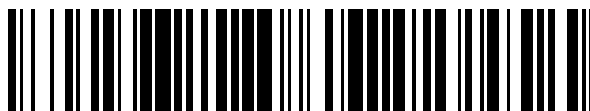


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 645**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10171901 .1**  
96 Fecha de presentación: **16.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2253632**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **Derivados de pirazolopirimidinona, su preparación y su uso**

30 Prioridad:  
**17.11.2005 CN 200510110485**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.09.2012**

73 Titular/es:  
**Topharman Shanghai Co., Ltd.  
1088 Chuansha Road Pudong  
Shanghai 201209, CN;  
Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese  
Academy of Sciences y  
Henan Topfond Pharmaceutical Co., Ltd.**

72 Inventor/es:  
**Tian, Guanghui;  
Lai, Shunan; Wang, Zhen;  
Zhu, Yi; Chen, Xinjian;  
Ji, Yurong; Zhang, Jinfeng ;  
Jin, Weixi; Lv, Heping;  
Liu, Jinping; Wang, Wei;  
Ji, Ruyun; Shen, Jingshan**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 387 645 T3

## DESCRIPCION

Derivados de pirazolopirimidinona, su preparación y su uso

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una serie de nuevos derivados de pirazolopirimidinona (1B), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos tienen potentes actividades inhibitoras contra fosfodiésterasa tipo V (PDE5), siendo útiles, en consecuencia, para el tratamiento de la disfunción eréctil y otra disfunción cardiovascular.

**Antecedentes**

10 La Solicitud Internacional WO 94/28902 divulga el uso de pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona como inhibidor selectivo de la PDE de cGMP para la disfunción eréctil y, posteriormente, la WO 02/27848 divulga otra serie de derivados de pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona, los cuales tienen igualmente potente actividad inhibitora contra la PDE5.

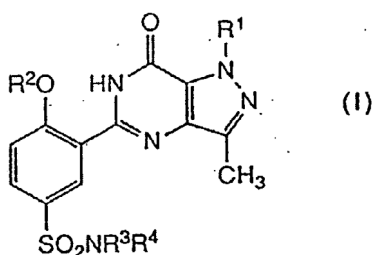
15 La proporción de cGMP en la célula del músculo liso se incrementa una vez que se ha inhibido la PDE5 en las células del músculo liso. La cGMP activa la proteína quinasa G (PGK), la cual posteriormente fosforila la proteína diana incluyendo la miosina del músculo liso, dando como resultado la relajación del músculo liso y la vasodilatación. En consecuencia, los inhibidores de la PDE5 son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades cardiovasculares.

20 El Sildenafil, el primer inhibidor de la PDE5 lanzado, se usa para la disfunción eréctil masculina en clínica, el cual ha demostrado igualmente efecto clínico en la disfunción sexual femenina e hiperpiética. El inhibidor de la PDE5 bajo desarrollo se usa igualmente para el tratamiento del canal de alimentación en la resistencia a la insulina, diabética, e hiperlipidemia.

25 A pesar de su eficacia, el Sildenafil ha mostrado reacciones adversas clínicamente significativas tales como dolor de cabeza, enrojecimiento, dispepsia, coriza, visión borrosa, fotosensibilidad, y otras alteraciones visuales, las cuales pueden estar ligadas a una insuficiente selectividad frente a las otras isoformas de la PDE y a la dosificación. Por ello, tanto la potencia sexual frente a la PDE5 como las selectividades frente a otras PDEs, especialmente la PDE6, son los objetivos para el desarrollo con éxito de nuevos inhibidores de la PDE5.

30 La Patente de EE.UU. 6.204.383 divulga que el Sildenafil, un conocido producto químico farmacéutico útil en el tratamiento de la disfunción sexual masculina, se prepara mediante procedimientos en los cuales el producto químico intermedio final es de basicidad significativamente inferior que el propio Sildenafil, de manera que el Sildenafil puede extraerse en forma substancialmente pura a partir de la mezcla de reacción orgánica en la cual se ha formado mediante la adición de un medio acuoso de pH ácido apropiadamente elegido y que da lugar a que se produzca el cambio de fase del Sildenafil de manera selectiva dentro de la fase acuosa.

La Patente WO 93/06104 divulga compuestos de fórmula (I)



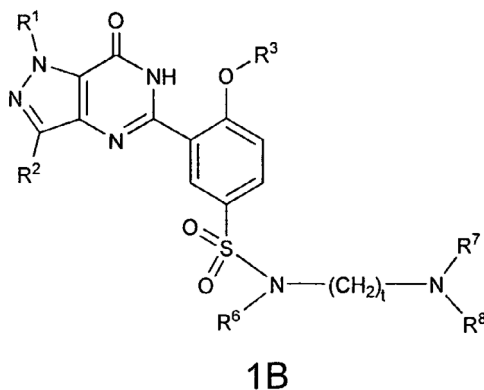
35 y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que R<sup>1</sup> es metilo o etilo; R<sup>2</sup> es etilo o n-propilo; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> o con morfolino; siendo dichos compuestos inhibidores selectivos de la PDE de cGMP útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como angina, hipertensión, fallo cardíaco y aterosclerosis.

40 La Patente de EE.UU. 6.225.315 se refiere a procedimientos para el tratamiento de la tolerancia inducida de nitrato en un mamífero mediante la administración de una cantidad de tratamiento de tolerancia inducida de nitrato de un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XA) o (XB) tal como se define en la presente invención, o las sales pro-fármacos, polimorfos, hidratos, solvatos, metabolitos activos o estereoisómeros aceptables farmacéuticamente de los mismos. La invención se refiere además a procedimientos de prevención de tolerancia inducida de nitrato en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad de prevención de tolerancia inducida de nitrato de un inhibidor de la PDE de cGMP.

La Patente WO 00/27848 se refiere a derivados de pirazolopirimidinona de fórmula (1), su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados. Los compuestos tienen eficacia sobre el tratamiento de la impotencia, una de las disfunciones sexuales masculinas con los efectos secundarios reducidos.

