



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 658**

51 Int. Cl.:
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04726960 .0**
96 Fecha de presentación : **13.04.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1641795**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Derivados de triaza- y tetraaza-antracenodiona, su preparación y su uso en productos farmacéuticos.**

30 Prioridad: **24.04.2003 EP 03009286**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2011

73 Titular/es:
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Weichert, Andreas;**
Strobel, Hartmut;
Wohlfart, Paulus;
Patek, Marcel;
Smrcina, Martin y
Weichsel, Aleksandra

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

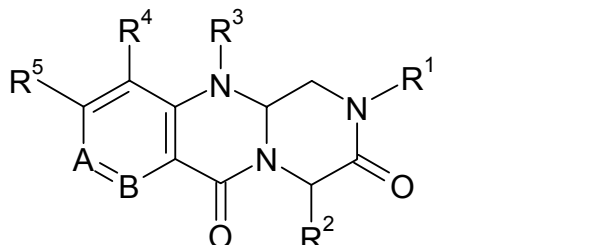
ES 2 362 658 T3

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 triaza- y tetraaza-antracenodiona, su preparación y su uso en productos farmacéuticos

5 La presente invención se refiere a derivados de triaza- y tetraaza-antracenodiona de la fórmula I,



10 en la que A, B y de R¹ a R⁵ tienen los significados indicados más adelante. Los compuestos de la fórmula I son valiosos compuestos farmacológicamente activos. Son útiles en el tratamiento de diversos estados de enfermedad, que incluyen trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis, trombosis, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Regulan en ascenso la expresión de la enzima óxido nítrico (NO) sintasa endotelial, y se pueden aplicar en dolencias en las que se desee una expresión incrementada de dicha enzima o un nivel de NO incrementado o la normalización de un nivel de NO disminuido. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

20 La NO sintasa endotelial (NOSe, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (monóxido de nitrógeno, NO) por oxidación de la arginina. El NO liberado por el endotelio es de importancia capital en diversos mecanismos cardiovasculares clave. Tiene un efecto vasodilatador e inhibe la agregación de las plaquetas, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células del músculo liso en el íntima.

25 La NO sintasa endotelial está sometida a la regulación fisiológica y patofisiológica, tanto a nivel transcripcional como a nivel post-transcripcional. La enzima ya presente en el endotelio puede sufrir una activación dependiente del calcio e independiente del calcio mediante la fosforilación de aminoácidos específicos, pero también por interacciones directas con proteínas específicas. Los estimuladores de esta, usualmente transitoria, liberación de NO son la arginina extracelular, el estrógeno 17β y el estímulo mecánico ejercido en la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (fuerza de cizallamiento). Este último conduce adicionalmente a la regulación de NOSe a nivel transcripcional. Así, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349) pudieron obtener un notable incremento en la NOSe por medio de un entrenamiento con ejercicios y el incremento en la tensión de cizallamiento asociada a él.

30 No ha sido probado de modo inequívoco que la regulación a nivel post-transcripcional sea relevante in vivo. Así, por ejemplo, la administración de una dosis alta de arginina es seguida de sólo una mejora transitoria en la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

35 Por otra parte, la relevancia de la regulación en ascenso de la proteína NOSe está aceptada científicamente. Así, hay descubrimientos que demuestran que las propiedades protectoras del inhibidor de la HMG-CoA reductasa simvastatina pueden ser atribuidas, además de a la disminución de lípidos, también, en parte, a un incremento en la expresión de la NOSe in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880). Se sabe, adicionalmente, que las mutaciones de punto único en la región que linda con el extremo 5' del gen de la NOSe ("promotor de la NOSe"), y la reducción en la tasa de transcripción genética de la NOSe asociada a él, en la población japonesa, están asociadas con un incremento en el riesgo de espasmos coronarios (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864).

45 La suposición actual, por tanto, es que los mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales de la regulación de la NOSe están alterados seriamente en un gran número de trastornos, especialmente en trastornos cardiovasculares. Incluso en fases muy tempranas de una amplia variedad de trastornos cardiovasculares, es posible que una disfunción de este tipo en el endotelio que recubre los vasos sanguíneos conduzca a una deficiencia del NO bioactivo, lo que se manifiesta, según progresa el trastorno, en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos mensurables. Así, las etapas críticas en la aterogénesis temprana son aceleradas por una disminución en la liberación de NO endotelial, tal como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y deposición de monocitos en la íntima de los vasos, y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en la parte interna de los vasos sanguíneos que, por su parte, puede conducir, mediante una disminución en la fuerza de cizallamiento, a una disminución posterior en la liberación de NO endotelial y a un deterioro posterior en la patología. Dado que el NO endotelial es también un vasodilatador, una disminución del mismo conduce también, frecuentemente, a hipertensión, que puede causar, como factor de riesgo independiente, un daño adicional en los órganos.

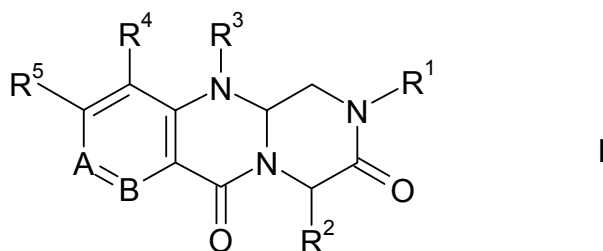
5 El objetivo de un procedimiento terapéutico para el tratamiento de estos trastornos debe ser, por consiguiente, interrumpir esta cadena de sucesos incrementando la expresión del NO endotelial. Los experimentos de transferencia de genes que conducen in vitro a la sobreexpresión de la NO sintasa en vasos dañados previamente pueden contrarrestar, de hecho, los procesos descritos y son, por ello, una prueba de la corrección de este procedimiento (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

10 En la bibliografía se describen algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden conducir a un efecto directo sobre la transcripción y expresión de la NOSe. Para las estatinas, como se ha mencionado ya, ha sido posible mostrar tal incremento en la NOSe in vivo como efecto secundario. A la vista del intervalo conocido de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no obstante, no está claro cuánto uso se puede hacer de este efecto en una dosis toxicológicamente no problemática. Liao et al. reivindican en las solicitudes de patente internacional WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de la rhoGTPasa y agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para incrementar la NOSe en las células endoteliales, y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, apoplejías o hipertensión pulmonar, sin indicar, sin embargo, una manera específica de conseguir esto. Se han descrito ciertos compuestos del tipo N-benzocicloalquenilamida que regulan en ascenso la expresión de la NO sintasa endotelial en las solicitudes de patente internacional WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 y WO 02/064565.

20 Existe aún una fuerte necesidad de compuestos adicionales que regulen en ascenso la expresión de la NOSe en las células endoteliales. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los derivados triaza- y tetraaza-antracenodiona de la fórmula I regulan en ascenso la expresión de la NOSe y son útiles en el tratamiento de diversos estados de enfermedad, tales como trastornos cardiovasculares.

25 Compuestos de la fórmula I que son similares a los compuestos acordes con la presente invención, específicamente el compuesto de la fórmula I en el que, simultáneamente, A es C-NO₂, B es CH, R¹ es bencilo, R² es metilo, R³ es isopropilo y R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y el compuesto de la fórmula I en el que, simultáneamente, A es C-NO₂, B es CH, R¹ es 2-metoxietilo, R² es bencilo, R³ es isopropilo y R⁴ y R⁵ son hidrógeno, ya han sido obtenidos por Vojkovsky et al. (J. Org. Chem. 63 (1998) 3162) durante investigaciones sobre reacciones del ión N-aciliminio. Sin embargo, no se ha descrito ninguna actividad biológica de estos dos compuestos. Esto también se aplica para el compuesto de la fórmula I en el que, simultáneamente, A y B son CH, R¹ y R² son metilo, R³ es bencilo, es decir, -CH₂-fenilo sin sustituir, y R⁴ y R⁵ son hidrógeno, que ha sido preparado por Martin-Santamaria et al. (J. Org. Chem. 64 (1999) 7233) durante investigaciones sobre reacciones de redistribución.

35 Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en compuestos de la fórmula I,



en la que
 40 A es CR⁶ o N y B es CR⁷ o N, pero A y B no son simultáneamente N;
 R¹ es alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), alquenilo (C₂-C₁₀) o alquinilo (C₂-C₁₀), que están todos sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo y heteroarilo;
 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, -(CH₂)_a-cicloalquilo (C₃-C₈), -(CH₂)_a-fenilo, -(CH₂)_a-imidazolilo o -(CH₂)_a-piridinilo, en los que a es 0, 1 ó 2;
 45 R³ es -(CH₂)_b-fenilo, -(CH₂)_b-imidazolilo, -(CH₂)_b-triazolilo, -(CH₂)_b-Het o -(CH₂)_b-piridinilo, en los que b es 1, 2, 3 ó 4;
 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que son independientes unos de otros, y que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, halógeno, nitro, ciano, -CO-R¹⁰, -NR⁸R⁹, -NH-CO-alquilo (C₁-C₄), -SO₂-NR⁸R⁹, -SO₂-alquilo (C₁-C₄) y -SO₂-(CH₂)_c-fenilo, en el que c es 0, 1 ó 2;
 R⁸ y R⁹, que son independientes el uno del otro, y que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que
 50 consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);
 R¹⁰ es hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹,
 Het es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado de 4 miembros a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular mediante el cual está enlazado, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo anular adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes
 55 idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -(CH₂)_d-fenilo, en el que d es 0, 1 ó 2;

5 heteroarilo es un residuo de un heterociclo monocíclico o bicíclico aromático de 5 miembros a 10 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos anulares idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; donde todos los residuos fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, heteroarilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo en cada caso están sin sustituir o están sustituidos independientemente unos de otros por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆) y trifluorometoxi;

10 en todas sus formas estereoisoméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables; a condición de que R³ no puede ser -CH₂-fenilo sin sustituir cuando, simultáneamente, A y B sean CH, R¹ y R² sean metilo, y R⁴ y R⁵ sean hidrógeno.

15 Si en los compuestos de la fórmula I grupos, sustituyentes o heteroátomos tales como, por ejemplo, R⁸, R⁹, alquilo, fenilo, heteroarilo, etc., pueden estar presentes varias veces, todos ellos pueden tener, independientemente unos de otros, los significados indicados, y pueden por tanto, en cada caso, ser idénticos o diferentes unos de otros. Como ejemplo se puede mencionar un grupo dialquilamino, en el que los sustituyentes alquílicos pueden ser idénticos o diferentes.

Si un número a, c o d es cero, los dos grupos que están unidos al grupo (CH₂)_a, (CH₂)_c o (CH₂)_d, respectivamente, están conectados el uno con el otro mediante un enlace directo.

20 Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales (es decir, de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alcoxi, es decir, grupos alquilo-O, grupos alcoxycarbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo, o cuando están sustituidos. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes idénticos o diferentes, que pueden estar situados en cualesquiera posiciones deseadas. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, los n-isómeros de estos residuos, isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo o 3,3-dimetilbutilo. Los grupos alquenilo y los grupos alquinilo contienen preferiblemente un doble enlace o un triple enlace, respectivamente, que puede estar presente en cualquier posición deseada del grupo. Los ejemplos de alquenilo y alquinilo son etenilo (= vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, 4-metilhex-4-enilo, dec-3-enilo, dec-9-enilo, etinilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo.

25 Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, los cuales, en general, pueden llevar todos uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes, por ejemplo sustituyentes metilo, que pueden estar situados en cualesquiera posiciones deseadas. Ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos son 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo.

30 Los grupos naftilo, bifenililo, indanilo, heteroarilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo pueden estar enlazados por cualquier posición deseada. El naftilo puede ser naft-1-ilo o naft-2-ilo. El bifenililo puede ser bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo. El indanilo puede estar enlazado mediante cualquier átomo de carbono del anillo de 6 miembros o del anillo de 5 miembros, y puede ser indan-1-ilo, indan-2-ilo, indan-3-ilo, indan-4-ilo, indan-5-ilo, indan-6-ilo o indan-7-ilo. El piridinilo puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. Los grupos heteroarilo, imidazolilo y triazolilo pueden estar enlazados por un átomo de carbono anular o por un átomo de nitrógeno anular. El imidazolilo puede ser, por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 1H-imidazol-5-ilo. El triazolilo puede ser 1,2,3-triazolilo y, de manera más específica, por ejemplo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,3-triazol-4-ilo o 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, o puede ser 1,2,4-triazolilo y, de manera más específica, por ejemplo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo o 1H-1,2,4-triazol-3-ilo.

