HPLC preparativa en FI (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) o se purifica mediante agitación en un disolvente inerte.

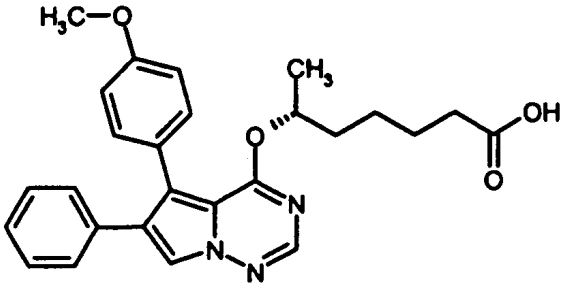
El ejemplo de realización siguiente se obtuvo según las instrucciones generales A:

| Ejemplo | Estructura | Datos analíticos |
|---|---|---|
| 3 |  | CL-EM (procedimiento 1):<br>Tr = 2,49 min; m/z = 431 $(M+H)^+$<br>RMN de $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ =12,02 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (s, 1H),7,31 (d, 2H), 7,28-7,16 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 5,29 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,47-1,32(m,4H), 1,14-1,05 (m, 2H). |

**Instrucciones generales B: Disociación del éster terc-butílico dando los ácidos carboxílicos correspondientes**

Se añade gota a gota a 0 ºC a TA ácido trifluoroacético (TFA) a una solución del éster terc-butílico en diclorometano (concentración de aprox. 0,1 a 1,0 mol/l; con adición opcional de una gota de agua), hasta alcanzar una relación de diclorometano/TFA de aprox. 2:1 a 1:2. Se agita la mezcla de reacción durante 1-18 h a TA y, a continuación, se concentra al vacío. Alternativamente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y solución de cloruro de sodio, se seca y se concentra al vacío. El producto bruto puede purificarse, en caso de que sea necesario, por ejemplo mediante HPLC preparativa en FI (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

El ejemplo de realización siguiente se obtuvo según las instrucciones generales B:

| Ejemplo | Estructura | Datos analíticos |
|---|---|---|
| 4 |  | CL-EM (procedimiento 4):<br>Tr = 2,66 min; m/z = 446 $(M+H)^+$<br>RMN de $^1H$ (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ =11,94 (s ancho,<br>1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,29-7,14 (m, 7H),<br>6,89 (d, 2H), 5,27 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,10 (t,<br>2H), 1,49-1,32 (m, 4H), 1,21 (d, 3H), 1,15-1,02<br>(m, 2H).<br>$[\alpha]_D^{20}$ = -81°, c = 0,105, cloroformo. |

B Valoración de la actividad farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos según la invención puede demostrarse en los ensayos siguientes:

B-1. Estudios de unión con receptores de prostaciclina (receptores IP) de membranas de trombocitos humanos

Para obtener las membranas de trombocitos se centrifugan 50 ml de sangre humana (capa leucocitaria con estabilizante CDP, empresa Maco Pharma, Langen) durante 20 min a 160 x g. El sobrenadante (plasma rico en plaquetas, PRP) se separa y, a continuación, se centrifuga otra vez a 2000 x g durante 10 min a temperatura ambiente. El sedimento se resuspende en tris-(hidroximetil)-aminometano 50 mM, que está ajustado con ácido clorhídrico 1 N a un pH de 7,4, y se mantiene a -20 ºC durante la noche. Al día siguiente la suspensión se centrifuga a 80.000 x g y 4 ℃ durante 30 min. El sobrenadante se desecha. El sedimento se resuspende en tris-(hidroximetil)-aminometano 50 mM / ácido clorhídrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,25 mM, pH 7,4, y a continuación se centrifuga de nuevo a 80000 x g y 4º C durante 30 min. El sedimento de membrana se recoge en tampón de unión (tris-(hidroximetil)-aminometano 50 mM / ácido clorhídrico, cloruro de magnesio 5 mM, pH 7,4) y se almacena hasta un ensayo de unión a -70 ºC.

