



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 704**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01957901 .0**
96 Fecha de presentación : **28.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1296986**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **5-aminoalquilo-pirazolo[4,3-D]pirimidinas con efecto inhibidor de la fosfodiesterasa V.**

30 Prioridad: **29.06.2000 DE 100 31 584**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Jonas, Rochus;**
Schelling, Pierre;
Christadler, Maria y
Beier, Norbert

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

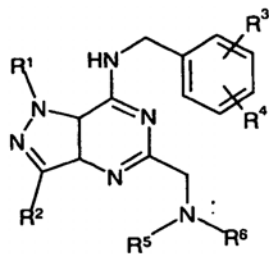
ES 2 367 704 T3

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

5-aminoalquilo-pirazolo[4,3-D]pirimidinas con efecto inhibidor de la fosfodiesterasa V

La presente invención comprende 5-aminoalquilo-pirazolo[4,3-d]pirimidinas de la fórmula general (I)



I.

- 5 en la cual los radicales R¹ a R⁶ tienen el significado indicado en el texto, así como su utilización como medicamento, especialmente, como inhibidor de c-GMP-fosfodiesterasa.

Ya se conocen desde hace años las sustancias con características inhibitoras de c-GMP-fosfodiesterasa. Se utilizan en caso de un nivel elevado de ciclo-guanosinmonofosfato (c-GMP) que atenta contra la salud, para producir su reducción. De esta manera se reducen los síntomas que surgen en el caso de un nivel de c-GMP elevado, como por ejemplo, la inhibición o prevención de inflamación y la distensión muscular. Los inhibidores de c-GMP-fosfodiesterasa se pueden utilizar especialmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares así como de impotencia.

Existen diferentes clases de compuestos moleculares conocidas por sus características de inhibición de c-GMP-fosfodiesterasa.

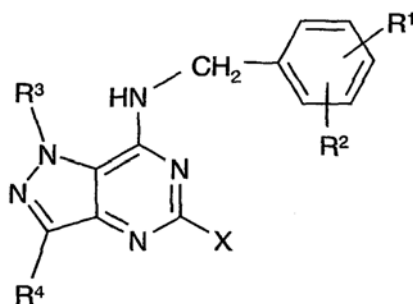
- 15 Estos son, por un lado, quinazolininas, descritas, por ejemplo, en J.Med.Chem.36, pág. 3765 y ss. (1993) y en J.Med.Chem. 37, pág. 7106 y ss. (1994).

Por otro lado también son adecuadas las pirazolopirimidinonas, como las descritas en la memoria WO 94/28902. En ella se describe la utilización de la clase de sustancia para el tratamiento de la impotencia.

- 20 Otros inhibidores heterocíclicos de fosfodiesterasa V se describen en WO 01/18004, WO 99/28325, WO 98/17668, Annu. Rep. Med. Chem. 31, 61 (1996), EP 0 579 496 A1, US 6,001,830, WO 96/16657, J. Med. Chem. 39, 1635 (1996), EP 0 349 239.

La utilización de tieno[2,3-d]pirimidinas para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares e impotencia están publicadas en la declaración alemana con la referencia 196 44 228.1.

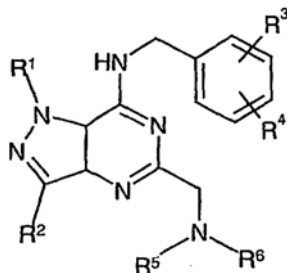
- 25 Por último, en la declaración alemana con la referencia 199 42 474.8 se describe la utilización de pirazolo [4,3-d]pirimidinas con la fórmula general



II

- 30 Los sustituyentes R¹ a R⁴ representan, a su vez, un grupo hidroxilo, diferentes grupos alquilo, alcoxi o halógeno o hidrógeno. X es, o bien un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilenilo con 5 a 12 átomos de C, un grupo fenilo o fenilmetilo o un grupo alquilenilo lineal o de cadena ramificada con 1 a 10 átomos de C, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden estar sustituidos por grupos -CH=CH-, y en donde todos los grupos definidos para el sustituyente X están sustituidos de manera simple con un grupo -COOH-, C(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂ o -CN.

Es objeto de la presente invención presentar nuevos compuestos utilizados como medicamento, en donde se desea, especialmente, una utilización como c-GMP-fosfodiesterasa. Dicho objeto se logra con un compuesto de la fórmula



I

en donde

5 R^1 , R^2 son, o bien iguales o diferentes e independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8 ,

R^3 , R^4 son, o bien iguales o diferentes e independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_8 lineal o de cadena ramificada, un grupo alcoxi C_1-C_8 o halógeno, o forman junto con el átomo de C, al cual están enlazados, un anillo de 5-8 eslabones, que además de átomos de carbono eventualmente contiene uno o múltiples átomos de oxígeno,

10 R^5 , R^6 pueden ser iguales o diferentes e independientemente entre sí pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 lineal o de cadena ramificada, que puede estar sustituido con uno o múltiples grupos hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , amina, mono(alquilo C_1-C_8)amina, di (alquilo C_1-C_8)amina, nitrilo, N-morfolino, fenilo, benzodioxol o piridilo, o ser un grupo cicloalquilo C_4-C_7 , o formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un anillo saturado heterocíclico, que eventualmente contiene uno o múltiples otros átomos de nitrógeno y/o oxígeno y está sustituido por uno o

15 múltiples grupos alquilo C_1-C_8 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , alquilo C_1-C_8 , oligohidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono(alquilo C_1-C_8)-amino, di(alquilo C_1-C_8)amino, SO_2R^7 o $C(O)R^7$,

R^7 es un grupo alquilo C_1-C_8 , flúoralquilo C_1-C_8 , un grupo benzodioxol, o un grupo fenilo eventualmente sustituido con grupos alquilo, halógeno o nitrilo.

20 Se ha descubierto que las 5-aminoalquilo-pirazolo[4,3-d]pirimidinas de la fórmula (I) así como sus sales fisiológicamente tolerables presentan características farmacológicas ventajosas.

Sobre todo las moléculas de la fórmula general (I) presentan una inhibición específica de der c- GMP-fosfodiesterasa. Por ello dichos compuestos son especialmente adecuados para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, así como para el tratamiento y la terapia de impotencia manifiesta en disfunciones eréctiles.

25 La determinación de la actividad biológica de los compuestos (I) acordes a la invención se lleva a cabo, por ejemplo, según el método descrito en la memoria WO 93/06104. a su vez, se determina la afinidad de los compuestos acordes a la invención para la c-GMP y c-AMP-fosfodiesterasa a través de los valores IC_{50} . El valor IC_{50} es, a su vez, la concentración del inhibidor, requerido para una inhibición del 50 % de la actividad enzimática. Las fosfodiesterasas utilizadas pueden ser aisladas según métodos conocidos, descritos, por ejemplo, por W.J. Thompson et al. en Biochem. 10, pág. 311 y ss. (1971). La realización de las pruebas puede llevarse a cabo, por

30 ejemplo, según los métodos modificados de "batch" (lote) de W.J. Thompson y M.M. Appleman, descritos en Biochem. 18, pág. 5228 y ss. (1979).

35 La efectividad de los compuestos acordes a la invención de la fórmula (I) en el tratamiento y la terapia de disfunciones eréctiles se comprobó a través de la inhibición de las contracciones inducidas por la fenilefedrina en preparados de cuerpos cavernoso de conejos. A su vez, la comprobación de la actividad biológica se lleva a cabo, de manera ventajosa, según el método de F. Holmquist et al. en J. Urol., 150, pág. 1310 a 1350 (1993).

Los resultados ventajosos se pueden obtener si se utilizan los compuestos de la fórmula general (I), en los que los radicales R^1 a R^5 tienen el significado indicado a continuación.

40 Los radicales R^1 , R^2 son diferentes y están seleccionados entre el conjunto conformado por hidrógeno y grupos alquilo (C_1-C_4) lineales o de cadena ramificada, en donde R^1 es, especialmente, un grupo metilo o etilo y R^2 es, especialmente, un grupo propilo o butilo.