35 Los grupos fenilo, naftilo, bifenililo, indanilo, heteroarilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo sustituidos pueden estar sustituidos en átomos de carbono anulares y/o átomos de nitrógeno anulares por uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes idénticos o diferentes, que pueden estar situados en cualesquiera posiciones deseadas. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden estar situados en posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En un grupo fenilo trisustituido, los sustituyentes pueden estar situados en posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6 o posición 3,4,5. En grupos naft-1-ilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en grupos naft-2-ilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En piridin-2-ilo monosustituido, el sustituyente puede estar situado en la posición 3, posición 4, posición 5 o posición 6, en piridin-3-ilo monosustituido, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, posición 4, posición 5 o posición 6, en piridin-4-ilo monosustituido, el sustituyente puede estar situado en la posición 2 o en la posición 3.

40 Los grupos heteroarilo proceden preferiblemente de heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 miembros o de 6 miembros, o de heterociclos aromáticos bicíclicos de 9 miembros o de 10 miembros, donde los heterociclos bicíclicos contienen un anillo de 6 miembros condensado a un anillo de 5 miembros o dos anillos condensados de 6 miembros, y donde en los heterociclos bicíclicos uno o ambos anillos pueden ser aromáticos y uno o ambos anillos puede contener heteroátomos anulares. Preferiblemente, los grupos heteroarilo contienen 1, 2 ó 3, por ejemplo 1 ó 2 heteroátomos anulares idénticos o diferentes. Los heteroátomos anulares en cualesquiera heterociclos pueden estar situados en cualesquiera posiciones deseadas, a condición de que el sistema heterocíclico resultante sea conocido en la técnica y

5 sea estable y adecuado como subgrupo en un fármaco. Los ejemplos de heterociclos aromáticos de los que puede derivar un grupo heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, 1,3-benzodioxol (= 1,2-metilendioxibenceno), 1,3-benzoxazol, 1,3-benzotiazol, bencimidazol, cromano, isocromano, 1,4-benzodioxano (= 1,2-etilendioxibenceno), quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, o pteridina. Como ya se ha mencionado, y como se especifica con respecto a los grupos piridinilo, imidazolilo y triazolilo, los grupos heteroarilo pueden estar enlazados mediante cualquier átomo de carbono anular deseado y, en el caso de heterociclos nitrogenados, mediante cualquier átomo de nitrógeno anular adecuado deseado.

10 Por ejemplo, el furanilo puede ser furan-2-ilo o furan-3-ilo, el tiofenilo (= tienilo) puede ser tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo, el pirazolilo puede ser pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, el quinolinilo puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo. Asimismo, como ya se ha mencionado, y como se especifica con respecto a los grupos piridinilo, los grupos heteroarilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquiera átomos de carbono anulares deseados y/o en átomos de nitrógeno anulares por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, donde los sustituyentes preferidos en los átomos de nitrógeno anulares de los grupos heteroarilo sustituidos son grupos alquilo, por ejemplo grupos alquilo (C₁-C₄). Los átomos de nitrógeno anulares adecuados en los grupos heteroarilo, que incluyen los grupos piridinilo, imidazolilo y triazolilo, así como los átomos de nitrógeno que representan los grupos A y B en la fórmula I, también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias, teniendo preferiblemente éstas últimas un contraión que derive de un ácido fisiológicamente aceptable.

20 Los grupos Het que están enlazados mediante un átomo de nitrógeno anular y que contienen por tanto al menos un átomo de nitrógeno anular, derivan de heterociclos monocíclicos saturados de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros u 8 miembros, preferiblemente de heterociclos de 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros, particularmente, preferiblemente de heterociclos de 5 miembros o 6 miembros. Los ejemplos de Het que contienen un heteroátomo anular son azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, perhidroazepín-1-ilo y perhidroazocín-1-ilo. Los ejemplos de Het que contienen dos heteroátomos anulares son pirazolidín-1-ilo, imidazolidín-1-ilo, 1,2-oxazolidín-2-ilo, 1,3-oxazolidín-3-ilo, 1,3-tiazolidín-3-ilo, piperazín-1-ilo, perhidro-1,2-oxazín-2-ilo, perhidro-1,3-oxazín-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, perhidro-1,3-diazepín-1-ilo, perhidro-1,4-diazepín-1-ilo, perhidro-1,4-oxazepín-4-ilo, o perhidro-1,4-tiazepín-4-ilo. Los grupos Het sustituidos pueden estar sustituidos en átomos de carbono anulares y/o en un segundo átomo de nitrógeno anular, cuando esté presente, por uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco, sustituyentes idénticos o diferentes, que pueden estar situados en cualesquiera posiciones deseadas. Ejemplos de grupos Het sustituidos son 2,2-dimetilpiperidín-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidín-1-ilo, 4-bencil-2,2-dimetilpiperazín-1-ilo o 4-(3-metoxifenil)piperazín-1-ilo. Los átomos de nitrógeno anulares en los grupos Het también pueden presentarse como sales cuaternarias, que tienen preferiblemente un contraión que deriva de un ácido fisiológicamente aceptable. Los átomos de azufre anulares también pueden estar oxidados al sulfóxido o a la sulfona. Así, por ejemplo, un grupo tiomorfolínilo puede estar presente como 1-oxo-tiomorfolín-4-ilo o 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo.

40 La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de la fórmula I pueden presentarse en configuración S o en configuración sustancialmente S, o en configuración R o en configuración sustancialmente R, o como una mezcla del isómero S y el isómero R en cualquier relación. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles, y las mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros, en cualquier relación. Así, los compuestos acordes con la invención que pueden existir como enantiómeros pueden presentarse en forma enantioméricamente pura, tanto como en antípodos levorrotatorias como dextrorrotatorias, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones, incluyendo racematos. En el caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo en dobles enlaces o anillos, la invención incluye tanto la forma E como la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede ser llevada a cabo, por ejemplo, por separación de una mezcla de isómeros por los métodos habituales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede llevarse a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa de los compuestos de la fórmula I, o en la etapa de un material de partida o de un intermedio durante la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales.

60 En el caso de que los compuestos de la fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales fisiológicamente o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos de la fórmula I que contengan un grupo ácido pueden presentarse en tales grupos y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más específicos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como sales de tetraalquilamonio, o sales de adición ácida con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la fórmula I que contengan un grupo básico, es decir, un grupo que

5 puede protonarse, pueden estar presentes en tales grupos y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalendisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido píválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por el experto en la materia. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas o betaínas o iones bipolares.

10 Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden obtener por métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo poniendo en contacto el compuesto de la fórmula I con una base o ácido inorgánico u orgánico en un disolvente o diluyente, o a partir de otras sales por intercambio de aniones o intercambio de cationes. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no sean directamente adecuados para el uso en productos farmacéuticos pero que se puedan usar, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

15 La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes.

20 En una realización de la invención, el grupo A es CR^6 y el grupo B es CR^7 . En otra realización de la invención uno de los grupos A y B es nitrógeno, es decir, el grupo A es CR^6 y el grupo B es N o el grupo A es N y el grupo B es CR^7 .

25 R^1 es preferiblemente alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, tienilo y piridinilo, donde fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, tienilo y piridinilo están sin sustituir o sustituidos como se indicó anteriormente. Más preferiblemente, R^1 es alquilo (C_1-C_6) que está sustituido por uno o más, en particular por uno, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo, donde fenilo y naftilo están sin sustituir o sustituidos como se indicó anteriormente. De manera particularmente preferible, R^1 es alquilo (C_1-C_6) que está sustituido por un grupo fenilo, donde el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido como se indicó anteriormente. De manera más particularmente preferible, R^1 es bencilo o butilo sustituido con fenilo, en particular bencilo o 4-fenilbutilo, donde en los grupos bencilo y fenilbutilo el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido como se indicó anteriormente.

30 Los grupos fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, tienilo y piridinilo sustituidos presentes en el grupo R^1 están sustituidos preferiblemente por uno o más, por ejemplo uno o dos, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi, más preferiblemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi.

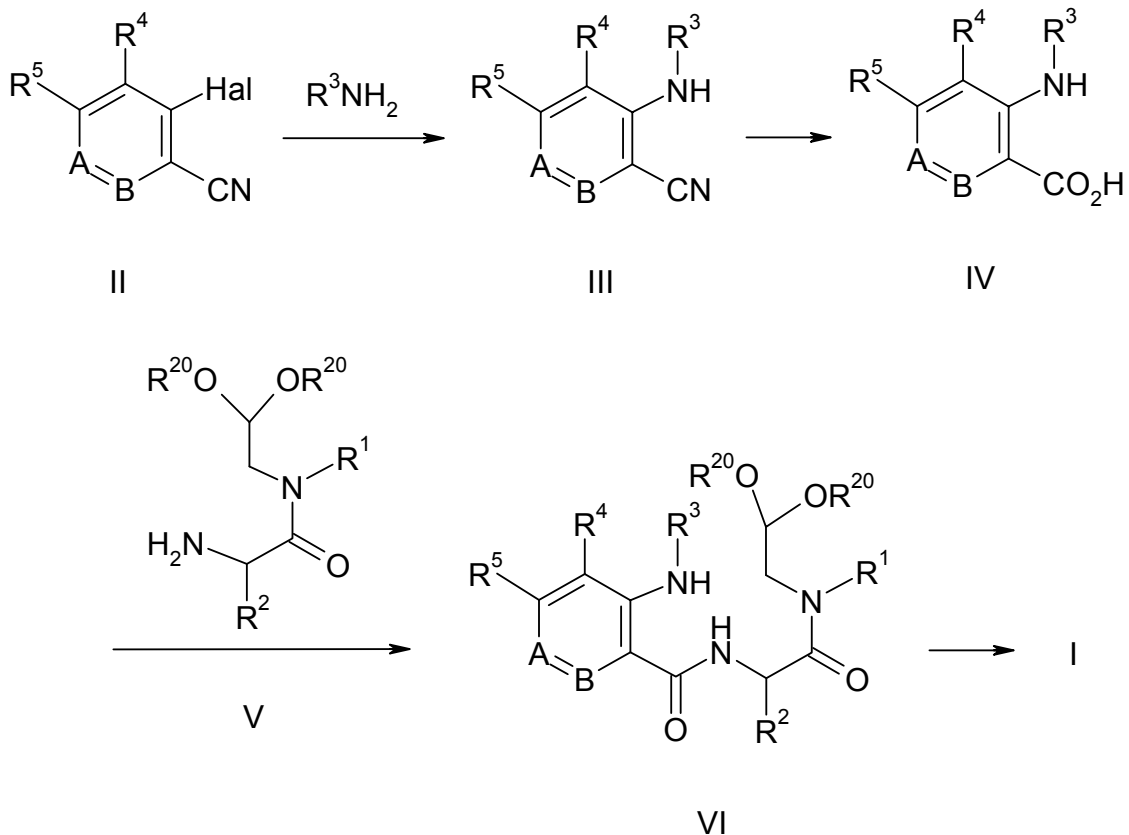
35 En una realización de la invención, R^2 es preferiblemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, $-(CH_2)_a$ -cicloalquilo (C_3-C_6), $-(CH_2)_a$ -fenilo, $-CH_2$ -imidazolilo o $-CH_2$ -piridinilo, en los que a es 0, 1 ó 2, preferiblemente 0 ó 1, y donde fenilo, imidazolilo y piridinilo están sin sustituir o sustituidos como se indicó anteriormente. Más preferiblemente, R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), $-(CH_2)_a$ -fenilo, $-CH_2$ -imidazolilo o $-CH_2$ -piridinilo, en el que a es 0 ó 1 y donde fenilo, imidazolilo y piridinilo están sin sustituir o sustituidos como se indicó anteriormente. De manera particularmente preferible, R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o $-CH_2$ -fenilo, donde el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido como se indicó anteriormente. De manera más particularmente preferible, R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6). En otra realización de la invención, R^2 tiene los significados generales o preferidos mencionados, con la excepción del hidrógeno. De manera especialmente preferible, R^2 es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo etilo o isopropilo, o cicloalquilo (C_3-C_6), por ejemplo ciclopropilo o ciclohexilo, de manera más especialmente preferible alquilo (C_1-C_4).

40 Un grupo imidazolilo presente en R^2 es preferiblemente imidazol-4-ilo, un grupo piridinilo presente en R^2 es preferiblemente piridin-3-ilo. Los grupos fenilo, imidazolilo y piridinilo sustituidos presentes en el grupo R^2 están sustituidos preferiblemente por uno o más, por ejemplo uno o dos, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi, más preferiblemente entre flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4).