Para el ensayo de unión se incuba en $^3H$-Iloprost (592 GBq/mmol, empresa AmershamBioscience) 3 nM durante 60 min con 300-1000 µg/ml de membrana de trombocitos humanos por preparación (max. 0,2 ml) en presencia de sustancia de ensayo a temperatura ambiente. Después de la detención, se añaden a las membranas tampón de unión frío y se lavan con albúmina de suero de carnero al 0,1 %. Tras añadir centelleador Ultima Gold, la radioactividad unida a las membranas se cuantifica con un contador de centelleo. La unión no específica se define como radioactividad en presencia de Iloprost 1 µM (empresa: Cayman Chemical, Ann Arbor) es por regla general < 25 % de la radioactividad total unida. Los datos de unión (valores de $CI_{50}$) se determinan con el programa GraphPad Prism Versión 3.02.

En la tabla 1 se indican los resultados representativos de los compuestos según la invención:

Tabla 1

| Nº de ejemplo | $CI_{50}$ [nM] |
|---|---|
| 3 | 636 |
| 4 | 224 |

B-2. Estimulación del receptor IP sobre las células completas

La actividad del agonista IP de la sustancia de ensayo se determina usando la línea celular de eritroleucemia humana (HEL), que expresa endógenamente el receptor IP [Murray, R., FEBS Letters 1989, 1: 172-174]. Para ello las células en suspensión (4 x $10^7$ células/ml) se incuban en tampón [HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) 10 mM / PBS (solución salina tamponada con fosfato, empresa; Oxoid, Reino Unido)], cloruro de calcio 1 mM, cloruro de magnesio 1 mM, IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) 1 mM, pH 7,4, con la sustancia de ensayo correspondientes durante 5 minutos a 30 ºC. A continuación se detiene la reacción mediante la adición de etanol enfriado a 4 ºC y las preparaciones se almacenan durante 30 minutos a 4 ºC. A continuación, las muestras se centrifugan a 10.000 x g y 4 ºC. El sobrenadante resultante se desecha y el sedimento se usa para la determinación

de la concentración de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en un radioinmunoensayo de AMPc obtenido comercialmente (empresa: IBL, Hamburgo, Alemania). Los agonistas IP conducen en este ensayo a un aumento de la concentración de AMPc; los antagonistas IP son inactivos. La concentración eficaz (valores de $CI_{50}$) se determina con el programa GraphPad Prism Versión 3.02.

B-3. Inhibición de la agregación de trombocitos in vitro

Para determinar la inhibición de la agregación de trombocitos se usa sangre de probandos sanos de ambos sexos. A una parte de solución de citrato de sodio al 3,8 % como coagulante se añaden 9 partes de sangre. La sangre se centrifuga a 900 revoluciones/min durante 20 min. El valor del pH del plasma rico en plaquetas obtenido se ajusta con solución ACD (citrato de sodio/ácido cítrico/glucosa) a pH 6,5. A continuación, los trombocitos se separan por centrifugación, se recogen en tampón y se separan por centrifugación de nuevo. El precipitado de trombocitos se recoge en tampón y, adicionalmente, se resuspende con cloruro de calcio de concentración 2 mmol/l.

Para medir las agregaciones se incuban partes alícuotas de la suspensión de trombocitos con la sustancia de ensayo durante 10 min a 37 ºC. A continuación, se determina la agregación añadiendo ADP de forma inducida y por medio de procedimientos turbidométricos según Born en el agregómetro a 37 ºC [Born G.V.R., J. Physiol. (Londres) 168, 178-179 (1963)].

B-4. Medición de la tensión arterial en ratas narcotizadas

Se anestesiaron ratas Wistar con un peso corporal de 300-350 g con tiopental (100 mg/kg i.p.). Después de la traqueitomía se cateterizó la arteria femoral para medir la tensión arterial. Las sustancias que se van a analizar se administraron como solución oral por medio de sonda de alimentación a través de la vena femoral intravenosamente en un vehículo adecuado.