Los radicales R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y se encuentran en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo, son independientemente entre sí hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o de cadena ramificada, un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o de cadena ramificada o halógeno, o juntos forman un grupo propileno, butileno, pentileno, etilenoxi, metilenoxi o etilendioxo.

- 5 Los radicales R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes e independientemente entre sí son hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido por uno o múltiples grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, nitrilo, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, piridilo, benzodioxol o N-morfolino, o es un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, o R⁵, R⁶ son junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, un anillo piperidinilo o piperazinilo, que eventualmente está sustituido por uno o múltiples grupos hidroxilo, hidroxicarbonilo, alquilamina C₁-C₂, -SO₂-R⁷ o -C(O)-R⁷, en donde R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo fluoralquilo C₁-C₃, un grupo fenilo sustituido por uno o múltiples grupos alquilo o nitrilo o un grupo benzodioxol.
- 10

Los compuestos acordes a la invención son adecuados para la utilización como medicamento, asimismo, se pueden obtener medicamentos tanto humanos como así también veterinarios.

- 15 En el caso de dichas utilizaciones, los compuestos acordes a la invención a menudo se utilizan en forma de sus sales fisiológicamente tolerables. Como tales son, en general, sales metálicas, por ejemplo, sales alcalinas o alcalinotérreas, y sales de amonio, por ejemplo, de amoníaco mismo o de aminas orgánicas.

- 20 Otra forma preferida de sales en los compuestos acordes a la invención son las sales de adición de ácido. Éstas se pueden obtener con los procedimientos usuales conocidos por el especialista, por ejemplo, por conversión de los compuestos acordes a la invención con el ácido correspondiente en un disolvente inerte y un posterior aislamiento de la sal, por ejemplo, a través de la evaporación. Ejemplos de ácidos que producen sales fisiológicamente inocuas son, por un lado, ácidos inorgánicos, como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido de hidrógeno halogenado, por ejemplo, ácido de cloruro de hidrógeno o de bromuro de hidrógeno, ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, o ácido sulfamínico.

- 25 Además, también los ácidos orgánicos producen sales adecuadas. por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido dextrotartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido iso-nicotínico, ácido metan y etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido benzolsulfónico, ácido p-toluolsulfónico, ácidos naftalín-mono y disulfónico, y ácido laurilsulfónico.

- 30 Para la utilización como medicamento se procesan los compuestos acordes a la invención o sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de preparaciones farmacéuticas adecuadas. A su vez, se disponen en una forma de dosificación adecuada con, al menos, un excipiente o coadyuvante adecuado que puede ser sólido, líquido o semilíquido. Dichas preparaciones farmacéuticas son otro objeto de la invención.

- 35 Como excipiente se pueden utilizar las sustancias usuales orgánicas e inorgánicas, que se seleccionan según la aplicación prevista, es decir, enteral, parenteral o tópica. Ejemplos generales de dichas sustancias son agua, aceites vegetales, alcoholes bencilo, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. Al seleccionar las sustancias excipientes mencionadas se debe tener en cuenta, naturalmente, que no reaccionen con las sustancias acordes a la invención.

Ejemplos de la forma de aplicación preferida acorde a la invención de administración oral son comprimidos, pastillas, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, jugos o gotas.

- 40 En el caso de la aplicación rectal se recurre especialmente a supositorios en la aplicación parenteral se utilizan soluciones, preferentemente, soluciones acuosas oleosas o acuosas, además, también se pueden utilizar suspensiones, emulsiones e implantes.

Los ejemplos de aplicaciones tópicas comprenden, finalmente, pomadas, cremas y talcos.

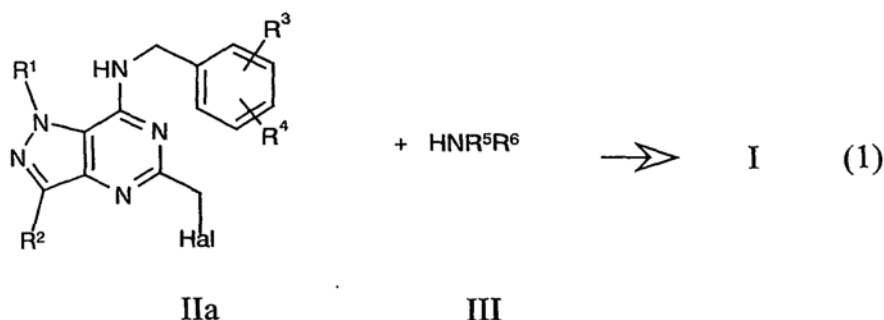
- 45 Otra posibilidad consiste en liofilizar los compuestos acordes a la invención. Los productos liofilizados pueden ser utilizados, por ejemplo, para la obtención de preparados de inyección.