45 En una realización de la invención, R^3 es $-(CH_2)_b$ -fenilo, en el que b es 1, 2, 3 ó 4 y donde el fenilo está sin sustituir o sustituido como se indicó anteriormente. En otra realización de la invención, R^3 es $-(CH_2)_b$ -imidazolilo, $-(CH_2)_b$ -triazolilo, $-(CH_2)_b$ -Het o $-(CH_2)_b$ -piridinilo, preferiblemente $-(CH_2)_b$ -imidazolilo, $-(CH_2)_b$ -triazolilo o $-(CH_2)_b$ -piridinilo, más preferiblemente $-(CH_2)_b$ -imidazolilo o $-(CH_2)_b$ -piridinilo, en el que b es 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente 2, 3 ó 4, y en el que imidazolilo, triazolilo, Het y piridinilo están sin sustituir o sustituidos como se indicó anteriormente. Los ejemplos de grupos R^3 son 3-(imidazolil)propilo, incluyendo 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-(piridinil)etilo y 3-(piridinil)propilo, incluyendo 2-(piridin-3-il)etilo, 2-(piridin-4-il)etilo, 3-(piridin-3-il)propilo y 3-(piridin-4-il)propilo y 3-(triazolil)propilo, incluyendo 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propilo y 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propilo. En una realización de la invención, un grupo imidazolilo o triazolilo presente en el grupo R^3 está enlazado mediante un átomo de nitrógeno anular y es, por ejemplo, 1H-imidazol-

- 1-ilo o 1H-triazol-1-ilo. En una realización de la invención, un grupo imidazolilo o triazolilo presente en el grupo R^3 está enlazado mediante un átomo de carbono anular y es, por ejemplo, 1H-imidazol-4-ilo o 1H-1,2,4-triazol-3-ilo.
- 5 Los grupos fenilo, imidazolilo, triazolilo y piridinilo sustituidos presentes en el grupo R^3 están sustituidos preferiblemente por uno o más, por ejemplo uno o dos, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi. Los grupos imidazolilo, triazolilo y piridinilo sustituidos presentes en el grupo R^3 están sustituidos más preferiblemente por uno o más, por ejemplo uno o dos, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes.
- 10 R^4 y R^7 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, $-CO-R^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NH-CO$ -metilo, $-SO_2-NR^8R^9$, $-SO_2$ -metilo y $-SO_2-CH_2$ -fenilo. Preferiblemente, el número total de grupos nitro presentes en un compuesto de la fórmula I acorde con la invención no es mayor que dos. Más preferiblemente, R^4 y R^7 se seleccionan independientemente el uno del otro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo,
- 15 metoxi, flúor y cloro, de manera particularmente preferible del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), por ejemplo del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- R^5 y R^6 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, $-CO-R^{10}$, $-NR^8R^9$,
- 20 $-NH-CO$ -metilo, $-SO_2-NR^8R^9$, $-SO_2$ -metilo y $-SO_2-CH_2$ -fenilo, más preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, $-CO-R^{10}$, $-SO_2-NR^8R^9$, $-SO_2$ -metilo y $-SO_2-CH_2$ -fenilo. En una realización de la invención, R^5 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo, en particular hidrógeno, A es CR^6 , en el que R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, $-CO-R^{10}$, $-SO_2-NR^8R^9$, $-SO_2$ -metilo o $-SO_2-CH_2$ -fenilo, en particular trifluorometilo, flúor, cloro o nitro, más particularmente trifluorometilo o nitro, por ejemplo, y B es CR^7 , en el que R^7 es hidrógeno.
- 25 R^8 y R^9 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), más preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.
- 30 R^{10} es preferiblemente hidroxilo, alcoxi (C_1-C_2) tal como metoxi o etoxi, o $-NR^8R^9$, más preferiblemente hidroxilo o alcoxi (C_1-C_2) tal como metoxi o etoxi.
- Het es preferiblemente un residuo de un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros o de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular mediante el cual está enlazado, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo
- 35 anular adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y $-(CH_2)_d$ -fenilo, en el que d es 0, 1 ó 2; Más preferiblemente, Het se selecciona del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo y piperazin-1-ilo, que están sin sustituir o sustituidos como se indicó antes. De manera particularmente preferible, Het es pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo.
- 40 Heteroarilo es preferiblemente un residuo de un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos anulares idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. El heteroarilo sustituido está sustituido preferiblemente por uno o más, por ejemplo uno o dos, sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi, más preferiblemente por sustituyentes seleccionados del grupo que
- 45 consiste en flúor, cloro y alquilo (C_1-C_4).
- Los compuestos preferidos acordes con la invención son los compuestos de la fórmula I en los que uno o más de los grupos contenidos en ella tienen una cualquiera de las definiciones preferidas dadas anteriormente o una cualquiera o alguna de las notaciones específicas comprendidas por las definiciones de los respectivos grupos, todas las combinaciones de las definiciones preferidas y/o notaciones específicas que son objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula I, la presente invención incluye también todas las formas estereoisómeras y mezclas de ellas en todas las proporciones, y sus sales fisiológicamente aceptables.
- 50 Un grupo de compuestos preferidos según la invención está formado por compuestos de la fórmula I en los que, simultáneamente
- A es CR^6 o N y B es CR^7 o N, pero A y B no son simultáneamente N;
- R^1 es alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, tienilo y piridinilo;
- 60 R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, $-(CH_2)_a$ -cicloalquilo (C_3-C_6), $-(CH_2)_a$ -fenilo, $-(CH_2)_a$ -imidazolilo o $-(CH_2)_a$ -piridinilo, en los que a es 0 ó 1;
- R^3 es $-(CH_2)_b$ -fenilo, $-(CH_2)_b$ -imidazolilo, $-(CH_2)_b$ -triazolilo, $-(CH_2)_b$ -Het o $-(CH_2)_b$ -piridinilo, en los que b es 1, 2, 3 ó 4;
- R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , que son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que
- 65 consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, $-CO-R^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NH-CO$ -metilo, $-SO_2-NR^8R^9$, $-SO_2$ -metilo y $-SO_2-CH_2$ -fenilo.

- R^8 y R^9 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R^{10} es hidroxilo, alcoxi (C_1-C_2) o $-NR^8R^9$,
- 5 Het es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros o de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular mediante el cual está enlazado, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo anular adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y $-(CH_2)_d$ -fenilo, en el que d es 0, 1 ó 2; donde todos los residuos fenilo, bifenilo, naftilo, indanilo, tienilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo en cada caso están sin
- 10 sustituir o están sustituidos independientemente unos de otros por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi;
 en todas sus formas estereoisoméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables.
 a condición de que R^3 no puede ser $-CH_2$ -fenilo sin sustituir cuando, simultáneamente, A y B sean CH, R^1 y R^2 sean metilo, y R^4 y R^5 sean hidrógeno.
- 15 Un grupo de compuestos particularmente preferidos según la invención está formado por compuestos de la fórmula I en los que, simultáneamente
 A es CR^6 o N y B es CR^7 o N, pero A y B no son simultáneamente N;
 R^1 es alquilo (C_1-C_6), que está sustituido por fenilo sin sustituir o por fenilo que está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi;
- 20 R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo o cicloalquilo (C_3-C_6);
 R^3 es $-(CH_2)_b$ -imidazolilo, $-(CH_2)_b$ -triazolilo o $-(CH_2)_b$ -piridinilo, en los que b es 1, 2, 3 ó 4, y en los que el imidazolilo, triazolilo y piridinilo están todos sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) idénticos o diferentes;
- 25 R^4 y R^7 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor y cloro;
 R^5 y R^6 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, $-CO-R^{10}$, $-NR^8R^9$, $-NH-CO$ -metilo, $-SO_2-NR^8R^9$, $-SO_2$ -metilo y $-SO_2-CH_2$ -fenilo.
- 30 R^8 y R^9 , que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R^{10} es hidroxilo, alcoxi (C_1-C_2) o $-NR^8R^9$,
 en todas sus formas estereoisoméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables.
- 35 Un objetivo adicional de la presente invención son procedimientos de preparación por los que sean obtenibles los compuestos de la fórmula I. Según un procedimiento tal, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los ácidos carboxílicos sustituidos con amino de la fórmula IV y los acetales de la fórmula V.
- 40 Como compuestos de partida para la síntesis de compuestos de la fórmula I se pueden emplear nitrilos aromáticos sustituidos con halógeno, es decir, benzonitrilos o piridincarbonitrilos de la fórmula II, en la que A, B, R^4 y R^5 tienen los significados indicados anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I, o bien los grupos funcionales también pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de grupos precursores. Hal, en la fórmula II, significa halógeno, preferiblemente bromo. Los nitrilos de la fórmula II se pueden obtener por procedimientos normales a partir de los respectivos ácidos carboxílicos, es decir, los compuestos para la fórmula II que contengan un grupo carboxilo COOH
- 45 en lugar del grupo ciano CN, por ejemplo por conversión del resto de ácido carboxílico en el cloruro del ácido carboxílico por medio de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente inerte tal como tolueno o un hidrocarburo clorado, y posterior tratamiento del cloruro de ácido obtenido con sulfamida en un disolvente inerte adecuado a temperatura elevada, por ejemplo en sulfolano, a temperaturas de aproximadamente 100°C a aproximadamente 160°C.

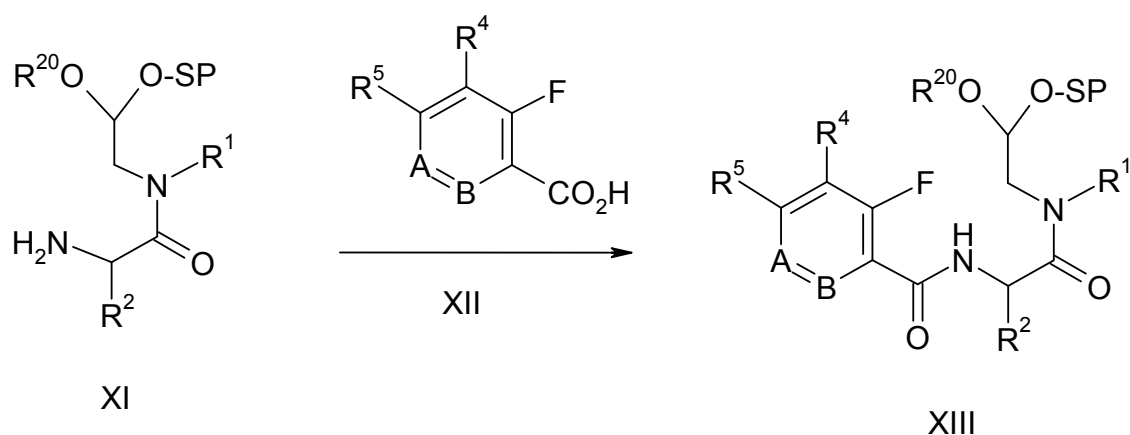
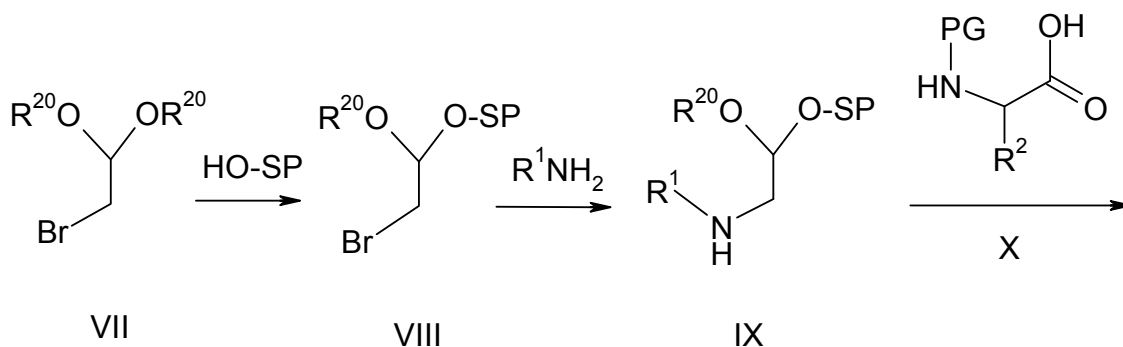


5 Los nitrilos sustituidos con halógeno de la fórmula II se pueden emplear en una reacción de acoplamiento cruzado con
 10 aminas primarias de la fórmula R^3-NH_2 , en la que R^3 tiene los significados indicados anteriormente con respecto a los
 15 compuestos de la fórmula I. La reacción se puede realizar, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como un éter como
 el tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas de aproximadamente $40^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, en presencia de un
 catalizador de metal de transición adecuado y una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo,
 alcóxidos (C_1-C_4) de metales alcalinos, tales como terc-butóxido de sodio y de potasio. Los catalizadores adecuados
 incluyen, por ejemplo, catalizadores de paladio. De manera particularmente favorable, la reacción se realiza en
 presencia de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio ($Pd(dppf)Cl_2$) que se usa preferiblemente en una
 cantidad de aproximadamente 2% en moles a aproximadamente 10% en moles, por ejemplo aproximadamente 5% en
 moles, preferiblemente en presencia de una cantidad adicional, por ejemplo de aproximadamente 5% en moles a
 aproximadamente 30% en moles, tal como aproximadamente 15% en moles, del ligando 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
 (véase Driver y Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 7217). El nitrilo sustituido con amina obtenido de la fórmula III,
 en el que A, B, R^4 y R^5 tienen los significados indicados anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula II y
 R^3 tiene los significados indicados anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I, es hidrolizado después
 al ácido carboxílico de la fórmula IV por un procedimiento estándar, por ejemplo por tratamiento con una base como un
 hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, en presencia de agua en un disolvente adecuado como un
 20 alcohólico (C_1-C_4) tal como metanol o etanol, o un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas de
 aproximadamente $40^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$.