B-5. Modelo PAH en perros narcotizados

En este modelo animal de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) se usan perros Mongrel con un peso corporal de aproximadamente 25 kg. La anestesia comienza mediante administración i.v. lenta de 25 mg/kg de tiopental sodio (Trapanal®) y 0,15 mg/kg de cloruro de alcuronio (Alloferin®) y durante el experimento se mantiene por medio de una infusión continua de 0,04 mg/kg/h de Fentanyl®, 0,25 mg/kg/h de Droperidol (Dehidrobenzoperidol®) y 15 µg/kg/h de cloruro de alcuronio (Alloferin®). La influencia reflexiva sobre la frecuencia cardiaca mediante la disminución de la tensión arterial se minimiza mediante bloqueante autónomo [infusión continua de atropina (aproximadamente 10 µg/kg/h) y propanolol (aproximadamente 20 µg/kg/h)]. Después de la entubación los animales se enchufan a una máquina de respiración artificial con un volumen constante de respiración de tal modo que se alcanza una concentración de $CO_2$ al final de la espiración del 5 %. La respiración se realiza con aire ambiental, enriquecido con aproximadamente el 30 % de oxígeno (normoxia). Para medir los parámetros hemodinámicos se implanta un catéter lleno de líquido en la arteria femoral para medir la tensión arterial. Se inserta el catéter de flotación Swan-Ganz® de doble lumen en la arteria pulmonar a través de la vena yugular (lumen distal para medir la tensión pulmonar arterial, lumen próximo para medir la presión venosa central). La presión ventricular izquierda se mide después de la introducción de un catéter de micropunta (Millar® Instruments) a través de la arteria carótida en el ventrículo izquierdo y se deduce de la misma el valor de dP/dt para la contractibilidad. Las sustancias se aplicaron i.v. a través de la vena femoral. Las señales hemodinámicas se registran y analizan por medio de un captadores de presión/potenciadores PONEMAH® como programa de registro de datos .

Para inducir una hipertensión pulmonar aguda, se usa como estímulo bien hipoxia o bien una infusión continua de tromboxano $A_2$ o análogo de tromboxano $A_2$. La hipoxia agua se induce mediante disminución graduada del oxígeno en el aire de respiración a aproxidamente el 14 %, de tal modo que los valores de PAPm aumentan a >25 mm Hg. En el caso de un análogo de tromboxano $A_2$ como estímulo, se infunden 0,21-0,32 µg/kg/min de U-46619 [9,11-dideoxi-9α,11α-epoxi-metano-prostaglandina $F_{2\alpha}$ (empresa Sigma)], para aumentar la PAPm a >25 mm Hg.

B-6. Modelo PAH en cerdos enanos Göttinger narcotizados

En este modelo animal de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) se usan cerdos enanos Göttinger con un peso corporal de aproximadamente 25 kg. La anestesia comienza con 30 mg/kg de quetamina (Ketavet®) i.m., seguida por una administración i.v. de 10 mg/kg de tiopental sodio (Trapanal®); se mantiene durante el experimento por medio de anestesia de inhalación de enflurano (2-2,5 %) en una mezcla de aire ambiental, enriquecido con un 30-35 % de oxígeno/ $N_2O$ (1:1,5). Para medir los parámetros hemodinámicos se implanta un catéter lleno de líquido en la arteria carótida para medir la tensión arterial. Se inserta el catéter de flotación Swan-Ganz® de doble lumen en la arteria pulmonar a través de la vena yugular (lumen distal para medir la tensión pulmonar arterial, lumen próximo para medir la presión venosa central). La presión ventricular izquierda se mide después de la introducción de un catéter de micropunta (Millar® Instruments) a través de la arteria carótida en el ventrículo izquierdo y se deduce de la misma el valor de dP/dt para la contractibilidad. Las sustancias se administran i.v. a través de la vena femoral. Las señales hemodinámicas se registran y analizan por medio de un captadores de presión/potenciadores PONEMAH® como programa de registro de datos.