Las preparaciones de las sustancias acordes a la invención pueden ser esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes, reticulantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, agentes depresores, colorantes y saborizantes. Ejemplos de dichas sustancias son las vitaminas.

- 50 La cantidad de dosificación de las sustancias acordes a la invención es, preferentemente, de 1 a 500 mg, especialmente, de 5 a 100 mg por unidad de dosificación. Las unidades de dosificación diarias son, a su vez, de 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal. A su vez, la dosis individual puede variar mucho de paciente a paciente y también

para cada paciente, dependiendo de los factores más diversos. Dichos factores son, por ejemplo, la efectividad de los compuestos especiales utilizados, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, el alimento ingerido durante el periodo de administración, momento y vía de administración, velocidad de eliminación, combinación de medicamentos y gravedad de la respectiva enfermedad.

- 5 Los compuestos acordes a la invención de la fórmula (I) se obtienen por conversión de la correspondiente 5-halogenometil-pirazolo[4,3-d]pirimidina de la fórmula general (II a) con la correspondiente alquilamina de la fórmula (III), como se demuestra en la siguiente ecuación (1).



- 10 En las fórmulas (II a) y (III) los sustituyentes R^1 a R^6 tienen el significado indicado en el contexto de la fórmula (I). Hal representa un átomo halógeno, preferentemente cloro.

- 15 La conversión según la ecuación (1) se lleva a cabo a temperaturas de -30 a 150 °C, preferentemente, de 0 a 120 °C. La reacción puede, a su vez, realizarse en sustancia, sin la utilización de un disolvente, o utilizando un disolvente adecuado. Como tal son adecuados los disolventes usuales conocidos por el especialista. Los ejemplos son hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, bencol, tolueno y xileno, hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbano, cloroformo y diclorometano, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano o dioxano, glicoléteres como etilenglicol monometiléter o monoetiléter, etilenglicoldimetiléter, cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida, nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido, compuestos de nitrógeno como nitrometano o nitrobenzol; ésteres como acetato de etilo, y mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se utilizan como disolvente la dimetilformamida y/o N-metilpirrolidona.

Tras finalizar la reacción, la sustancia obtenida se procesa de manera habitual, por ejemplo, por extracción con un disolvente orgánico tras la mezcla con agua y el aislamiento usual del compuesto, por ejemplo, por destilación del disolvente. En general el producto obtenido es cristalizado para la purificación.

- 25 Las 5-halogenometil-pirazolo[4,3-d]pirimidinas de la fórmula general (II a) se pueden obtener a partir de las correspondientes 4-cloro-pirazolo[4,3-d]pirimidinas a través de la conversión con la correspondiente benzilamina, eventualmente sustituida. La descripción de una reacción análoga en la que en lugar de con una función halogenometilo, el anillo de pirimidina está sustituido con un grupo X, como el definido en la fórmula (II), se describe en la declaración alemana con la referencia 199 42 474.8 de la declarante. Las condiciones de reacción descritas se pueden aplicar a las sustancias de la presente invención.

- 30 Las 4-cloro-pirazolopirimidinas se pueden obtener, de manera conocida por la bibliografía, véase, por ejemplo, Houben- Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Editorial Georg Thieme, Stuttgart.

- 35 La presente invención se describe en mayor detalle a partir de los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en °C, y las abreviaturas corresponden a los significados conocidos por el especialista. Todos los productos se procesan tras la reacción completada, agregando agua y regulando el valor del pH de la solución en valores de entre aprox. 2 y 10, según el producto obtenido. Posteriormente se extrae con acetato de etilo o diclorometano, la fase orgánica se separó y se secó. Luego el disolvente se destiló y el producto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice y/o cristalización.