El ácido carboxílico obtenido de la fórmula IV es acoplado bajo condiciones normales para la formación de enlaces
 25 amida con una amina de la fórmula V para dar un compuesto de la fórmula VI. En los compuestos de la fórmula V los
 grupos R^1 y R^2 tienen los significados indicados anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I, y los
 grupos R^{20} en el resto acetal $(R^{20}O)_2CH-$ son, por ejemplo, grupos alquilo (C_1-C_4) tales como grupos etilo. Para la
 formación del enlace amida el ácido carboxílico puede ser activado, por ejemplo, por medio de un agente activador
 habitual tal como una carbodiimida, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-diisopropilcarbodiimida
 (DIC), o tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbo- nil)metil)amino)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TOTU), en un disolvente
 30 inerte tal como un éter como tetrahidrofurano o dioxano o una amida como dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona.

Los compuestos de la fórmula V se pueden preparar, por ejemplo, por un procedimiento que comprende una alquilación
 reductiva. En primer lugar se hace reaccionar un aminoacetaldehído acetal de la fórmula $(R^{20}O)_2CH-CH_2-NH_2$ con un
 35 aldehído en presencia de un ácido tal como ácido p-toluensulfónico bajo condiciones normales para formar una imina
 intermedia cuyo doble enlace $C=N$ es reducido, por ejemplo, con un agente reductor de hidruro complejo, tal como

- 5 borohidruro sódico, en un alcohol tal como metanol, para dar la amina de la fórmula $(R^{20}O)_2CH-CH_2-NHR^1$. En la amina de la fórmula $(R^{20}O)_2CH-CH_2-NHR^1$ los grupos R^1 y R^{20} se definen como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula V. Dicha amina es acoplada posteriormente con un aminoácido N-prottegido de la fórmula $PG-NH-CHR^2-COOH$, en la que R^2 se define como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I y PG es un grupo protector del amino, por ejemplo el grupo protector fluoren-9-ilmtoxocarboxilo (Fmoc) o el grupo protector benciloxycarbonilamino (Z), siendo llevada a cabo la reacción de acoplamiento bajo condiciones normales, por ejemplo por medio de un agente activador tal como una carbodiimida como DCC en un disolvente inerte tal como un éter como el tetrahidrofurano. La retirada del grupo protector PG bajo condiciones normales, por ejemplo mediante tratamiento con piperidina o por hidrogenación catalítica, conduce después al compuesto de la fórmula V.
- 10 La conversión final de los compuestos de la fórmula VI, en la que A, B, de R^1 a R^5 y R^{20} se definen como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula II y V, en los compuestos de la fórmula I se lleva a cabo favorablemente por tratamiento con un ácido tal como ácido fórmico, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente $10^\circ C$ a aproximadamente $30^\circ C$, tal como a temperatura ambiente, durante de 1 a 12 horas (véase Vojkovsky et al., J. Org. Chem. 63 (1998) 3162). Si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I, así como cualesquiera compuestos intermedios, pueden ser purificados por procedimientos de purificación habituales, por ejemplo por recristalización o cromatografía.
- 15 Otro procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I que se realiza favorablemente aplicando técnicas en fase sólida, se inicia con la unión de un bromoacetaldehído acetal de la fórmula VII, en la que R^{20} se define como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula V, a una resina adecuada para la síntesis en fase sólida por transacetalización en presencia de un catalizador ácido bajo condiciones normales. Es decir, en esta etapa de partida un grupo $-OR^{20}$ del compuesto de la fórmula VII es reemplazado con un grupo $-O-SP$, en el que SP denota la resina en fase sólida que incluye los grupos enlazantes. Una resina $SP-OH$ en fase sólida adecuada es, por ejemplo, la resina $\text{\textcircled{R}}TentaGel$ en la forma hidroxilada.
- 20
- 25



XIV

- El compuesto unido a la resina obtenido de la fórmula VIII se hace reaccionar después con una amina de la fórmula $\text{R}^1\text{-NH}_2$, en la que R^1 se define como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I, por ejemplo agitando la resina con un exceso de la amina en un disolvente inerte tal como dimetilsulfóxido. Posteriormente, el compuesto obtenido de la fórmula IX es acoplado bajo condiciones normales para la formación de enlaces amida con un aminoácido N-protegido de la fórmula X, en la que R^2 se define como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I y PG es un grupo protector del amino, por ejemplo los grupos protectores mencionados anteriormente Fmoc o Z. Como un agente activador favorable para conseguir la condensación de los compuestos de la fórmula IX y X, además de los agentes activadores mencionados anteriormente para los ácidos carboxílicos, se puede mencionar el hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio, que se puede emplear en un disolvente inerte tal como dimetilformamida en presencia de una amina terciaria tal como etildisopropilamina a temperatura ambiente. Después de la retirada del grupo protector PG, por ejemplo por medio de piperidina en el caso del grupo protector Fmoc, el compuesto obtenido de la fórmula XI se hace reaccionar en otra reacción de acoplamiento con un ácido benzoico adecuado sustituido con flúor o con ácido piridincarboxílico, respectivamente, de la fórmula XII, en la que A, B, R^4 y R^5 se definen como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula II, por ejemplo por medio de una carbodiimida como DIC en un disolvente inerte tal como dimetilformamida con la adición de N-hidroxibenzotriazol. En el compuesto obtenido de la fórmula XIII un átomo de flúor activado puede ser reemplazado después en una reacción de sustitución nucleófila con el grupo -NHR^3 por tratamiento con una amina de la fórmula $\text{R}^3\text{-NH}_2$, en la que R^3 se define

5 como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I, por ejemplo agitando la resina con un exceso de la amina en un disolvente inerte tal como dimetilsulfóxido. Finalmente, el compuesto obtenido de la fórmula XIV es simultáneamente escindido de la resina y convertido en el compuesto de la fórmula I por tratamiento con un ácido tal como ácido fórmico a temperatura ambiente. En los compuestos de las fórmulas XIII y XIV, A, B, R⁴ y R⁵ se definen como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula XII, R¹ y R² se definen como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula XI y R³ se define como se indicó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I.

10 Todas las reacciones usadas para la síntesis mencionada anteriormente de los compuestos de la fórmula I son muy conocidas en sí mismas por los expertos en la técnica, y pueden llevarse a cabo bajo condiciones convencionales según, o de modo análogo a, los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, o Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. Dependiendo de las circunstancias de cada caso individual, para evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de la fórmula I, puede resultar necesario o ventajoso bloquear, de modo temporal, 15 los grupos funcionales introduciendo grupos protectores, y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores, que en una etapa de reacción posterior se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplo de un grupo precursor se puede mencionar el grupo nitro, que se puede convertir en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Tales estrategias de síntesis, grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en cada caso individual son conocidos por los 20 expertos en la técnica.

25 Los compuestos acordes con la fórmula I son compuestos útiles farmacológicamente activos que regulan en ascenso la expresión de la NO sintasa endotelial y se pueden emplear como medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, se entiende que el tratamiento comprende tanto la terapia, incluyendo alivio y curación, de síntomas de enfermedad, como la prevención o profilaxis de síntomas de enfermedad, tal como, por ejemplo, la prevención de la aparición de síntomas de enfermedad asmática o la prevención del infarto de miocardio o de reinfarto de miocardio en los pacientes afectados. Las enfermedades o síntomas de enfermedad pueden ser agudos o crónicos. Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la fórmula I incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares como angina de pecho estable e inestable, enfermedad cardíaca coronaria, 30 angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, colapso cardíaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (EOAP), disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), hipertensión, incluyendo hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil, y arritmia ventricular. Además, los compuestos de la fórmula I disminuyen el riesgo cardiovascular de mujeres 35 postmenopáusicas o después de la ingesta de contraceptivos. Los compuestos de la fórmula I se pueden usar adicionalmente en el tratamiento, es decir, la terapia y prevención, de la diabetes y complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía), angiogénesis, asma bronquial, fallo renal crónico, cirrosis del hígado, osteoporosis, rendimiento de la memoria restringido o una capacidad de aprender restringida. Las indicaciones preferidas son la angina de pecho estable, enfermedad coronaria del corazón, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes. 40

Los compuestos de la fórmula I se pueden usar en asociación con otros compuestos o productos farmacéuticos farmacológicamente activos, preferiblemente con compuestos que puedan potenciar el efecto de los compuestos acordes con la fórmula I. Los ejemplos de tales otros compuestos incluyen estatinas; inhibidores de ACE; antagonistas de AT1; inhibidores de la arginasa; inhibidores de PDE V; antagonistas del calcio; alfabloqueantes; betabloqueantes; 45 metimazol y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B6; niacina.

50 Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente en asociación con otros compuestos farmacológicamente activos, se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos en sí mismos, en mezclas unos con otros o en la forma de preparaciones farmacéuticas. Los objetivos adicionales de la presente invención, por tanto, son también los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, para uso como agentes estimulantes de la transcripción o agentes reguladores en ascenso de la NO sintasa endotelial, por ejemplo en dolencias en las que se desea una expresión incrementada de dicha enzima o un nivel incrementado de NO o la 55 normalización de un nivel de NO disminuido en un paciente, y en particular su uso en el tratamiento, es decir, la terapia y prevención, de las enfermedades o síntomas mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines. Además, un objetivo de la presente invención son preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o un sal cuya fisiológicamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias excipientes 60 y/o aditivos farmacéuticamente aceptables. Un objetivo de la presente invención es también el uso del compuesto de la fórmula I en la que, simultáneamente, A y B son CH, R¹ y R² son metilo, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es -CH₂-fenilo sin sustituir, compuesto que está excluido de los compuestos definidos anteriormente, que son un objeto de la presente invención en sí mismos, y una sal cuya fisiológicamente aceptable, como producto farmacéutico, su uso como agente estimulante de la transcripción o agente regulador en ascenso de la NO sintasa endotelial, su uso en el tratamiento de 65 las enfermedades o síndromes mencionados anteriormente, y preparaciones farmacéuticas que comprenden una dosis

eficaz de dicho compuesto y/o una sal cuya fisiológicamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Todas las explicaciones anteriores y de más adelante que se refieren al uso de compuestos de la fórmula I también se aplican a dicho compuesto, en el que, simultáneamente, A y B son CH, R¹ y R² son metilo, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y R³ es -CH₂-fenilo sin sustituir, y sus sales fisiológicamente aceptables.

5 Los productos farmacéuticos acordes con la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en la forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina blandas y duras, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo en la forma de disoluciones para inyección o infusión. Otras formas adecuadas de administración son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo en la forma de pomadas, tinturas, pulverizadores o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración inhalativa en la forma de pulverizadores nasales o mezclas en aerosol, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma preferida de administración depende, entre otros, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

10 La cantidad de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas oscila normalmente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis, pero, dependiendo del tipo de preparación farmacéutica, puede ser también más alta. Las preparaciones farmacéuticas comprenden usualmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables. La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera conocida por sí misma. Para este fin, uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, junto con una o más sustancias farmacéuticas excipientes (o vehículos) y/o aditivos (o sustancias auxiliares) sólidos o líquidos y, si se desea una preparación en combinación, otros compuestos fisiológicamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, son llevados a una forma de administración o forma de dosificación adecuada, que puede ser usada entonces como producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

15 Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos con azúcar y cápsulas duras de gelatina, es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz, derivados del almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las cápsulas blandas de gelatina y los supositorios pueden comprender, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Las sustancias excipientes adecuadas para la preparación de disoluciones, por ejemplo de disoluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, disolución de cloruro sódico fisiológicamente aceptable, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, 20 azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de la fórmula I o sus sales fisiológicamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para inyección o infusión. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas, por ejemplo, co-polímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Además del compuesto o compuestos acordes con la invención y sustancias excipientes, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregadores, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias amortiguadoras, disolventes, solubilizantes, agentes para alcanzar un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes.