**Sumario**

- 5 Es un objeto de la presente invención el proporcionar una serie de nuevos derivados de pirazolopirimidinona (1B).
- Es otro objeto de la presente invención el proporcionar los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula 1B.
- Es otro objeto aún de la presente invención el proporcionar las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1B.
- 10 Los autores de la presente invención han diseñado y sintetizado una serie de nuevos derivados de pirazolopirimidinona (1B), la mayoría de los cuales tienen mayor actividad inhibitora frente a la PDE5 y mejor selectividad contra la distribución de la PDE6 en la retina que el Sildenafil. En consecuencia, el compuesto proporcionado por la presente invención demuestra mejor seguridad y eficacia, y tiene una buena perspectiva en aplicación clínica.



- 15 en el que:
- R<sup>1</sup> representa H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido por halógeno o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>2</sup> representa alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido por halógeno o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- 20 R<sup>3</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido por halógeno, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- t = 1-5;
- R<sup>6</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo, piridilo, furanilo, piridacnilo, piracnilo, imidazolilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acetoxilo, fenilo, piridilo, furanilo, piridacnilo, pirimidinilo, piracnilo, imidazolilo; el anterior fenilo, piridilo, furanilo, piridacnilo, pirimidinilo, piracnilo, imidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 25 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con hidroxilo, acetoxilo, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de cuatro átomos a ocho átomos, incluyendo morfolino, piperidino, pirrol, piperacino; el anillo heterocíclico anterior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 30 Tal como anteriormente se ha definido, sin explicación particular, el alquilo con tres o más carbonos en los que dicho alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.
- 35 El compuesto de fórmula 1B puede tener uno o más centros quirales., por ello, el compuesto puede existir como un estereómero, es decir, enantiómero, diastereómero o su mezcla. La invención incluye dentro de su ámbito todos isómeros, estereómeros y sus mezclas posibles de fórmula 1B.

Los compuestos de fórmula 1B pueden tener estereómeros y la presente invención incluye todos los isómeros, estereómeros y sus mezclas posibles de los mismos.

La invención incluye las sales aceptables farmacéuticamente de fórmula 1B, siendo las sales preferidas hidrocioruro y metanosulfonato.

5 La invención incluye aún los solvatos aceptables farmacéuticamente de fórmula 1B (por ejemplo, hidratos).

La invención incluye también el óxido farmacéutico de fórmula 1B.

Los compuestos preferidos de fórmula 1B incluyen aquellos en los que:

R<sup>1</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> representa alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R<sup>3</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

t = 2-3;

R<sup>6</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo, piridilo, bencilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acetoxilo, fenilo, piridilo;

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico morfolino, piperidino o pirrol.

Los compuestos particularmente preferidos de 1B incluyen aquellos en los que:

R<sup>1</sup> representa metilo o etilo;

R<sup>2</sup> representa etilo y n-propilo;

R<sup>3</sup> representa etilo, n-propilo o metiloxietilo;

20 t = 2-3;

R<sup>6</sup> representa metilo, etilo, bencilo, piridilmetilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con hidroxilo, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acetoxilo.

Los compuestos preferibles de la presente invención son:

25 1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 13)

1-metil-5-{2-propoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 14)

1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi)etoxi]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 16)

30 1-etil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-[2-(1-etil-1-(2-acetoxi)etil)]amino]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 19)

1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-hidroxi)etil)]amino]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 21)

35 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-hidroxi)etil)]amino]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 23)

1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 24)

1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 25)

40 1-metil-5-{2-metoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 26)

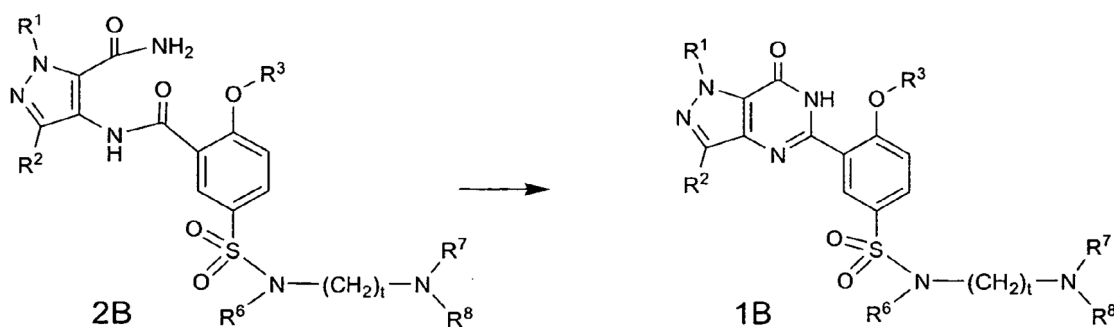
1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 27)

- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-hidroxietoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 28)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-hidroxietil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 29)
- 5 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 35)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 36)
- 10 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 41)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 43)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 53)
- 15 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 54)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(4-fluorobencil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 56)
- 20 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 60)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 61)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 62)
- 25 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(4-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 63)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(4-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 64)
- 30 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-furanilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 72)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 78)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 79)
- 35 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 80)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 81)
- 40 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 82)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 83)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 84)
- 45 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 85)

- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 87)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 88)
- 5 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 89)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 90)
- 10 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-hidroxi-etil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 95)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-acetoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 96)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 98)
- 15 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 100)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-hidroxi-etoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 104)
- 20 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-metoxietoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 105)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(3-dimeilaminopropil)]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 110)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-etoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 111)
- 25 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(3-morfolin-1-il)propil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 112)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(3-morfolin-1-il)propil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 113)
- 30 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(4-morfolin-1-il)butil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 117).

La presente invención proporciona también los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula 1B.