Ejemplo 1

- 40 Una solución de 2 g de 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-clorometil-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d] pirimidina en 10 ml en DMF se mezcla con 5 ml de 3-aminopropanol y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se diluye con agua y se extrae con acetato etílico. El producto oleoso obtenido tras el

procesamiento usual se disuelve en HCl alcohólico y se mezcla con acetato etílico hasta el enturbiamiento. Los cristales obtenidos se aspiran y se cristalizan a partir de isopropanol/acetato etílico. Se obtienen 3,1 g de 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-hidroxi-propilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin en forma de dihidrocloruro.

5 F. = 207°

Ejemplo 2

La conversión se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero en lugar de 3-aminopropanol se utiliza una cantidad equivalente de 4-piperidinol.

10 Tras mezclar con el ácido respectivo se obtuvo 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(4-hidroxipiperidinolmetil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina en forma de dihidrocloruro. F.=206°.

Ejemplo 3

La conversión se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero en lugar de 3-aminopropanol se utiliza una cantidad equivalente de 2-hidroxietilamina.

15 Tras mezclar con el ácido respectivo se obtuvo 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(2-hidroxietilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina en forma de dihidrocloruro. F.=206°.

Ejemplo 4

La conversión se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero en lugar de 3-aminopropanol se utiliza una cantidad equivalente de N-(2hidroxietil)-piperazina.

20 Tras mezclar con el ácido respectivo se obtuvo 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(N-(2-hidroxietil)—piperazinometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina en forma de dihidrocloruro.

F. = 176°

Ejemplo 5

La conversión se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero en lugar de 3-aminopropanol se utiliza una cantidad equivalente de 3-metoxipropilamina.

25 Tras mezclar con el ácido respectivo se obtuvo 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-metoxipropilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina en forma de dihidrocloruro. F.=211°.

Ejemplo 6

La conversión se llevó a cabo como en el ejemplo 1, pero en lugar de 3-aminopropanol se utiliza una cantidad equivalente de N,N-dimetiletildiamina.

30 Tras mezclar con el ácido respectivo se obtuvo 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(N,N-dimetilaminoetilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina en forma de trihidrocloruro.

F.=223°.

De modo análogo se obtuvo:

35 (3-cloro-4-metoxi-benzil)-(1-metil-3-propil-5-[[piridin-3-ilmetil]-amino]-metil)-1H-pirazolo[4,3-d] pirimidin-7-il)-amina 5-
 {[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]- amino)-pentan-1-ol 3-[4-[7-(3-
 cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5- ilmetil]-piperazin-1-il]-propano-1,2-diol (3-
 cloro-4-metoxi-benzil)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1- metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il]-amina 2-
 40 {[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil- 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-etil-amino}-etanol (3-cloro-4-
 metoxi-benzil)-{1-metil-5-[(2-morfolin- 4-il-etilamino)-metil]-3-propil-1 H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina
 (2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)- 1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-metil-amino]-
 hexano-1,2,3,4,5-pentaol

Los siguientes ejemplos corresponden a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Frascos para inyección

5 Una solución de 100g de una sustancia activa de la fórmula (I) y 5 g de disodio hidrogeno fosfato es regulada en 3 l de agua bidestilada con 2 N de ácido clorhídrico, hasta alcanzar un pH de 6,5, es sometida a filtración estéril, trasvasada a frascos para inyección, liofilizada en condiciones estériles y cerrada estérilmente. Cada frasco para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula (I) con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

10 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución de 1 g de una sustancia activa de la fórmula (I), 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se regula a un pH de 6,8, se completa hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

15 **Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 g de una sustancia activa de la fórmula (I) con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Pastillas

20 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula (I), 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensan de manera usual para obtener pastillas, de modo tal que cada pastilla contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E, se prensan los comprimidos que luego son revestidos de manera habitual con un baño de sacarosa, fécula de patata, talco, traganto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

25 2 kg de sustancia activa de la fórmula (I) se rellenan de manera habitual en cápsulas de gelatina rígida, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