30 La dosificación del compuesto de la fórmula I para ser administrado y/o de una sal cuya fisiológicamente aceptable depende del caso individual y, como es habitual, tiene que ser adaptada a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Así, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar, y también del sexo, edad, peso y sensibilidad del ser humano o animal a tratar, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos usados, de si el uso es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctico, o de si se administran otros compuestos 35 activos además de los compuestos de la fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en cada caso, mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pese aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria puede administrarse en una dosis única o, en particular cuando se administran cantidades más grandes, dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta 40 individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada.

45 Los compuestos de la fórmula I también se pueden usar para otros fines que los indicados en lo que precede. Los ejemplos no limitantes incluyen el uso como diagnósticos, por ejemplo el uso en métodos para determinar la actividad de la NO sintasa endotelial en muestras biológicas, el uso como herramientas bioquímicas y el uso como intermedios para la preparación de compuestos adicionales, por ejemplo compuestos farmacológicamente activos.

Ejemplos

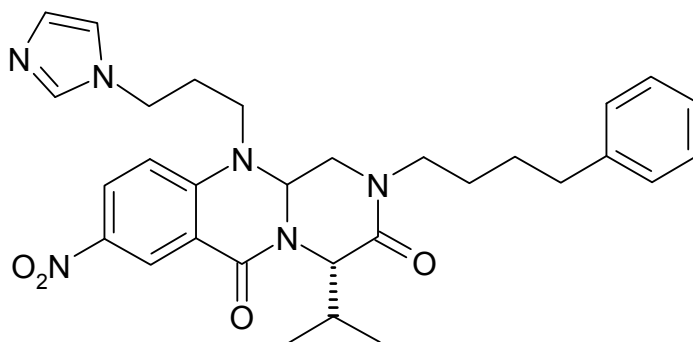
5 Se obtuvieron compuestos básicos, que fueron purificados por HPLC preparativa usando un eluyente que contenía ácido trifluoroacético, en la forma de sales de adición ácida con ácido trifluoroacético. Los compuestos fueron caracterizados por cromatografía analítica líquida de alta presión (HPLC) y/o espectrometría de masas (MS) y/o espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Los datos de MS dados más adelante se obtuvieron por ionización por electropulverización (ESI). Las condiciones de HPLC analítica fueron como sigue.

10 Método HPLC A: Se usó un dispositivo Agilent 1100 LC/MSD con un detector UV con matriz de diodos que funcionó a 220 nm. La columna usada fue una columna Merck Purospher RP18, 5 μ m, 2 x 55 mm. El caudal fue 0,5 ml/min. Eluyente A1: acetonitrilo (con 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético). Eluyente A2: agua (con 0,05% en volumen de ácido trifluoroacético). Gradiente: De 5% de A1 + 95% de A2 a 95% de A1 + 5% de A2 en 4 min.

15 Método HPLC B: Se usó un dispositivo Shimadzu LC-10A HPLC con un detector UV con matriz de diodos que funcionó a 220 nm y un dispositivo Perkin-Elmer Sciex, de cuadrupolo simple API 150EX Mass Chrom 1.1 MS. La columna usada fue una columna Keystone Scientific, Inc., SCL-10A, RP18, 20 x 2 mm. El caudal fue 0,7 ml/min. Eluyente B1: acetonitrilo (con 0,1% en volumen de ácido trifluoroacético). Eluyente B2: agua (con 0,1% en volumen de ácido trifluoroacético). Gradiente: de 2% de B1 + 98% de B2 a 85% de B1 + 15% de B2 en 3 min, después a 100% de B1 + 0% de B2 en 0,1 min.

Ejemplo 1

25 (4S)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-6-nitro-2-(4-fenilbutil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

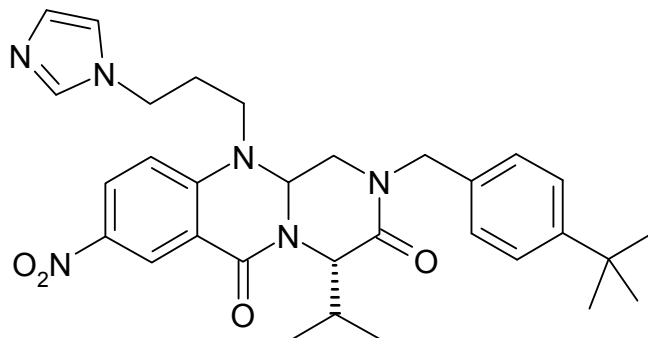


30 Se suspendió resina [®]TentaGel en 1,2-dicloroetano, se añadió 1 equivalente de toluensulfonato de quinolinio, y se calentó la mezcla a reflujo. Se añadieron 4 equivalentes de 2-bromo-1,1-dietoxietano, y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 4 horas mientras se destilaba etanol. Se separó la resina, se lavó con dimetilformamida y dioxano y se liofilizó. Se agitó la resina en dimetilsulfóxido con un exceso de 4-fenilbutilamina a 60°C durante 14 horas. Se separó la resina, se lavó con dimetilformamida, metanol y diclorometano. La resina se agitó en dimetilformamida con 3 equivalentes de Fmoc-L-valina, 3 equivalentes de hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidio (TFFH) y 6 equivalentes de etildiisopropilamina a temperatura ambiente durante dos días. Se separó la resina, se lavó con diclorometano y dimetilformamida, y el grupo protector Fmoc fue escindido por tratamiento con un exceso de una disolución al 20% de piperidina en dimetilformamida. Se separó la resina, se lavó, y se agitó en dimetilformamida con 3 equivalentes de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico, 3 equivalentes de diisopropilcarbodiimida (DIC) y 3 equivalentes de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separó la resina, se lavó con dimetilformamida, diclorometano y metanol, y se agitó en dimetilsulfóxido con 15 equivalentes de 3-(imidazol-1-il)propilamina a temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó la resina y se lavó con dimetilformamida y diclorometano. Finalmente, se efectuó la escisión del compuesto preparado de la resina y la ciclación del ión N-aciliminio por tratamiento con ácido fórmico a temperatura ambiente durante de 3 a 4 horas. El producto en bruto fue purificado por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético).

45 MS: m/e = 545 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC A): 4,29 min.

Ejemplo 2

50 (4S)-2-(4-terc-butilbencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-6-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

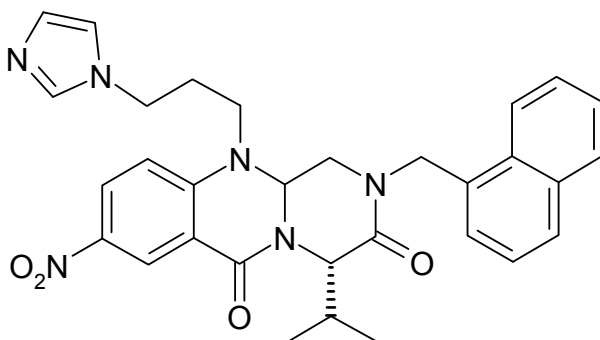


El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-terc-butilbencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina.

5 MS: $m/e = 559 (M+H)^+$. Tiempo de retención (HPLC B): 6,50 min.

Ejemplo 3

10 (4S)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-2-(naft-1-ilmetil)-6-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracén-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

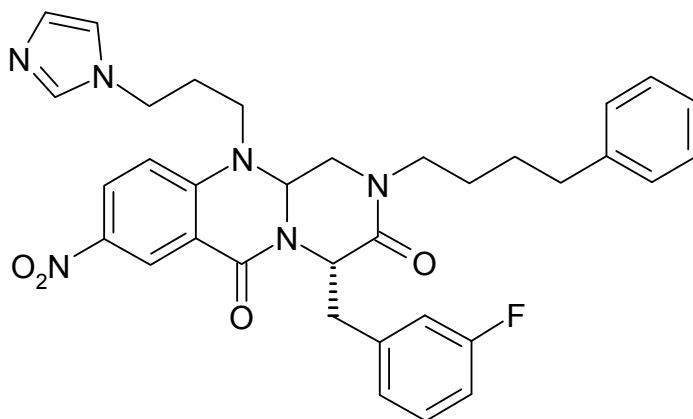


15 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando naft-1-ilmetilamina en lugar de 4-fenilbutilamina.

MS: $m/e = 553 (M+H)^+$. Tiempo de retención (HPLC B): 5,88 min.

Ejemplo 4

20 (4S)-4-(3-fluorobencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-6-nitro-2-(4-fenilbutil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracén-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

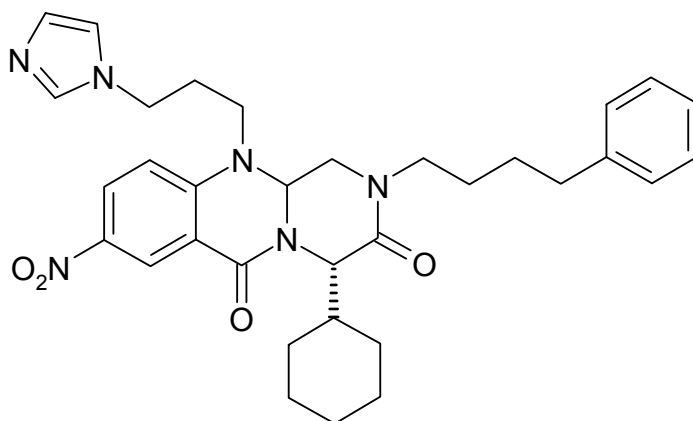


El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-(3-fluorofenil) propiónico en lugar de Fmoc-L-valina.

MS: m/e = 611 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 6,46 min.

5 Ejemplo 5

(4S)-4-ciclohexil-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-6-nitro-2-(4-fenilbutil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



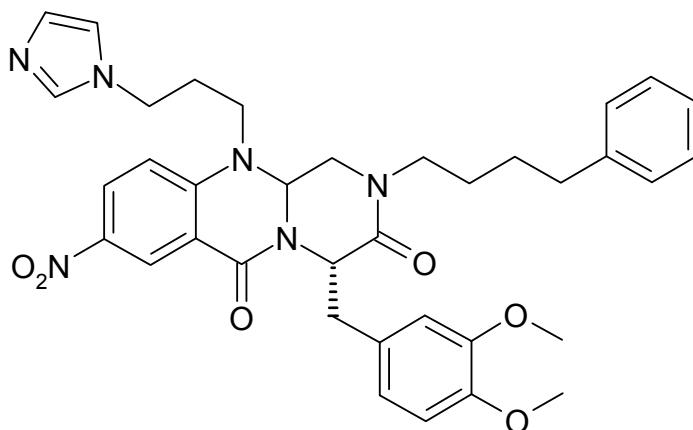
10

El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido (S)-ciclohexil-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)acético en lugar de Fmoc-L-valina.

MS: m/e = 585 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 6,54 min.

15 Ejemplo 6

(4S)-4-(3,4-dimetoxibencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-6-nitro-2-(4-fenilbutil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



20

El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido (S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-propiónico en lugar de Fmoc-L-valina.

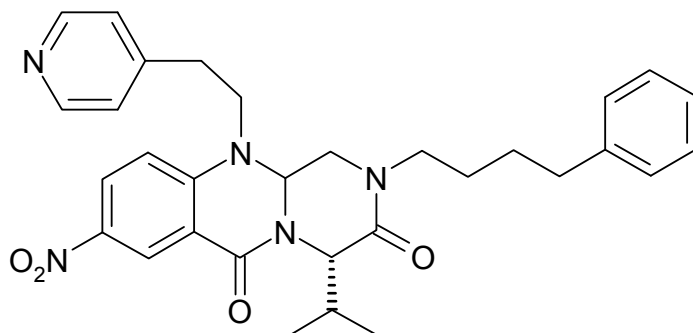
MS: m/e = 653 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 6,04 min.

25

Ejemplo 7

(4S)-4-isopropil-6-nitro-2-(4-fenilbutil)-9-(2-(piridin-4-il)etil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

30

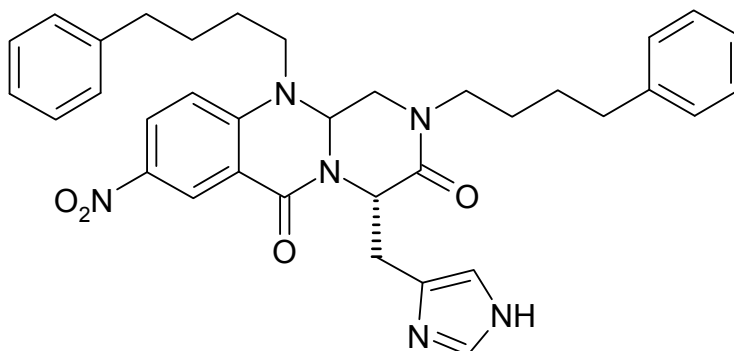


El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 2-(piridin-4-il)etilamina en lugar de 3-(imidazol-1-il)propilamina.