Los compuestos de fórmula 1B pueden prepararse a partir de 2B. El esquema es como sigue a continuación:

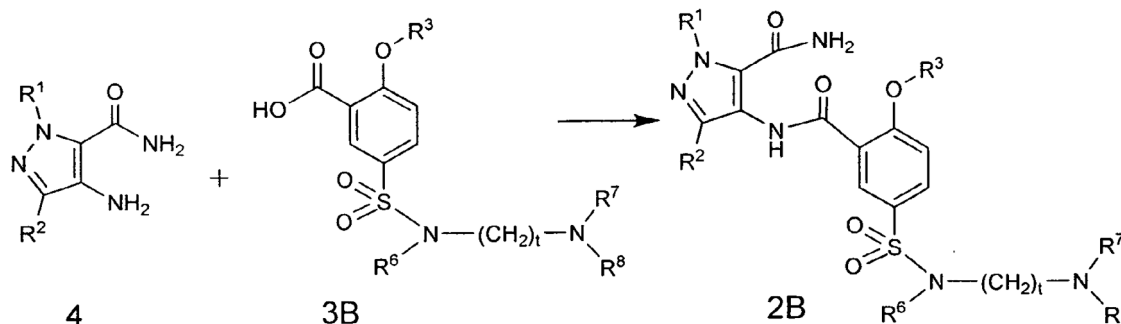


- 35 en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y t son como previamente se han definido para 1B.

Esta etapa se lleva a cabo mediante el procedimiento de ciclación existente para compuestos de pirimidinona. La reacción usualmente se lleva a cabo en la presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado a temperatu-

ras dentro del intervalo de desde 50 hasta 200°C. Las bases preferidas incluyen alcóxidos de metales (por ejemplo, terc-butóxido potásico, etóxido sódico), metales de tierras raras o hidruros de metal alcalino, amina (por ejemplo, trietilamina), sales metálicas de amoníaco, hidróxidos (por ejemplo, hidróxido sódico), carbonatos y bicarbonatos. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes (por ejemplo, t-butanol, metanol, etanol, isopropanol, glicol, 2-metoxietanol), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, clorobenceno), piridina, hidrocarburo halogenado, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona.

Los compuestos de fórmula (2B) se preparan usualmente mediante la reacción de los compuestos de fórmula (3B) con los compuestos de fórmula 4, respectivamente. El esquema es como sigue a continuación:



en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , y  $t$  son como previamente se han definido para la fórmula 1B.

Procedimiento 1: el grupo carbonilo en los compuestos de fórmula (3B) se transformó en cloruro de acilo o anhídrido mezclado mediante el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de etilo y, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar con los compuestos de fórmula 4 para proporcionar la amida de ácido correspondiente (2B). La reacción de acilación se lleva a cabo usualmente en la presencia de un reactivo de desacidificación adecuado y un disolvente común. Los reactivos de desacidificación preferidos incluyen bases orgánicas (preferidas trietilamina, N,N-disiopropiltilamina, piridina) y bases inorgánicas (preferidas hidróxidos, carbonatos). Los disolventes preferidos incluyen diolefinas (preferidos petróleo, n-hexano, ciclohexano), halohidrocarburos (preferidos diclorometano, cloroformo), éteres (preferidos tetrahidrofurano, dioxano, éter), disolventes aromáticos (preferido tolueno) y alcoholes (preferido t-butanol, isopropanol).

Procedimiento 2: el ácido carboxílico se hizo reaccionar con derivados amina directamente para proporcionar la fórmula (2B). La reacción se llevó a cabo usualmente en el disolvente anhidro en la presencia de agente de activación o de agente de deshidratación. Los agentes de activación o los agentes de deshidratación preferidos incluyen DCC, EDCI, EEDQ, CDI, HOBt. Los disolventes preferidos incluyen hidrocarburos halogenados (por ejemplo, benceno, tolueno), disolvente aprótico polar (dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida), o sus mezclas.

Los compuestos de fórmulas 3B y 4 pueden prepararse de acuerdo con la literatura o suministrarse comercialmente.

Además, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1B.

Las composiciones anteriormente mencionadas contienen uno o más compuestos de fórmula 1B (o sus sales aceptables farmacéuticamente, o sus solvatos aceptables farmacéuticamente) y al menos un tipo de excipiente farmacéutico. El excipiente farmacéutico, el cual se usa de acuerdo con la vía de administración y sus propiedades funcionales, son normalmente cargas, diluyentes, adhesivos, agentes humectantes, desintegrantes, emulsificadores, agentes de suspensión, etc.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, e intracoronaria), sublingual, bucal, rectal, transuretral, vaginal, nasal, inhalación o administración tópica. La administración oral es la vía preferida.

Los compuestos de fórmula 1B deberían presentarse preferiblemente en las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en una concentración de aproximadamente 0,1 hasta 99,9%, preferiblemente 1 a 99% en peso de la mezcla total.

La presente invención proporciona igualmente procedimientos para la preparación de las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1B. Los compuestos de fórmula 1B pueden mezclarse con excipiente o excipientes farmacéuticos y prepararse en formas de dosificación de acuerdo con la vía de administración en el procedimiento convencional. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, píldoras, soluciones, emulsiones, membranas, cremas, aerosoles, inyección y supositorios, etc. Los comprimidos y cápsulas son los preferidos.

Los comprimidos y cápsulas pueden contener uno o más compuestos de fórmula 1B, además de uno o más excipientes convencionales, tales como (a) cargas, por ejemplo almidones, sacarosa, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, y manitol, (b) aglomerantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, gelatina, alginatos y polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo glicerol, (d) agentes desintegrantes, por ejemplo agar-agar, etil celulosa, glicolato de almidón sódico y carbonato cálcico, (e) lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, talco, y polietileno glicoles.

Las dosificaciones de los compuestos de la invención son generalmente de 1 a 500 mg por día, preferiblemente 10 a 100 mg, administrados una o varias veces. Sin embargo, puede ser necesario desviarse propiamente de las dosificaciones mencionadas. Las dosificaciones óptimas, las cuales pueden ser determinadas por un especialista con su conocimiento profesional, dependen de la severidad de la enfermedad, la respuesta individual frente al medicamento, las características de la formulación, y las vías de administración.

Más aún, la invención proporciona los compuestos de fórmula 1B, o la sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, o el solvato aceptable farmacéuticamente de cualquiera entidad, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento curativo o profiláctico de un estado médico para el cual está indicado el inhibidor de la PDE5 de la cGMP.

Además aún, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula 1B, o la sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, o el solvato aceptable farmacéuticamente conteniendo cualquiera entidad, o la composición farmacéutica conteniendo cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento humano.