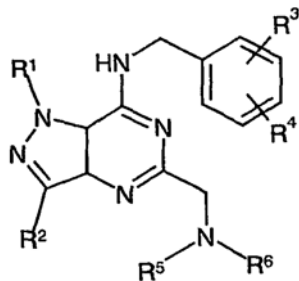
30 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula (I) en 60 l de agua bidestilada es sometida a filtrado estéril, trasvasada a ampollas, liofilizada en condiciones estériles y cerrada de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo I: Spray de inhalación

35 Se disuelven 14 g de sustancia activa de la fórmula (I) en 10 l de solución isotónica de NaCl y se colcoa en recipientes de pulverización usuales en el mercado con mecanismo de bombeo. La solución se puede rociar en la boca o en nariz. Una dosis de pulverización (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



I

en la cual

5 R^1 , R^2 son, o bien iguales o diferentes e independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_8 ,

R^3 , R^4 son, o bien iguales o diferentes e independientemente entre sí, hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1 - C_8 lineal o de cadena ramificada, un grupo alcoxi C_1 - C_8 o halógeno, o forman junto con el átomo de C, al cual están enlazados, un anillo de 5-8 eslabones, que además de átomos de carbono eventualmente contiene uno o múltiples átomos de oxígeno,

10 R^5 , R^6 pueden ser iguales o diferentes e independientemente entre sí pueden ser hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_8 lineal o de cadena ramificada, que puede estar sustituido con uno o múltiples grupos hidroxilo, alcoxi C_1 - C_8 , amina, mono(alquilo C_1 - C_8)amina, di (alquilo C_1 - C_8)amina, nitrilo, N-morfolino, fenilo, benzodioxol o piridilo, o ser un grupo cicloalquilo C_4 - C_7 , o formar junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un anillo saturado heterocíclico, que eventualmente contiene uno o múltiples otros átomos de nitrógeno y/o oxígeno y está sustituido por uno o

15 múltiples grupos alquilo C_1 - C_8 , hidroxilo, alcoxi C_1 - C_8 , alquilol C_1 - C_8 , oligohidroxialquilo C_1 - C_6 , amino, mono(alquilo C_1 - C_8)-amino, di(alquilo C_1 - C_8)amino, $-SO_2R^7$ o $-C(O)R^7$,

R^7 es un grupo alquilo C_1 - C_8 , flúoralquilo C_1 - C_8 , un grupo benzodioxol, o un grupo fenilo eventualmente sustituido con grupos alquilo, halógeno o nitrilo.

20 2. Compuesto acorde a la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^1 , R^2 son diferentes y están seleccionados entre el conjunto conformado por hidrógeno y grupos alquilo (C_1 - C_4) lineales o de cadena ramificada, en donde R^1 es, especialmente, un grupo metilo o etilo y R^2 es, especialmente, un grupo propilo o butilo,

R^3 y R^4 son iguales o diferentes, se encuentran en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo, independientemente entre sí son hidrógeno, un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o de cadena ramificada, un grupo alcoxi (C_1 - C_6) lineal o de cadena ramificada o halógeno, o juntos forman un grupo propileno, butileno, pentileno, etilenoxi, metilenoxi o etilendioxo,

25 R^5 y R^6 son iguales o diferentes e independientemente entre sí son hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_6 , insustituido o sustituido por uno o múltiples grupos hidroxilo, metoxi, etoxi, nitrilo, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, piridilo, benzodioxol o N-morfolino, o es un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, o R^5 , R^6 son junto con el átomo de nitrógeno, al cual están unidos, un anillo piperidinilo o piperazinilo, que eventualmente está sustituido por uno o

30 múltiples grupos hidroxilo, hidroxicarbonilo, alquilamina C_1 - C_2 , $-SO_2R^7$ o $-C(O)R^7$, en donde R^7 es un grupo alquilo C_1 - C_3 , un grupo flúoralquilo C_1 - C_3 , un grupo fenilo sustituido por uno o múltiples grupos alquilo o nitrilo o un grupo benzodioxol.