5 MS: $m/e = 542 (M+H)^+$. Tiempo de retención (HPLC B): 6,00 min.

Ejemplo 8

10 (4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-nitro-2,9-bis(4-fenilbutil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

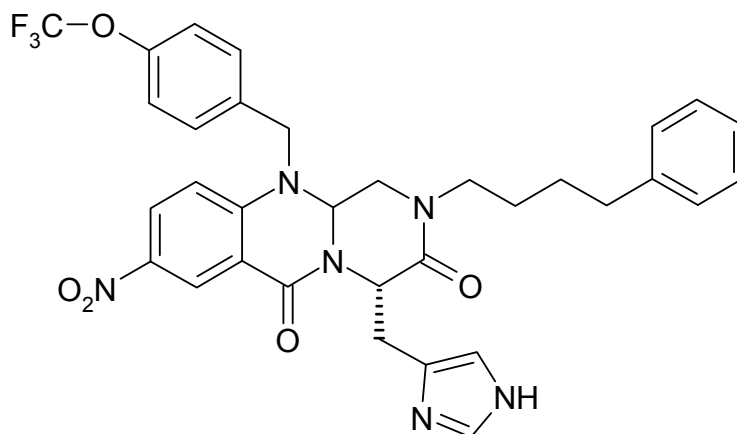


El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)propiónico en lugar de Fmoc-L-valina y 4-fenilbutilamina en lugar de 3-(imidazol-1-il)propilamina.

15 MS: $m/e = 607 (M+H)^+$. Tiempo de retención (HPLC B): 7,36 min.

Ejemplo 9

20 (4S)-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6-nitro-2-(4-fenilbutil)-9-(4-trifluorometoxibencil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-(1H-imidazol-4-il)propiónico en lugar de Fmoc-L-valina y 4-trifluorometoxibencilamina en lugar de 3-(imidazol-1-il)propilamina.

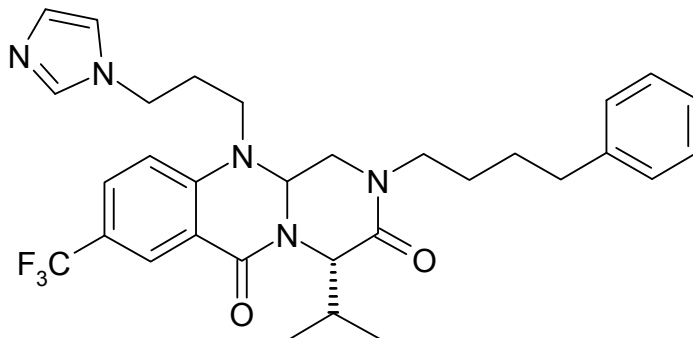
MS: m/e = 649 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 7,25 min.

5

Ejemplo 10

(4S)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-2-(4-fenilbutil)-6-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

10



El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico.

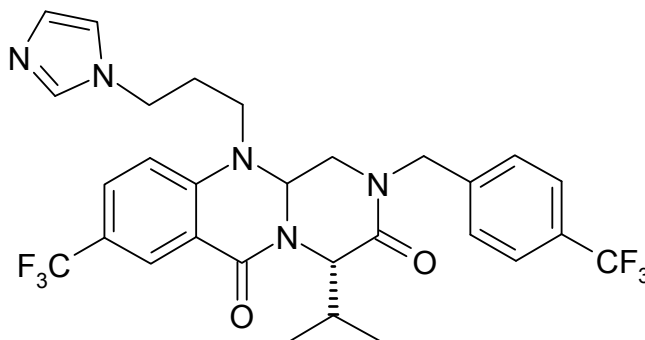
MS: m/e = 514 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 5,41 min.

15

Ejemplo 11

(4S)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-6-trifluorometil-2-(4-trifluorometilbencil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

20



El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico y 4-trifluorometilbencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina.

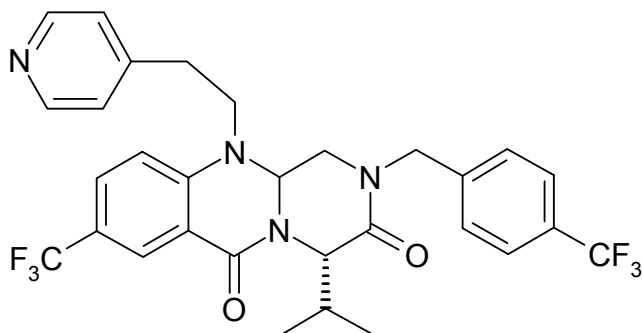
MS: m/e = 594 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 5,38 min.

25

Ejemplo 12

(4S)-4-isopropil-9-(2-(piridin-4-il)etil)-6-trifluorometil-2-(4-trifluorometilbencil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

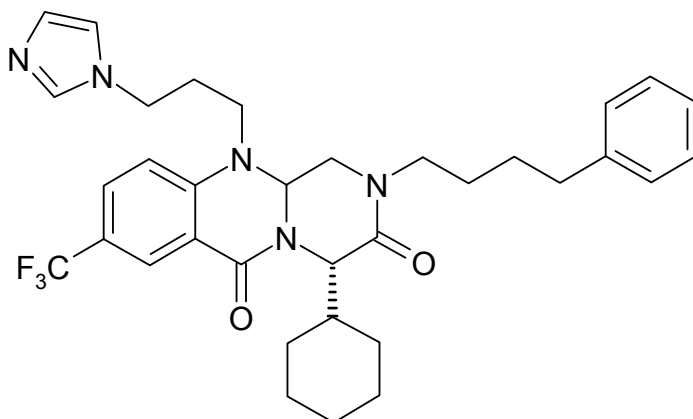
30



- 5 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico, 4-trifluorometilbencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina y 2-(piridin-4-il)etilamina en lugar de 3-(imidazol-1-il)propilamina.
MS: m/e = 591 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 5,37 min.

Ejemplo 13

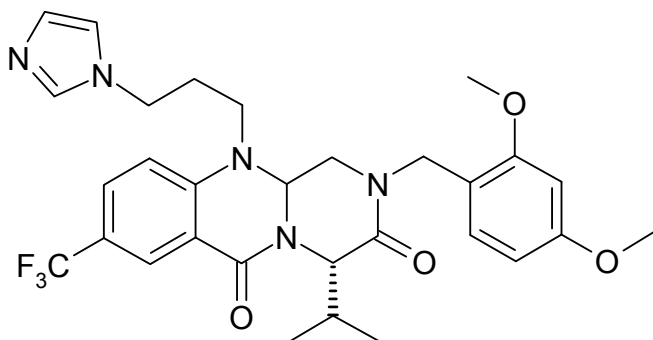
- 10 (4S)-4-ciclohexil-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-2-(4-fenilbutil)-6-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracén-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



- 15 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico y ácido (S)-ciclohexil-(9H-fluorenil-9-ilmetoxicarbonilamino)acético en lugar de Fmoc-L-valina.
MS: m/e = 608 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 5,73 min.

20 Ejemplo 14

(4S)-2-(2,4-dimetoxibencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-6-trifluorometil-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracén-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

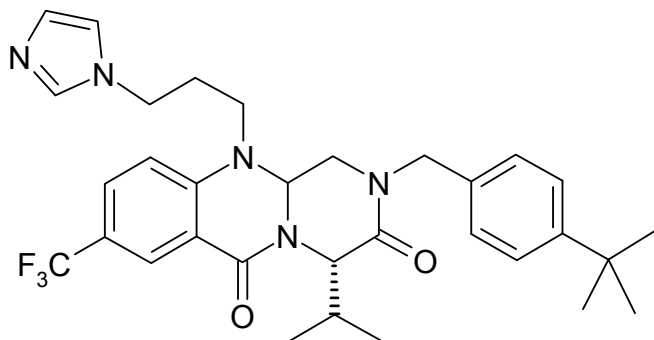


25

El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico y 2,4-dimetoxibencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina. MS: m/e = 586 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 4,94 min.

5 Ejemplo 15

(4S)-2-(4-terc-butilbencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-6-trifluorometil-1,2,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



10

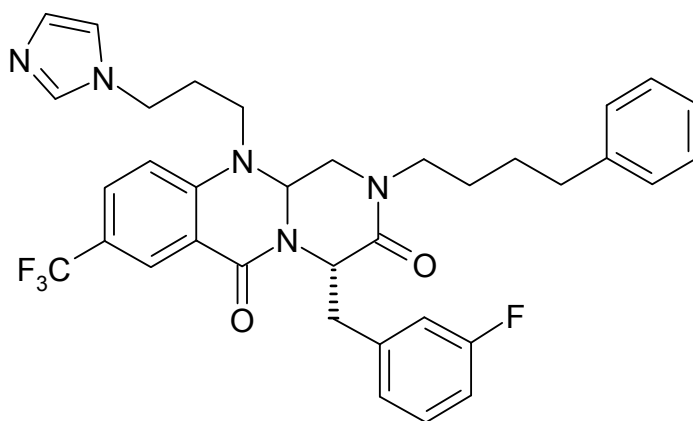
El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico y 4-terc-butylbencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina. MS: m/e = 582 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 5,70 min.

15

Ejemplo 16

(4S)-4-(3-fluorobencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-2-(4-fenilbutil)-6-trifluorometil-1,2,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético

20



25

El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando ácido 2-fluoro-5-trifluorometilbenzoico en lugar de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico y ácido (S)-2-(9H-fluorenil-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(3-fluorofenil) propiónico en lugar de Fmoc-L-valina. MS: m/e = 634 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC B): 5,66 min.

Procedimiento general A para la preparación de compuestos de la fórmula I por química en disolución

30

a) Para la preparación de la amida del aminoácido sustituida de la fórmula V se llevó a reflujo el aldehído respectivo, por ejemplo 4-terc-butylbenzaldehído, con 1,25 equivalentes de aminoacetaldehído dietilacetal en tolueno en presencia de ácido p-toluensulfónico a una temperatura de baño de 140°C durante de 1 a 3 horas con retirada del agua. El disolvente se destiló a vacío, y la imina obtenida fue recogida en metanol y reducida con 3 equivalentes de borohidruro sódico durante 3 horas para dar la amina. Después de tratamiento acuoso, se añadió el producto en bruto a temperatura ambiente a una disolución de un aminoácido protegido con Fmoc, por ejemplo Fmoc-valina, y una cantidad equimolar de dicitohexilcarbodiimida (DCC) en tetrahidrofurano. Después de 3 horas, se filtró la mezcla y se lavó con disolución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se secó, y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se recogió en

35

acetato de etilo y se hidrogenó a temperatura ambiente en presencia de paladio en carbón vegetal. La filtración y retirada del disolvente a vacío dio la amida del aminoácido sustituida en bruto, por ejemplo 2-amino-N-(4-terc-butilbencil)-N-(2,2-dietoxietil)-3-metilbutiramida, como una cera incolora, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

5

b) Se hizo reaccionar 1 equivalente del respectivo ácido halobenzoico o halopiridincarboxílico con 1,5 equivalentes de cloruro de tionilo en tolueno bajo reflujo durante de 2 a 5 horas. Después de la retirada de los volátiles a vacío, el residuo se recogió en sulfolano y se hizo reaccionar con 1,5 equivalentes de sulfamida de 100°C a 160°C, durante de 2 a 10 horas, para dar el nitrilo, al que se hizo reaccionar en acoplamiento cruzado con 1,25 equivalentes de la amina primaria, por ejemplo 3-(imidazol-1-il)propilamina, en tetrahidrofurano, en presencia de 5% en moles de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (Pd(dppf)Cl₂), 15% en moles de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 1,25 equivalentes de terc-butilato sódico a la temperatura de reflujo durante de 1 a 5 horas. El tratamiento acuoso dio el nitrilo sustituido con amino, que fue hidrolizado con álcali acuoso en alcohol a reflujo para dar el ácido benzoico sustituido con amino o el ácido piridincarboxílico sustituido con amino, respectivamente, que fue purificado por HPLC preparativa en gel de sílice RP. El ácido fue acoplado después durante 1 hora con 1 equivalente de la amida de aminoácido sustituida obtenida en la etapa a) por medio de 1 equivalente de tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metilen)amino)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TOTU) en presencia de 1 a 2 equivalentes de etildiisopropilamina en dimetilformamida a 0°C. La mezcla de reacción se extrajo con disolución de bicarbonato sódico y el disolvente se retiró a vacío. El producto en bruto fue tratado con ácido fórmico a temperatura ambiente durante de 1 a 6 horas. Después de la retirada de los volátiles, el compuesto de la fórmula I fue purificado por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético).