La invención proporciona además el uso de los compuestos de fórmula 1B, o la sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, o el solvato aceptable farmacéuticamente conteniendo cualquiera entidad, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento curativo o profiláctico de la disfunción eréctil masculina, hiperplasia prostática benigna (BPH), disfunción sexual femenina, parto prematuro, dismenorrea, obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, estados de permeabilidad de vasos sanguíneos reducida, enfermedad inflamatoria, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades caracterizadas por trastornos de motilidad del intestino (por ejemplo, síndrome del intestino irritable, IBS).

### Descripción detallada de las realizaciones

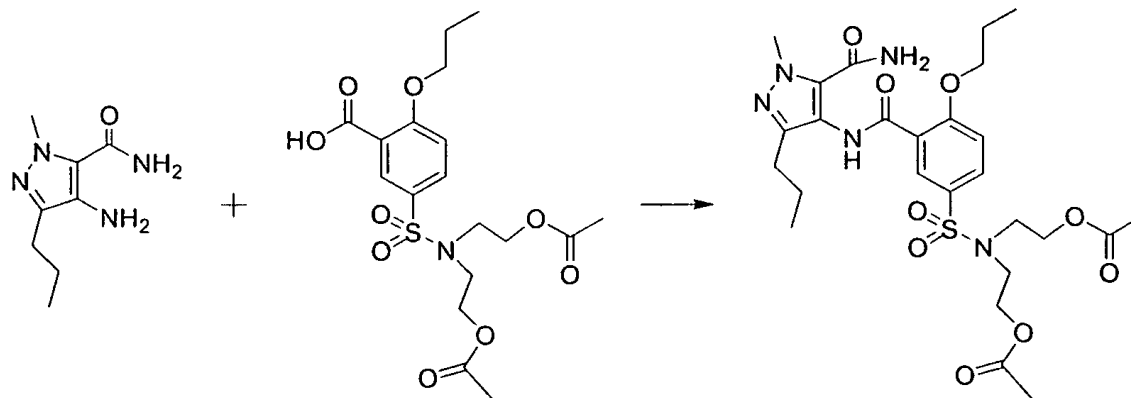
#### Ejemplos

Los ejemplos siguientes sirven para explicar los compuestos de esta invención y los procedimientos para los productos intermedios.

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se determinaron sobre un espectrómetro de RMN Mercury 400 o un espectrómetro de RMN Mercury 400 (Varian Company). Las abreviaturas convencionales fueron como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, pico ancho,

Ejemplo 1: 1-metil-5-{2-propiloxi-5-[bis(2-acetoxietil)amidossulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona

Etapas 1: Preparación de 4-{2-propoxi-5-[bis(2-acetoxietil)amidossulfonil]benzoilamino}-1-metil-3-n-propilpirazolo-5-carboxamina

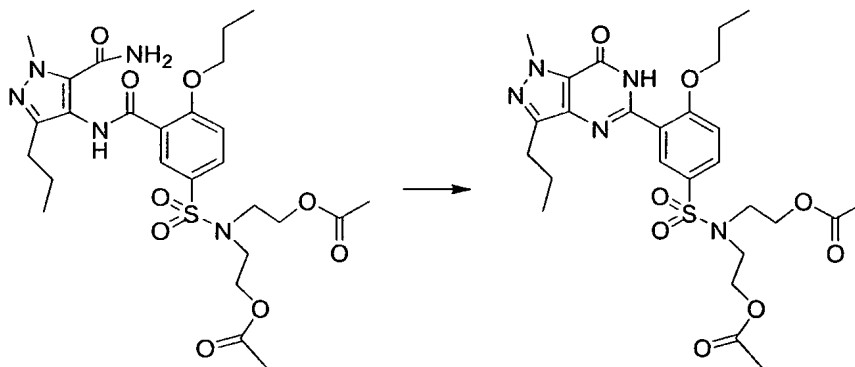


Se disolvió ácido 2-propoxi-5-[bis(2-acetoxietil)amidossulfonil]benzoico (0,43 g, 1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Se agregó carbonildiimidazol (CDI, 3 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y, a continuación, se agregó 4-amino-3-propilpirazolo-5-carboxamina (0,18 g, 1 mmol) y se agitó durante otras 1-6 horas,



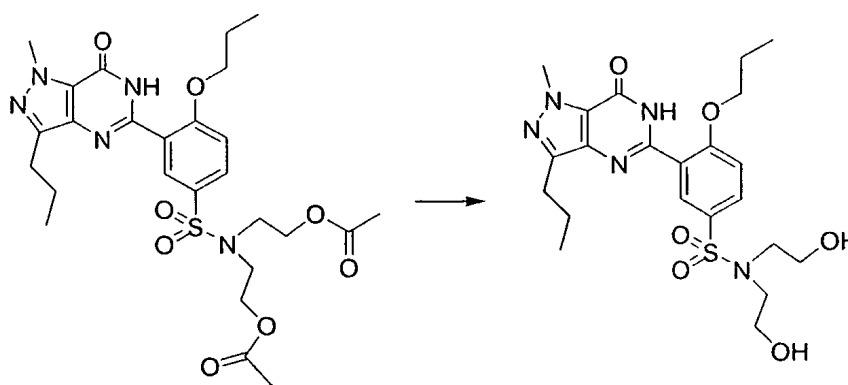
detectándose el punto de parada mediante HPLC. Cuando la reacción se terminó, la mezcla de reacción se lavó con solución de cloruro amónico y salmuera, la capa de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, el residuo resultante se recristalizó a partir de alcohol, proporcionando un polvo de color blanco (0,51 g), rendimiento 86%.

- 5 Etapa 2: Preparación de 1-metil-5-{2-propoxi-5-[bis(2-acetoxietil)amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimi-din-7-ona



- 10 Se agregó terc-butóxido potásico (0,06 g, 0,55 mmol) y el producto de la Etapa 1 (0,3 g, 0,5 mmol) a alcohol terci-butílico (15 ml) sucesivamente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos para producir una solución transparente. La solución se mantuvo a reflujo durante otras 10 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (20 ml). La solución resultante se justó a pH neutro agregando ácido acético al 4%, se enfrió a 5-10°C y se precipitó un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua fría (3x10 ml) y se secó. El sólido se recristalizó a partir de MeOH/EtOAc, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,22 g), rendimiento 76%. RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,83 (1H, s), 8,87 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (6H, m), 3,49 (4H, t), 2,93 (2H, t), 2,04 (2H, m), 2,03 (6H, s), 1,86 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,02 (3H, t).