Para inducir una hipertensión pulmonar aguda se usa como estímulo una infusión continua de un análogo de

tromboxano $A_2$. A este respecto, se infunden 0,12-0,14 µg/kg/min de U-46619 [9,11-dideoxi-9α,11α-epoxi-metano-prostaglandina $F_{2\alpha}$ (empresa Sigma)], para aumentar la PAPm a >25 mm Hg.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

Z

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se usa una fuerza de presión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto según la invención corresponden a 10 ml de suspensión oral.
Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol y a la suspensión se añade el compuesto según la invención. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar la hinchazón del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración oral:

Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg de compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

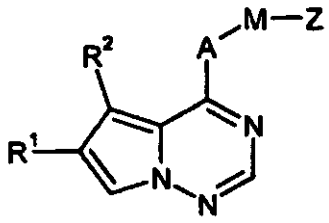
El compuesto según la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se prosigue el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

El compuesto según la invención se disuelve en una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente digerible (por ejemplo, solución isotónica de sal común, solución al 5 % de glucosa y/o solución al 30 % de PEG 400). La solución se filtra de manera estéril y se rellenan con ella recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto de fórmula (I)



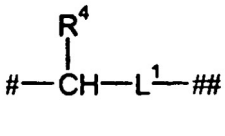
(I),

en la que

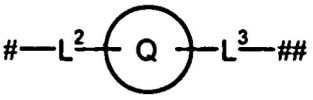
A representa O o N-$R^3$, en la que

$R^3$ significa hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_6$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$) o cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$).

M representa un grupo de la fórmula



o bien



en la que

# significa el sitio de unión con el grupo A y

## significa el sitio de unión con el grupo Z,

$R^4$ significa hidrógenoalquilo ($C_1$-$C_4$), que puede estar sustituido con hidroxilo o amino,

$L^1$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_7$) o alquenodiilo ($C_2$-$C_7$), que puede estar monosustituidos o bisustituidos con flúor, o un grupo de la fórmula *-$L^{1A}$-V-$L^{1B}$**, en la que

* significa el sitio de unión con el grupo -$CHR^4$,

** significa el sitio de unión con el grupo Z,

$L^{1A}$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_5$), que puede estar monosustituido o bisustituido, de forma igual o diferente, con alquilo ($C_1$-$C_4$) y/o alcoxi ($C_1$-$C_4$),

$L^{1B}$ un enlace o alcanodiilo ($C_1$-$C_3$), que puede estar monosustituido o bisustituido con flúor, y

V significa O o N-$R^5$, en la que

$R^5$ significa hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_6$) o cicloalquilo ($C_3$-$C_7$),

$L^2$ significa un enlace o alcanodiilo ($C_1$-$C_4$),

$L^3$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_4$), que puede estar monosustituido o bisustituido con flúor y en el que un grupo metileno puede estar sustituido por O o N-$R^6$, en la que

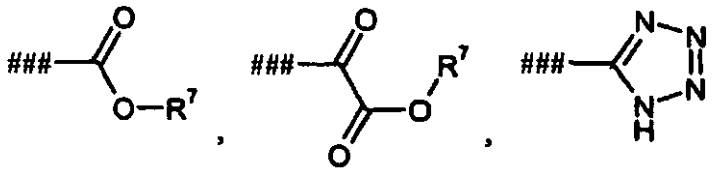
$R^6$ significa hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_6$) o cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), o significa alquenodiilo ($C_2$-$C_4$),

y

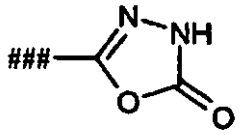
Q significa cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con restos

seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo ($C_1$-$C_4$), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi ($C_1$-$C_4$), trifluorometoxi, amino, mono-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino y di-alquil ($C_1$- $C_4$)-amino, puediendo estar el aqluilo ($C_1$-$C_4$), a su vez, sustituido con hidróxilo, alcoxi ($C_1$-$C_4$), amino, mono- o di-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino,