35 3. 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-hidroxi-propilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(4-hidroxi-piperidinometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(2-hidroxi-etilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(N-(2-hidroxi-etil)-piperazinometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-metoxi-propilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(N,N-dimetil-amino-etilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, (3-cloro-4-metoxi-benzil)-(1-metil-3-propil-5-((piridin-3-ilmetil)-amino)-metil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina 5-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-amino]-pentan-1-ol 3-{4-[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-propano-1,2-diol (3-cloro-4-metoxibenzil)-[5-(4-dimetil-amino-piperidin-1-ilmetil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina 2-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-etil-amino]-etanol (3-cloro-4-metoxi-benzil)-{1-metil-5-[(2-morfolin-4-il-etil-amino)-metil]-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina

(2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-metil-amino]-hexano-1,2,3,4,5-pentaol o una de sus sales fisiológicamente inocuas.

4. Medicamentos que contienen un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales fisiológicamente inocuas.

5. Medicamentos que contienen un compuesto del grupo de 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-hidroxi-propilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo [4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(4-hidroxi-piperidinometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(2-hidroxi-etilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzil amino)-5-(N-(2-hidroxi-etil)-piperazinometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-metoxi-propilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4- metoxibenzilamino)- 5-(N,N-dimetilaminoetilaminometil)- 1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3- d]pirimidina, (3-cloro-4-metoxi-benzil)-(1-metil-3-propil-5-[[piridin-3-ilmetil]-amino]-metil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina 5-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]- amino)-pentan-1-ol 3-{4-[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-propano-1,2-diol (3-cloro-4-metoxi-benzil)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)- 1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il]-amina 2-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-etil-amino]etanol (3-cloro-4-metoxi-benzil)-{1-metil-5-[(2-morpholin-4-il-etilamino)-metil]-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina (2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3- cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-metil-amino]-hexano- 1,2,3,4,5-pentaol o una de sus sales fisiológicamente inocuas.

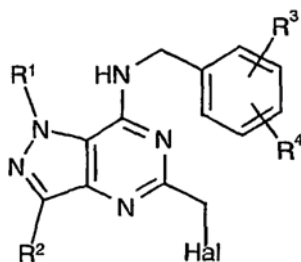
6. Utilización de un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de un medicamento para la inhibición de c-GMP-fosfodiesterasa.

7. Utilización de un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de un medicamento contra las enfermedades cardiovasculares.

8. Utilización de un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de un medicamento contra la impotencia.

9. Utilización acorde a una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizada porque** se utiliza un compuesto seleccionado del conjunto de 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-hidroxi-propilaminometil)- 1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(4-hidroxi-piperidinometil)- 1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(2-hidroxi-etilaminometil)- 1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(N-(2-hidroxi-etil)-piperazinometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(3-metoxi-propilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-(N,N-dimetilaminoetilaminometil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, (3-cloro-4-metoxi-benzil)-(1-metil-3-propil-5-[[piridin-3-ilmetil]-amino]-metil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina 5-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-amino]-pentan-1-ol 3-{4-[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-piperazin-1-il}-propano-1,2-diol (3-cloro-4-metoxi-benzil)-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il]-amina 2-[[7-(3-cloro-4-metoxi-benzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-etil-amino]-etanol (3-cloro-4-metoxi-benzil)-{1-metil-5-[(2-morpholin-4-iletilamino)-metil]-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-amina (2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-1-metil-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-ilmetil]-metil-amino]-hexano-1,2,3,4,5-pentaol o una de sus sales fisiológicamente inocuas.

10. Procedimiento para la obtención de un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** una 5-halogenometilpirazolo[4,3-d]pirimidina de la fórmula general (IIa)



IIa

en la cual los sustituyentes R¹ a R⁴, que poseen el significado indicado en la reivindicación 1, son convertidos con una alquilamina de la fórmula general (III)

HNR⁵R⁶ III

en la cual los sustituyentes R¹ a R⁴ poseen el significado indicado en la reivindicación 1, y la sustancia obtenida eventualmente es purificada.

- 5 **11.** Procedimiento para la obtención de un medicamento, **caracterizado porque** un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales fisiológicamente inocuas son dispuestas en una forma de dosificación adecuada con, al menos, un coadyuvante o excipiente adecuado.