15 Ejemplo 2: 1-metil-5-{2-propiloxi-5-[bis(2-hidroxietyl)amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimi-din-7-ona



- 20 A la solución de alcohol (5 ml), agua (10 ml) y carbonato potásico (0,1 g, 0,7 mmol) se agregó el compuesto del Ejemplo 1 (0,12 g, 0,2 mmol) y la solución se calentó a reflujo; el punto de parada se detectó mediante TLC. Cuando la reacción se terminó, el valor del pH de la solución se ajustó a neutro mediante ácido clorhídrico diluido y se precipitó un sólido de color blanco, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el producto bruto. El producto bruto se recristalizó a partir de diclorometano y n-hexano, proporcionando el compuesto del epígrafe (0,06 g), rendimiento 61%. RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,82 (1H, s), 8,84 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,26 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,88 (4H, t), 3,49 (2H, s), 3,38 (4H, t), 2,92 (2H, t), 2,02 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,02 (3H, t).

Ejemplos 3-120:

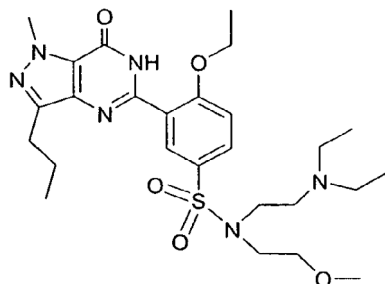
- 30 Los Ejemplos 3-120 se prepararon a partir de materiales de partida substitutos diferentes siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2 (salvo que se indique lo contrario, los espectros de RMN se determinaron en solución de  $\text{CDCl}_3$ ).

Ejemplo

Estructura

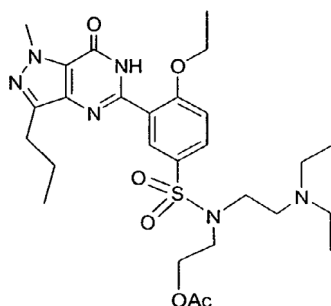
Nombre y RMN-<sup>1</sup>H (δ)

11



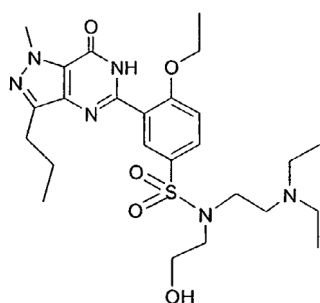
1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-metoxietil)]-amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]-pirimidin-7-ona 7,97 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 4,19 (m, 2H), 4,11 (3H, s), 3,30 (2H, t), 3,20 (3H, s), 3,14 (2H, t), 2,76 (2H, t), 2,50 (2H, t), 2,42 (4H, m), 1,34 (3H, t), 1,26 (2H, m), 0,80 (9H, m) (DMSO)

12



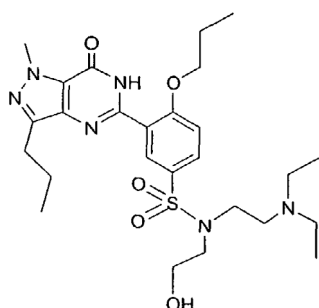
1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-acetoxietil)]-amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,80 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,39 (2H, q), 4,26 (3H, s), 4,23 (2H, t), 3,48 (2H, t), 3,30 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,70 (2H, m), 2,58 (4H, q), 2,04 (3H, s), 1,83 (2H, m), 1,63 (3H, t), 1,01 (9H, m)

13



1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxietil)]-amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,80 (1H, s), 8,87 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,37 (2H, m), 4,27 (3H, s), 3,81 (2H, t), 3,25 (4H, m), 2,93 (2H, t), 2,86 (2H, t), 2,61 (4H, t), 1,86 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,11 (6H, t), 1,03 (3H, t)

14



1-metil-5-{2-propoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi-etil)]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,86 (1H, s), 8,87 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,29 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,67 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,24 (2H, q), 2,93 (2H, t), 2,61 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,11 (3H, t), 1,01 (6H, t)