10

15

20

Ejemplos 17 a 35

Las 2-(4-terc-butilbencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-dionas de la fórmula Ia, en la que R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ y la configuración estereoquímica en el C-4 tienen los significados dados en la Tabla 1, se prepararon según el procedimiento general A, usando 3-(imidazol-1-il)propilamina, la 2-amino-N-(4-terc-butilbencil)-N-(2,2-dietoxietil)-3-metilbutiramida respectiva y el ácido 2-bromobenzoico sustituido respectivo. Después de la purificación por HPLC se obtuvieron los compuestos como sales del ácido trifluoroacético. Los tiempos de retención dados en la Tabla 1 se determinaron según el método HPLC A.

30

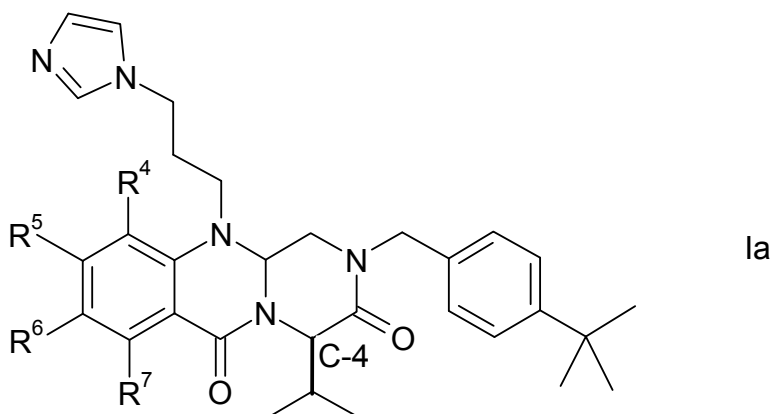


Tabla 1. Ejemplos de compuestos de la fórmula Ia

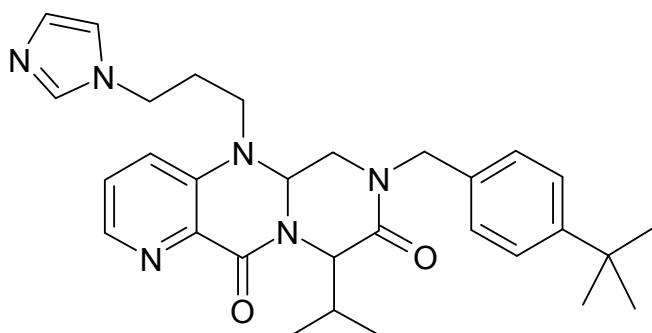
Ejemplo N°	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	C-4 (a)	MS (m/e) (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
17	H	H	H	H	RS	514	4,36
18	H	F	H	H	RS	532	4,46
19	H	H	Cl	H	R	548	4,62
20	H	CH ₃	H	H	R	528	4,47
21	H	H	OCH ₃	H	R	544	4,41
22	H	H	Cl	H	RS	548	4,59
23	H	H	F	H	RS	532	4,47
24	H	CH ₃	H	H	RS	528	4,45
25	H	H	OCH ₃	H	RS	544	4,41
26	H	-CH(CH ₃) ₂	H	H	RS	556	4,66
27	CH ₃	H	H	H	S	528	4,45
28	H	H	CH ₃	H	RS	528	4,45
29	H	-CO ₂ H	H	H	RS	558	4,51
30	H	H	-CO ₂ H	H	RS	558	4,47

Ejemplo Nº	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	C-4 (a)	MS (m/e) (M+H) ⁺	Tiempo de retención (min)
31	H	Cl	-SO ₂ NH ₂	H	S	627	4,21
32	H	H	-SO ₂ NHCH ₃	H	S	607	4,11
33	H	CH ₃	-SO ₂ NH ₂	H	S	607	4,05
34	H	Cl	-SO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	S	703	4,54
35	H	Cl	-SO ₂ CH ₃	H	S	626	4,24

(a) Configuración en C-4: RS = mezcla racémica, R = configuración R, S = configuración S

Ejemplo 36

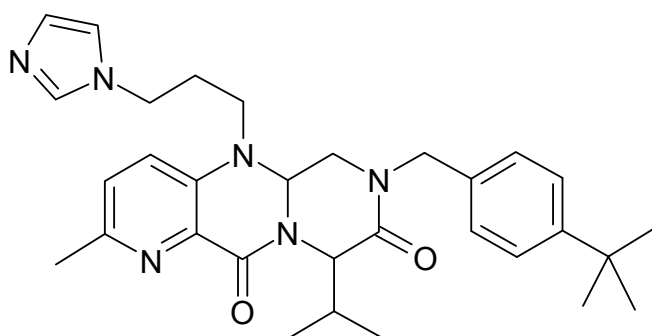
- 5 6-(4-terc-butilbencil)-10-(3-(imidazol-1-il)propil)-8-isopropil-5,6,10,10a-tetrahidro-1,6,8a,10-tetraaza-antracen-7,9(8H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



- 10 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento general A, usando 3-(imidazol-1-il)propilamina, 2-amino-N-(4-terc-butilbencil)-N-(2,2-dietoxietil)-3-metilbutiramida y ácido 3-bromopiridin-2-carboxílico.
MS: m/e = 515 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC A): 4,03 min.

Ejemplo 37

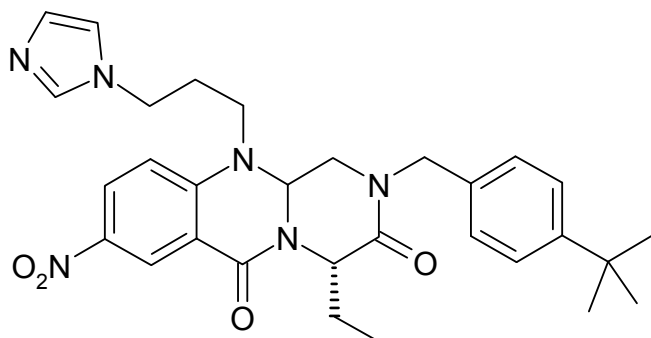
- 15 6-(4-terc-butilbencil)-10-(3-(imidazol-1-il)propil)-8-isopropil-2-metil-5,6,10,10a-tetrahidro-1,6,8a,10-tetraaza-antracen-7,9(8H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



- 20 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento general A, usando 3-(imidazol-1-il)propilamina, 2-amino-N-(4-terc-butilbencil)-N-(2,2-dietoxietil)-3-metilbutiramida y ácido 3-bromo-6-metilpiridin-2-carboxílico.
MS: m/e = 529 (M+H)⁺. Tiempo de retención (HPLC A): 4,23 min.

Ejemplo 38

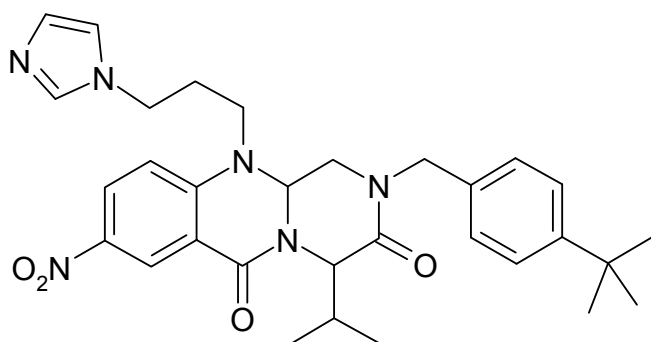
- (4S)-2-(4-terc-butilbencil)-4-etil-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-6-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



- 5 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-terc-butilbencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina y ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butírico en lugar de Fmoc-L-valina.
MS: m/e = 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

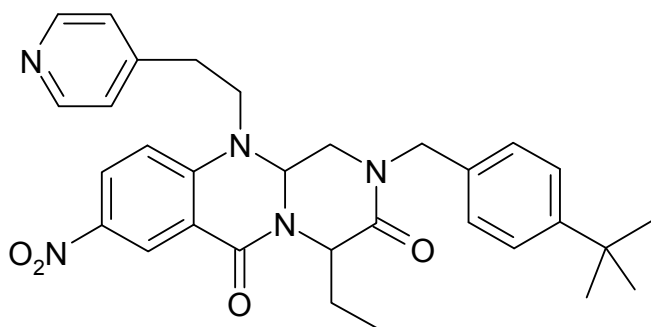
- 10 2-(4-terc-butilbencil)-9-(3-(imidazol-1-il)propil)-4-isopropil-6-nitro-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



- 15 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 4-terc-butilbencilamina en lugar de 4-fenilbutilamina y Fmoc-DL-valina en lugar de Fmoc-L-valina.
MS: m/e = 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

- 20 2-(4-terc-butilbencil)-4-etil-6-nitro-9-(2-(piridin-4-il)etil)-1,2,9,9a-tetrahidro-2,4a,9-triaza-antracen-3,10(4H)-diona, sal del ácido trifluoroacético



- 25 El compuesto del título fue preparado según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 2-(piridin-4-il)etilamina en lugar de 4-fenilbutilamina y ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butírico en lugar de Fmoc-L-valina.
MS: m/e = 542 (M+H)⁺.

Determinación de la actividad biológica

Activación de la transcripción de NOSe

5 La activación de la transcripción de NOSe se midió como describen en detalle Li et al., "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630. En resumen, se clonó un fragmento largo 5' de 3,5 kB del codón inicial del gen de la NOSe, se secuenció y se clonó en plásmidos de la expresión de la luciferasa de luciérnaga para seguir la activación del promotor de la NOSe por la actividad del gen indicador. Para el ensayo de los compuestos se usó una línea celular endotelial humana
10 transfectada de manera estable y que expresaba esta construcción promotor-indicador. Las células fueron incubadas durante 18 h con los compuestos.

15 Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) estéril. Se dejó una concentración final de 0,5% de DMSO en el medio completo. La inducción de la expresión del gen indicador en estas células se midió usando un sistema de ensayo de luciferasa estándar (Promega, Cat. No. E150) según las instrucciones del fabricante. La inducción de la luciferasa en células incubadas con los compuestos se comparó con las incubadas con disolvente solo. La relación de ambas actividades (relación transcripción inducción, RTI) fue representada en función de la concentración de los compuestos. Típicamente, los valores de RTI empezaron a concentraciones bajas a una relación de 1, indicando que el compuesto no tenía efecto, y se extendieron hasta un valor de RTI máximo TIR(max) que indica el incremento de la
20 transcripción de la NOSe. Los valores CE₅₀ de relaciones transcripción inducción en función de la concentración de los compuestos se determinaron gráficamente.

25 El efecto de los compuestos sobre la transcripción de la NOSe fue confirmado en un segundo ensayo basado en la detección de la proteína NOSe. Se aislaron células endoteliales primarias de la vena del cordón umbilical humano (CEVUH) y se cultivaron según procedimientos normales. Las células confluentes se incubaron con los compuestos durante 18 h y el efecto sobre la expresión de la proteína NOSe se determinó por un procedimiento Western Blot cuantitativo. Después de la incubación con los compuestos, las CEVUH se lisaron en un tampón para lisis en baño de hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, SDS 1% e inhibidores de la proteasa. El lisado se sometió a electroforesis estándar desnaturalizante en gel de poliacrilamida y se transfirió a membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo
30 primario monoclonal específico (Transduction Laboratories, UK) y anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda específica de proteína NOSe y se cuantificó basándose en un método de detección de quimiofluorescencia.

35 Se obtuvieron los siguientes resultados con los compuestos de la fórmula I.

Compuesto del ejemplo n°	CE ₅₀ (µM)	Compuesto del ejemplo n°	CE ₅₀ (µM)
1	2,2	21	80
2	1,2	22	5
3	20	23	15
4	8	24	15
5	2,8	25	10
6	24	26	41
7	20	27	200
8	6	28	40
9	8,4	29	80
10	12	30	200
11	20	31	200
12	20	32	90
13	7	33	100
14	12	34	8
15	4	35	60
16	8	36	100
17	40	37	100
18	42	38	0,4
19	60	39	0,29
20	55	40	0,22

40 El efecto de los compuestos de la fórmula I también se puede investigar en los siguientes modelos animales (los experimentos con animales se realizan de acuerdo con la ley alemana de protección de los animales y las directrices para el uso de animales experimentales dadas por la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health).