Z representa un grupo de la fórmula



o



en la que

### significa el sitio de unión con el grupo $L^1$ o $L^3$, y

$R^7$ significa hidrógeno o alquilo ($C_1$-$C_4$),

y

$R^1$ y $R^2$ representan, de forma igual o diferente, independientemente uno de otro, cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que en cada caso puede estar sustituido hasta tres veces, de forma igual o diferente, con restos seleccionados de la serie halógeno, ciano, nitro, alquilo ($C_1$-$C_6$), alquenilo ($C_2$-$C_6$), alquinilo ($C_2$-$C_4$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), cicloalquenilo ($C_4$-$C_7$), alcoxi ($C_1$-$C_6$), trifluorometilo, trifluorometoxi, alquiltio ($C_1$-$C_6$), acilo ($C_1$-$C_6$), amino, monoalquil-($C_1$-$C_6$)-amino, dialquil-($C_1$-$C_6$)-amino y acilamino ($C_1$-$C_6$),

pudiendo estar sustituidos el alquilo ($C_1$-$C_6$) y el alcoxi ($C_1$-$C_6$), a su vez, en cada caso, con ciano, hidroxilo, alcoxi ($C_1$-$C_4$), alquiltio ($C_1$-$C_4$), amino, mono- o di-alquil ($C_1$-$C_4$)-amino,

o

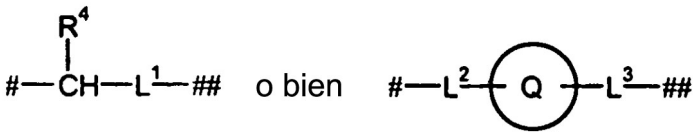
$R^1$ y/o $R^2$ representan fenilo, en el que dos restos unidos a átomos de carbono anulares adyacentes forman conjuntamente un grupo de la fórmula -O-$CH_2$-O-, -O-CHF-O-, -O-$CF_2$-O-, -O-$CH_2$-$CH_2$-O- o -O-$CF_2$-$CF_2$-O-,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

A representa O o NH,

M representa un grupo de la fórmula



en la que

# significa el sitio de unión con el grupo A y

## significa el sitio de unión con el grupo Z,

$R^4$ significa hidrógeno, metilo o etilo,

$L^1$ significa alcanodiilo ($C_3$-$C_7$), alquenodiilo ($C_3$-$C_7$) o un grupo de la fórmula *-$L^{1A}$-V-$L^{1B}$-**, en la que

* significa el sitio de unión con el grupo -$CHR^4$,

** significa el sitio de unión con el grupo Z,

$L^{1A}$ representa alcanodiilo ($C_1$-$C_3$), que puede estar monosustituido o bisustituido con metilo,

$L^{1B}$ representa alcanodiilo ($C_1$-$C_3$) y V O o N-$CH_3$,

$L^2$ significa un enlace, metileno, etano-1,1-diilo o etano-1,2-diilo,

$L^3$ significa alcanodiilo ($C_1$-$C_3$) o un grupo de las fórmulas •-W-$CH_2$-•• o •-W-$CH_2$-$CH_2$-••, en las que

• representa el sitio de unión con el anillo Q,

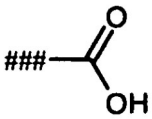
•• representa el sitio de unión con el grupo Z y

W representa O o N-$R^6$, en la que

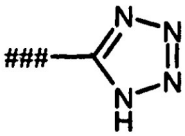
$R^6$ significa hidrógeno o alquilo ($C_1$-$C_3$), y

Q significa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o fenilo, que en cada caso pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o diferente, con restos seleccionados de la serie flúor, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y etoxi,

Z representa un grupo de la fórmula




o bien




en la que

### significa el sitio de unión con el grupo $L^1$ o $L^3$, y

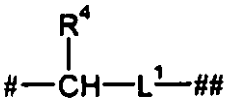
$R^1$ y $R^2$ son iguales o diferentes y representan independientemente uno de otro ciclopenten-1-ilo, ciclohexen1-ilo, fenilo, tienilo o piridilo, que en cada caso pueden estar monosustituidos o bisustituidos, de forma igual o diferente, con restos seleccionados de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo ($C_1$-$C_4$), alquenilo ($C_2$-$C_4$), alcoxi ($C_1$-$C_4$), trifluorometilo y trifluorometoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que

A representa O o NH,

M representa el grupo de la fórmula



en la que

# significa el sitio de unión con el grupo A

y

## significa el sitio de unión con el grupo Z,

$R^4$ significa hidrógeno o metilo,

y

$L^1$ saignifica butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo o un grupo de la fórmula *-$L^{1A}$-O-$L^{1B}$-**, en la que