5

10

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
15			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-acetoxi-etoxietil)amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,84 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (3H, s), 4,14 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,62 (2H, q), 3,43 (2H, t), 3,33 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,72 (2H, m), 2,57 (4H, q), 2,05 (3H, s), 1,85 (3H, m), 1,66 (3H, t), 1,00 (9H, m)</p>
16			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxietoxi-etil)amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 12,17 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 4,20 (2H, m), 4,16 (3H, s), 3,53 (2H, t), 3,44 (2H, t), 3,39 (2H, t), 3,30 (2H, t), 3,17 (2H, t), 2,77 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,44 (4H, m), 1,74 (2H, m), 1,33 (3H, t), 0,92 (9H, m) (DMSO)</p>
17			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-[2-[1-etil-1-(2-acetoxietil)]-amino]etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,84 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,36 (2H, q), 4,33 (3H, s), 4,07 (2H, t), 3,32 (2H, q), 3,20 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,73 (4H, m), 2,58 (2H, q), 2,02 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,21 (3H, t), 1,01 (6H, m)</p>
18			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-[2-[1-etil-1-(2-hidroxietil)]-amino]etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,87 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,37 (2H, m), 4,27 (3H, s), 3,55 (2H, t), 3,31 (2H, q), 3,24 (2H, q), 2,92 (2H, t), 2,74 (2H, t), 2,62 (2H, t), 1,85 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,17 (3H, t), 1,03 (6H, m)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
19			<p>1-etil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-[2-(1-etil-1-(2-acetoxietil)]-amino]etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,89 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,64 (2H, q), 4,37 (2H, q), 4,09 (2H, t), 3,32 (2H, q), 3,26 (2H, t), 2,98 (2H, q), 2,75 (4H, q), 2,62 (2H, q), 2,05 (3H, s), 1,65 (3H, t), 1,52 (3H, t), 1,41 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,03 (3H, t)</p>
20			<p>1-etil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-[2-(1-etil-1-(2-hidroxietoxietil)]-amino]etil]amido-sulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,84 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,36 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,57 (4H, m), 3,31 (2H,m), 3,24 (2H, t), 2,92 (2H, m), 2,77 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,60 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,63 (3H, t), 1,03 (3H, t)</p>
21			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-hidroxi-etil)]amino]etil]amido-sulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,83 (1H, s), 8,84 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,37 (2H, m), 4,27 (3H, s), 3,56 (4H, m), 2,91 (2H, t), 2,83 (3H, s), 2,66 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,33 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,03 (3H, t)</p>
22			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-benciloxietoxietoxietil)]amino]-etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 8,81 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,30 (5H, m), 7,12 (1H, d), 4,53 (2H, s), 4,33 (2H, m), 4,27 (3H, s), 3,62 (8H, m), 3,54 (2H, t), 3,18 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,83 (3H, s), 2,62 (4H, m), 2,28 (2H, s), 1,85 (2H, m), 1,61 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
23			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-hidroxi-etil))amino]etil]-amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,87 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 4,28 (3H, s), 4,27 (2H, q), 3,58 (2H, t), 3,24 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,83 (3H, s), 2,67 (2H, t), 2,59 (2H, t), 2,34 (3H, s), 2,04 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
24			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 7,98 (2H, m), 7,35 (6H, m), 4,37 (2H, s), 4,16 (3H, s), 4,11 (2H, t), 3,86 (2H, t), 3,68 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,25 (2H, t), 3,10 (2H, t), 2,95 (2H, t), 2,77 (2H, t), 1,68-1,76 (4H, m), 0,89-0,96 (6H, 2xt)</p>
25			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 7,96 (1H, d), 7,34 (6H, m), 4,38 (2H, s), 4,12 (3H, s), 3,88 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,55 (2H, t), 3,26 (2H, t), 3,11 (2H, t), 2,97 (2H, t), 2,78 (2H, t), 1,71 (2H, m), 0,92 (3H, t) (DMSO)</p>
26			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 8,03 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 7,32 (6H, m), 4,37 (2H, s), 4,15 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,65 (2H, t), 3,53 (2H, t), 3,26 (2H, t), 3,09 (2H, t), 2,98 (2H, t), 2,77 (2H, t), 1,72 (2H, m), 0,92 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
27			<p>1-metil-5-[2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,84 (1H, s), 8,94 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,29 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,44 (2H, s), 4,28 (3H, s), 3,55 (2H, t), 3,28 (2H, t), 2,97 (2H, q), 2,36 (2H, t), 2,25 (4H, t), 1,65 (3H, t), 1,25 (3H, t)</p>
28			<p>1-metil-5-[2-etoxi-5-[[1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  8,84 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,37 (2H, m), 4,27 (3H, s), 3,65 (8H, m), 3,49 (4H, m), 3,43 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,64 (4H,d), 2,46 (2H, t), 1,85 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,01 (3H, t) (DMSO)</p>
29			<p>1-metil-5-[2-etoxi-5-[[1-(2-hidroxi)etil]-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,84 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,68 (2H, t), 3,39 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,49 (2H, t), 2,41 (4H, s br), 1,85 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,62 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,02 (3H, t)</p>
35			<p>1-metil-5-[2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,86 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,67 (4H, t), 3,21 (2H, t), 2,91 (2H, m), 2,87 (3H, s), 2,56 (2H, t), 2,47 (4H, t), 2,03 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
36			<p>1-metil-5-[2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  8,8,5 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,68 (4H, t), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 2,58 (2H, t), 2,48 (4H, t), 1,84 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
41			<p>1-metil-5-[2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,88 (1H, s), 8,89 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,65 (4H, t), 3,33 (4H, m), 2,92 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,47 (4H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
43			<p>1-metil-5-[2-etoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,84 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,36 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,65 (4H, t), 3,33 (4H, m), 2,92 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,46 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,63 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
48			<p>1-metil-5-[2-metoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,63 (1H, s), 8,84 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,13 (3H, s), 3,67 (4H, t), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 2,58 (2H, t), 2,48 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,01 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
49			<p>1-metil-5-{2-metoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,65 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,12 (3H, s), 3,65 (4H, t), 3,32 (4H, m), 2,92 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,46 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>
50			<p>1-metil-5-{2-metoxi-5-[[1-(4-fluorobencil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,65 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,01 (2H, m), 4,41 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,14 (3H, s), 3,56 (4H, t), 3,27 (2H, t), 2,91 (2H, t), 2,33 (2H, t), 2,26 (4H, t), 1,84 (2H, m), 0,99 (3H, t)</p>
53			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,63 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,70 (4H, t), 3,26 (2H, t), 2,97 (2H, q), 2,87 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,54 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,41 (3H, t), 1,18 (3H, t)</p>
54			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona  10,88 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,69 (4H, t), 3,34 (4H, m), 2,97 (2H, q), 2,63 (2H, t), 2,52 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,41 (3H, t), 1,19 (3H, t), 1,18 (3H, t)</p>



Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
55			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(4-fluorobencil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,83 (1H, s), 8,92 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,01 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,37 (2H, q), 4,28 (3H, s), 3,56 (4H, t), 3,27 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,33 (2H, t), 2,26 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,65 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
56			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(4-fluorobencil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,86 (1H, s), 8,92 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,33 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,02 (2H, m), 4,41 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,27 (2H, t), 3,61 (4H, t), 3,31 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,39 (2H, t), 2,31 (4H, t), 2,05 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
60			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,87 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,16 (1H, d), 4,56 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,58 (4H, t), 3,42 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,34 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>
61			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,84 (1H, s), 8,91 (1H, d), 8,94 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,48 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,28 (3H, s), 3,56 (4H, t), 3,32 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,28 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,65 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
62			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,92 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,49 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 4,47 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,27 (2H, t), 3,60 (4H, t), 3,34 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,41 (2H, t), 2,41 (2H, t), 2,32 (4H, t), 2,05 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
63			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(4-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,87 (1H, s), 8,91 (1H, d), 8,56 (2H, d), 7,93 (1H, dd), 7,29 (2H, d), 7,15 (1H, d), 4,48 (2H, s), 4,27 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,55 (4H, t), 3,33 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,26 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>
64			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(4-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,83 (1H, s), 8,92 (1H, d), 8,56 (2H, d), 7,93 (1H, dd), 7,29 (2H, d), 7,14 (1H, d), 4,49 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,28 (3H, s), 3,55 (4H, t), 3,34 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,39 (2H, t), 2,26 (4H, t), 1,82 (2H, m), 1,65 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>
71			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-furanilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,80 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,25 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,07 (1H, d), 6,22 (2H, m), 4,55 (2H, s), 4,35 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,62 (4H, t), 3,34 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,44 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,63 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
72			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-furanilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,82 (1H, s), 8,87 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,25 (1H, m), 7,22 (1H, m), 7,08 (1H, d), 6,22 (2H, m), 4,55 (2H, s), 4,27 (3H, s), 4,24 (2H, t), 3,66 (4H, t), 3,33 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,44 (4H, t), 2,02 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
73			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-dimetilaminoetil)amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,94 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,29-7,33 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,42 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,25 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,08 (6H, s), 1,85 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t)</p>
74			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-fenil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,80 (1H, s), 8,71 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,32 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,06 (1H, d), 4,36 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,76 (2H, t), 3,64 (4H, t), 2,88 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,44 (4H, t), 1,82 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,01 (3H, t)</p>
75			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-dimetilaminoetil)amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 4,27 (s, 3H), 4,26 (2H, t), 3,29 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 2,72 (2H, t), 2,40 (6H, t), 2,04 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
76			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-dimetilaminoetil)]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,82 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (s, 3H), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,86 (3H, s), 2,60 (2H, t), 2,32 (2H, t), 1,85 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>
77			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-(4-etilpiperacín-1-il)]amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,80 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (s, 3H), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,87 (3H, s), 2,58 (2H, t), 2,52 (4H, t), 2,44 (4H, t), 2,38 (2H, q), 1,85 (2H, m), 1,65 (3H, t), 1,06 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
78			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,86 (3H, s), 2,54 (2H, t), 2,40 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,54 (4H, t), 1,41 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
79			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil]-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,83 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,21 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,86 (3H, s), 2,54 (2H, t), 2,40 (4H, t), 1,86 (2H, m), 1,64 (3H, t), 1,53 (4H, t), 1,40 (2H, m), 1,02 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
80			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,86 (1H, s), 8,87 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,86 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,54 (4H, m), 2,04 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,75 (4H, m), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
81			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,37 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,86 (3H, s), 2,70 (2H, t), 2,53 (4H, m), 1,86 (2H, m), 1,75 (4H, m), 1,64 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
82			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,84 (1H, s), 8,93 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,29-7,32 (5H, m), 7,13 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,28 (3H, s), 3,30 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,33 (2H, t), 2,24 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,65 (3H, t), 1,46 (4H, t), 1,35 (2H, m), 1,00 (3H, t)</p>
83			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,89 (1H, s), 8,94 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,28-7,33 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,45 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,33 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,27 (4H, t), 2,05 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,50 (4H, t), 1,36 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
84			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,89 (1H, s), 8,94 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,30-7,34 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,42 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,27 (2H, t), 3,32 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,45 (4H, s), 2,05 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,19 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
85			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,93 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,29-7,34 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,43 (2H, s), 4,38 (3H, q), 4,28 (3H, s), 3,32 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,46 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,65 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
87			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,87 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,68 (1H, ddd), 7,57 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,13 (1H, d), 4,55 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,45 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,33 (4H, t), 2,05 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,50 (4H, t), 1,38 (2H, m), 1,19 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>

5

10

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
88			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,83 (1H, s), 8,90 (1H, d), 8,45 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,68 (1H, ddd), 7,56 (1H, d), 7,18 (1H, m), 7,13 (1H, dd), 4,56 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,28 (3H, s), 3,46 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,48 (2H, t), 2,34 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,65 (3H, t), 1,52 (4H, t), 1,38 (2H, m), 1,02 (3H, t)</p>
89			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,93 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 8,50 (1H, s), 7,94 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,28 (3H, s), 4,27 (2H, t), 3,36 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,48 (4H, t), 2,05 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,73 (4H, t), 1,19 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
90			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,91 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 8,50 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,38 (2H, q), 4,28 (3H, s), 3,37 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,50 (4H, t), 1,85 (2H, m), 1,74 (4H, t), 1,65 (3H, t), 1,00 (3H, t)</p>
95			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-hidroxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,81 (1H, s), 8,85 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,83 (2H, t), 3,74 (4H, t), 3,28 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,58 (4H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
96			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-acetoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,84 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 4,23 (2H, t), 3,63 (4H, t), 3,48 (2H, t), 3,35 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,58 (4H, t), 2,44 (4H, t), 2,04 (2H, m), 2,02 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
98			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,86 (1H, s), 8,89 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,24 (2H, t), 3,64 (4H, t), 3,56 (2H, t), 3,43 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,29 (3H, s), 2,92 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,45 (4H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
100			<p>1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,82 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 4,36 (2H, q), 4,27 (3H, s), 3,64 (4H, t), 3,56 (2H, t), 3,43 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,29 (3H, s), 2,92 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,45 (4H, t), 1,86 (2H, m), 1,63 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
104			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-hidroxi-etoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,84 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,65 (8H, m), 3,49 (4H, t), 3,42 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,64 (2H, t), 2,44 (4H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>



Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
105			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,65 (4H, t), 3,57 (2H, t), 3,48 (2H, t), 3,43 (2H, t), 3,38 (2H, t), 3,33 (3H, s), 2,92 (2H, t), 2,62 (2H, t), 2,46 (4H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
110			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(3-dimeilaminopropil)]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,15 (1H, d), 4,30 (3H, s), 4,27 (2H, t), 3,15 (2H, t), 2,95 (2H, t), 2,83 (3H, s), 2,43 (2H, t), 2,30 (6H, s), 2,06 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,20 (3H, t), 1,05 (3H, t)</p>
111			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-etoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,85 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,24 (2H, t), 3,64 (4H, t), 3,59 (2H, t), 3,44 (2H, q), 3,42 (2H, t), 3,39 (2H, t), 2,95 (2H, t), 2,62 (2H, s), 2,46 (4H, t), 2,03 (2H, t), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,12 (3H, t), 1,02 (3H, t)</p>
112			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(3-morfolin-1-il)propil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,26 (3H, s), 4,24 (2H, t), 3,70 (4H, t), 3,30 (2H, q), 3,23 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,45 (4H, t), 2,42 (2H, t), 2,03 (2H, t), 1,85 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,15 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>