Animales y tratamiento (experimentos A - C)

5 Se usan ratones deficientes en ApoE y NOSe (base genética C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen de 10 a 12 semanas de edad y un peso de 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividen en 4 grupos (control apoE, n = de 10 a 12; apoE con los compuestos de ensayo, n = de 10 a 12; control NOSe, n = de 10 a 12; NOSe con los compuestos de ensayo, n = de 10 a 12) y reciben o bien un alimento estándar para roedores (que contiene 4% de grasa y 0,001% de colesterol; en lo sucesivo designados como grupo placebo) o bien un alimento estándar para roedores + un compuesto de ensayo (10 ó 30 mg/kg/día por vía oral).

10 A) Efecto anti-hipertensivo en ratones "knockout" (con gen desactivado) en ApoE

15 La presión sanguínea se determina en ratones conscientes usando un sistema computerizado de manguito en la cola "tail-cuff" (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de ratones deficientes en ApoE y ratones deficientes en NOSe con los compuestos de ensayo, se compara la presión sanguínea con los resultados obtenidos con un tratamiento placebo.

B) Inhibición de la formación de neointima y aterogénesis (manguito en la arteria femoral)

20 Después de un tratamiento de 3 días de los ratones deficientes en ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/día prensado en el alimento), se anestesian los animales con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguido de una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se coloca un manguito alrededor de la arteria femoral como se describe en Moroi et al. (J Clin. Invest. 101 (1998) 1225). En resumen, la arteria femoral izquierda se disecciona. Se coloca un manguito no oclusivo de polietileno de 2,0 mm, hecho de tubo de PE 50 (diámetro interior 0,56 mm, diámetro exterior 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) alrededor de la arteria y se sujeta en el lugar con suturas 7-0. La arteria femoral derecha es aislada de los tejidos circundantes pero no se coloca manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo continúa durante 14 días después de la cirugía. Después, los animales son sacrificados. Se toman las aortas para la determinación de expresiones de la NOSe vascular por análisis western blot cuantitativo. Se recogen ambas arterias femorales, se fijan en formalina y se insertan en parafina. Se cortan 20 secciones transversales (10 μ m) de la parte con manguito de la arteria femoral izquierda y del segmento correspondiente de la arteria derecha. Las secciones se someten a una tinción estándar con hematoxilina y eosina. Los análisis morfométricos se realizan usando un programa de ordenador de análisis de imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada sección transversal se determina el área de la luz, la neointima y la media. Para este fin, la neointima se define como el área entre la luz y la lámina elástica interna, y la media se define como el área entre la lámina elástica interna y la externa. La relación entre el área de la neointima y el área de la media se expresa como la relación neointima/media. Los resultados obtenidos en el grupo de compuestos se comparan con los obtenidos en el grupo placebo.

C) Prevención de la formación de placas ateroscleróticas en tratamiento crónico

40 Se tratan ratones deficientes en ApoE durante 16 semanas con el compuesto respectivo prensado en el alimento y finalmente se sacrifican. Se retiran las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se insertan en parafina. La formación de placas se mide por la formación de lesiones lípidas en las aortas (del arco aórtico al diafragma) y se analiza por tinción con rojo O oleoso. Para cuantificar el efecto del compuesto respectivo sobre la expresión de NOSe vascular, se usan las arterias femorales en este experimento. Los resultados obtenidos en el grupo de compuestos se comparan con los obtenidos en el grupo placebo.

D) Mejora de la función coronaria en ratones enfermos deficientes en ApoE

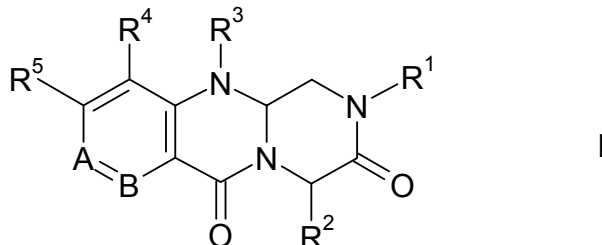
50 Se usan en los experimentos ratones C57BL/6J machos adultos de tipo salvaje (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en apoE (base genética C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de edad y que pesaban de 28 a 36 g. Se dividen los ratones en 3 grupos (C57BL/6J, n = 8; control apoE, n = 8; apoE con el compuesto respectivo, n = 8) y reciben durante 8 semanas o bien un alimento estándar para roedores (que contenía 4 % de grasa y 0,001 % de colesterol) o bien un alimento estándar para roedores + el compuesto respectivo (30 mg/kg/día por vía oral). Los ratones son anestesiados con pentobarbitona sódica (100 mg/kg por vía intraperitoneal), y los corazones son cortados rápidamente y colocados en un tampón de perfusión en baño de hielo. Se coloca una cánula en la aorta y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Alemania) que se pone en funcionamiento inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm Hg (8 kPa). Los corazones se perfunden en un modo retrógrado con tampón bicarbonato de Krebs modificado, se equilibran con 95 % de O₂ y 5 % de CO₂ y se mantienen a 37,5 °C. Se hace pasar un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar hacia dentro del ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice mediante un extremo aflautado, y se conecta a un micromanómetro en el extremo (Millar 1.4 French). El atrio izquierdo se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón se cambia al modo de funcionamiento con una presión constante de precarga de 10 mm Hg (1,33 kPa) y una presión de post-carga de 60 mm Hg (8 kPa). El flujo de salida aórtico y el flujo de entrada atrial se miden de manera continua usando sondas de flujo ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la

diferencia entre el flujo atrial y el flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando un software especializado (HEM, Notocord).

- 5 Se dejan estabilizar los corazones durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden durante el estado de reposo, y durante la carga de volumen y presión. Las curvas de función ventricular izquierda se construyen variando la presión de pre-carga. Para la adquisición de las curvas de pre-carga, la post-carga se fija a 60 mm Hg (8 kPa) y la pre-carga se ajusta en etapas de 5 mm Hg (667 Pa) sobre un intervalo de 5 a 25 mm Hg (667 kPa a 3,33 kPa). Se dejan estabilizar los corazones en condiciones de línea base entre la carga de presión y volumen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

5

en la que

A es CR⁶ o N y B es CR⁷ o N, pero A y B no son simultáneamente N;

R¹ es alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₁₀) o alquino (C₂-C₁₀), que están todos sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, cicloalquilo (C₃-C₈), fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo y heteroarilo;

10

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, -(CH₂)_a-cicloalquilo (C₃-C₈), -(CH₂)_a-fenilo, -(CH₂)_a-imidazolilo o -(CH₂)_a-piridinilo, en los que a es 0, 1 ó 2;

R³ es -(CH₂)_b-fenilo, -(CH₂)_b-imidazolilo, -(CH₂)_b-triazolilo, -(CH₂)_b-Het o -(CH₂)_b-piridinilo, en los que b es 1, 2, 3 ó 4;

15

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que son independientes unos o de otros, y que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometoxi, halógeno, nitro, ciano, -CO-R¹⁰, -NR⁸R⁹, -NH-CO-alquilo (C₁-C₄), -SO₂-NR⁸R⁹, -SO₂-alquilo (C₁-C₄) y -SO₂-(CH₂)_c-fenilo, en el que c es 0, 1 ó 2;

R⁸ y R⁹, que son independientes unos o de otros, y que pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ es hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o -NR⁸R⁹,

20

Het es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros o de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular mediante el cual está enlazado, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo anular adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -(CH₂)_d-fenilo, en el que d es 0, 1 ó 2;

25

heteroarilo es un residuo de heterociclo monocíclico o bicíclico aromático de 5 miembros a 10 miembros, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos anulares idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

donde todos los residuos fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, heteroarilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo en cada caso están sin sustituir o están sustituidos independientemente unos de otros por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆) y trifluorometoxi;

30

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier proporción, o una sal suya fisiológicamente aceptable;

a condición de que R³ no puede ser -CH₂-fenilo sin sustituir cuando, simultáneamente, A y B sean CH, R¹ y R² sean metilo, y R⁴ y R⁵ sean hidrógeno.

35

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que

A es CR⁶ o N y B es CR⁷ o N, pero A y B no son simultáneamente N;

R¹ es alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, tienilo y piridinilo;

40

R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, -(CH₂)_a-cicloalquilo (C₃-C₆), -(CH₂)_a-fenilo, -(CH₂)_a-imidazolilo o -(CH₂)_a-piridinilo, en los que a es 0 ó 1;

R³ es -(CH₂)_b-fenilo, -(CH₂)_b-imidazolilo, -(CH₂)_b-triazolilo, -(CH₂)_b-Het o -(CH₂)_b-piridinilo, en los que b es 1, 2, 3 ó 4;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que son independientes unos de otros y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, -CO-R¹⁰, -NR⁸R⁹, -NH-CO-metilo, -SO₂-NR⁸R⁹, -SO₂-metilo y -SO₂-CH₂-fenilo;

45

R⁸ y R⁹, que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R¹⁰ es hidroxilo, alcoxi (C₁-C₂) o -NR⁸R⁹,

Het es un residuo de un heterociclo monocíclico saturado de 5 miembros o de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno anular mediante el cual está enlazado, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo anular adicional seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y -(CH₂)_d-fenilo, en el que d es 0, 1 ó 2;

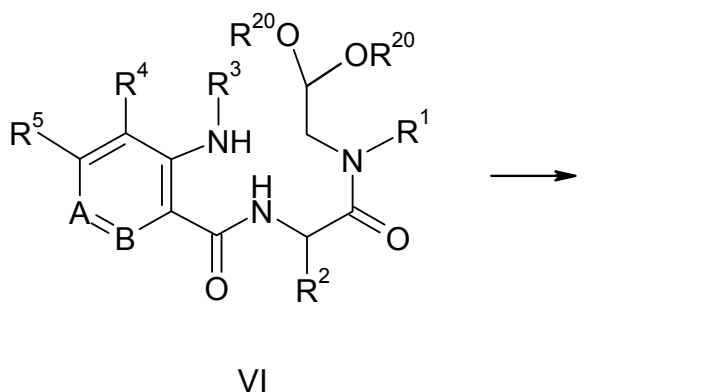
50

donde todos los residuos fenilo, bifenililo, naftilo, indanilo, tienilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo en cada caso están sin sustituir o están sustituidos independientemente unos de otros por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi;

55

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable;
a condición de que R³ no puede ser -CH₂-fenilo sin sustituir cuando, simultáneamente, A y B sean CH, R¹ y R² sean metilo, y R⁴ y R⁵ sean hidrógeno.

- 5 3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 y/o 2, en el que A es CR⁶ o N y B es CR⁷ o N, pero A y B no son simultáneamente N;
R¹ es alquilo (C₁-C₆), que está sustituido por fenilo sin sustituir o por fenilo que está sustituido por uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi;
10 R² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo o cicloalquilo (C₃-C₆);
R³ es -(CH₂)_b-imidazolilo, -(CH₂)_b-triazolilo o -(CH₂)_b-piridinilo, en los que b es 1, 2, 3 ó 4, y en los que el imidazolilo, triazolilo y piridinilo están todos sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) idénticos o diferentes;
15 R⁴ y R⁷, que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxi, flúor y cloro;
R⁵ y R⁶, que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, nitro, -CO-R¹⁰, -NR⁸R⁹, -NH-CO-metilo, -SO₂-NR⁸R⁹, -SO₂-metilo y -SO₂-CH₂-fenilo.
20 R⁸ y R⁹, que son independientes el uno del otro y pueden ser idénticos o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
R¹⁰ es hidroxilo, alcoxi (C₁-C₂) o -NR⁸R⁹,
en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable;
25 4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo A es CR⁶ y el grupo B es CR⁷, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable.
30 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que uno de los grupos A y B es nitrógeno y el otro es CR⁶ o CR⁷, respectivamente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable.
35 6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende tratar un compuesto de la fórmula VI,



- 40 en la que A, B y de R¹ a R⁵ se definen como en las reivindicaciones 1 a 5, o bien los grupos funcionales pueden estar presentes en forma protegida o en la forma de grupos precursores y R²⁰ es alquilo (C₁-C₄), con un ácido.
45 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable, para su uso como producto farmacéutico.
8. Una preparación farmacéutica, que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la NO sintasa endotelial.
- 5 10. El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de ellas en cualquier relación, o una sal cuya fisiológicamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome coronario agudo, fallo cardíaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, fallo renal crónico, cirrosis del hígado, osteoporosis, rendimiento restringido de la memoria o una capacidad de aprender restringida, o para la disminución del riesgo cardiovascular de mujeres postmenopáusicas o después de la ingesta de contraceptivos.
- 10
- 15