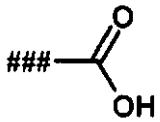
* significa el sitio de unión con el grupo -$CHR^4$,

** significa el sitio de unión con el grupo Z,

$L^{1A}$ representa metileno o etano-1,2-diilo, que puede estar monosustituido o bisustituido con metilo, y

$L^{1B}$ representa metileno o etano-1,2-diilo,

Z representa un grupo de la fórmula



en la que

## significa el sitio de unión con el grupo $L^1$,

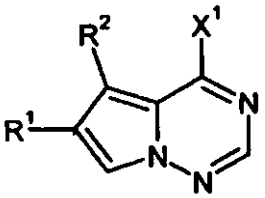
$R^1$ representa fenilo, que puede estar sustituido con flúor o cloro, y

$R^2$ representa fenilo, que puede estar sustituido con metilo, etilo, metoxi o etoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 3 en los que Z representa -COOH o -C(=O)-COOH, caracterizado porque se hacen reaccionar bien

[A] compuestos de la fórmula (II)

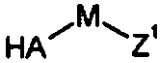


(II),

en la que $R^1$ y $R^2$ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 y

$X^1$ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, en particular cloro,

en un disolvente inerte, en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)

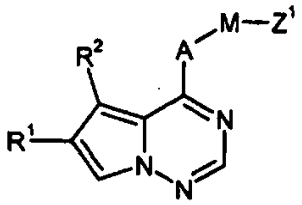


(III),

en la que A y M tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 y

$Z^1$ representa ciano o un grupo de la fórmula $-[C(O)]_y-COOR^{7A}$, en la que y significa el número 0 ó 1 y $R^{7A}$ significa alquilo ($C_1$-$C_4$),

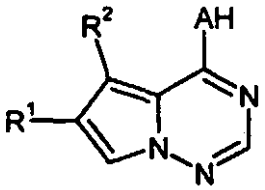
dando compuestos de la fórmula (IV)



(IV),

en la que A, M, Z', $R^1$ y $R^2$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente, o bien

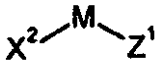
[B] compuestos de la fórmula (V)



(V),

en la que A, $R^1$ y $R^2$, en cada caso, tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3,

en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuestos de la fórmula (VI)

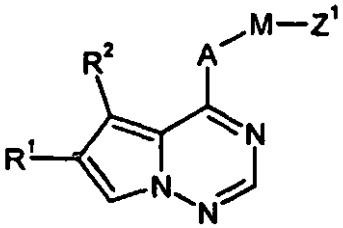


(VI),

en la que M tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3 y $Z^1$ tiene el significado indicado anteriormente y

$x^2$ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

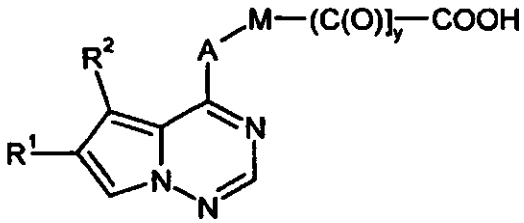
dando compuestos de la fórmula (IV)



(IV),

en la que A, M, $Z^1$, $R^1$ y $R^2$ tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y los compuestos de la fórmula (IV), a continuación, mediante hidrólisis del grupo éster o ciano $Z^1$ se transforman en los ácidos carboxílicos de la fórmula (I-A)



(I-A),

en la que A, M, $R^1$, $R^2$ e y tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

y éstos, dado el caso, se hacen reaccionar con (i) los disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

6. Uso de un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de angina de pecho, hipertensión pulmonar, enfermedades tromboembólicas y enfermedades obstructivas periféricas.

7. Medicamento que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno coadyuvante inerte no tóxico farmacéuticamente adecuado.

8. Medicamento que contiene un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con otro principio activo.

9. Medicamento según la reivindicación 7 u 8 para el tratamiento y/o la prevención de angina de pecho, hipertensión pulmonar, enfermedades tromboembólicas y enfermedades obstructivas periféricas.