Ejemplo	Estructura	(Continuación)	Nombre y RMN- <sup>1</sup> H (δ)
113			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(3-morfolin-1-il)propil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,87 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,27-7,32 (5H, d), 7,14 (1H, d), 4,37 (2H, s), 4,27 (3H, s), 4,26 (2H, t), 4,24 (2H, t), 3,57 (4H, t), 3,20 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,19 (4H, t), 2,04 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,18 (3H, t), 0,99 (3H, t)</p>
117			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(4-morfolin-1-il)butil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,27-7,30 (5H, m), 7,14 (1H, d), 4,37 (2H, s), 4,27 (3H, s), 4,25 (2H, t), 3,62 (4H, t), 3,17 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,30 (4H, t), 2,15 (2H, t), 2,04 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,35 (4H, m), 1,18 (3H, t), 0,99 (3H, t)</p>
119			<p>1-etil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-N-óxido)-1-il]etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,87 (1H, s), 8,86 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 4,36 (2H, m), 4,28 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,84 (2H, d), 3,77 (4H, m), 3,45 (4H, m), 3,35 (2H, q), 2,92 (2H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,22 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>
120			<p>1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-N-óxido)-1-il]etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]-pirimidin-7-ona 10,88 (1H, s), 8,88 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 4,41 (2H, t), 4,27 (3H, s), 4,26 (2H, t), 3,80 (2H, d), 3,70 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,43 (2H, t), 3,23 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,03 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,01 (3H, t)</p>

## Ejemplo 121: Cápsulas

Formulación	Cantidad/1000 cápsulas
Ingrediente activo (derivados de pirazolopirimidinona)	20 g
Almidón	80 g
Lactosa	60 g
Celulosa microcristalina	35 g
Solución en etanol al 10% de polivinilpirrolidona	c.s.
Estearato magnésico	0,5 g
Total 1000 cápsulas	

5 El ingrediente activo conteniendo los derivados de pirazolopirimidinona y los excipientes se pasaron a través de una malla de tamiz #80, pesándose la cantidad apropiada de ingrediente activo y los excipientes de acuerdo con la formulación. La mezcla en polvo se granuló con solución en etanol al 10% de polivinilpirrolidona, y se pasó a través de un tamiz de malla #16 para obtener los gránulos adecuados. Después de secarlos a 65°C, los gránulos se tamizaron a través de un tamiz de malla #14 y se mezclaron con el estearato magnésico. Se determinó el contenido de ingrediente activo en los gránulos, se calculó el peso del relleno y, a continuación, se rellenaron con gránulos las cápsulas.

## 10 Ejemplo 122: Comprimidos (granulación en húmedo)

Formulación	Cantidad/1000 comprimidos
Ingrediente activo (derivados de pirazolopirimidinona)	20 g
Lactosa	120 g
Celulosa microcristalina	40 g
Pasta al 8% de almidón	c.s.
Glicolato de almidón sódico	10 g
Estearato magnésico	1,0 g
Total 1000 comprimidos	

15 El ingrediente activo conteniendo los derivados de pirazolopirimidinona, celulosa microcristalina, lactosa y glicolato de almidón sódico se pasaron a través de una malla de tamiz #80 y se mezclaron bien. La mezcla en polvo se granuló con pasta al 8% de almidón, y se pasó a través de un tamiz de malla #16 para obtener los gránulos adecuados. Después de secarlos, los gránulos se tamizaron y se mezclaron con el estearato magnésico. Se determinó el contenido de ingrediente activo en los gránulos, se calculó el peso del comprimido y, a continuación, se prensó los comprimidos.

## Ejemplo 123: Comprimidos (compresión directa)

Formulación	Cantidad/1000 comprimidos
Ingrediente activo (derivado de pirazolopirimidinona)	20,0 g
Celulosa microcristalina	30,0 g
Lactosa, anhidra	45,0 g
Polivinil pirrolidona	3,0 g
Aerosil	0,2 g

(Cont.)

Formulación	Cantidad/1000 comprimidos
Estearato magnésico	0,5 g
Total 1000 comprimidos	

5 El ingrediente activo conteniendo los derivados de pirazolopirimidinona, lactosa, polivinil pirrolidona y aerosol se cargaron en un mezclador y se mezclaron bien. La mezcla se mezcló con estearato magnésico y, a continuación, se prensó en comprimidos.

Ensayo 1: Ensayo farmacodinámico

10 El ensayo se llevó a cabo en base a los procedimientos informados (International Journal of Impotence Research, vol. 14, pág. 251, (2002) y The Journal of Urology, vol. 147, pág. 1124, (1992)). Después de dejar en ayunas durante 12 horas, se eligieron aleatoriamente 4 ratas SD macho en cada grupo. Después de anestesiarse las ratas con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.), se practicó una incisión en la piel del pene y el prepucio se descubrió para exponer completamente el *corpora cavernosa* (CC). Una aguja conectada a un instrumento electrofisiológico se insertó dentro del CC sobre el lado derecho con el fin de medir la presión intracavernosa (ICP). La arteria carótida derecha se canuló de una manera similar al tubo de polietileno con el fin de monitorizar la presión sanguínea media (MBp) de manera continua. Después de exponer la superficie lateral de la próstata mediante una incisión en la línea media del abdomen inferior, se colocó un microelectrodo de platino bipolar sobre el nervio cavernoso. La estimulación eléctrica se realizó a 2 Hz, durante 60 segundos con una duración de los impulsos de 5 milisegundos y 3 V usando un estimulador. Los compuestos se administraron oralmente (5 mg/kg). El cambio de la ICP y de la MBp se monitorizó de manera continua antes y después de la administración. El efecto de los compuestos sobre la erección inducida por la estimulación eléctrica se evaluó mediante la relación de ICP a MBp. El parámetro (ICP/MBp) se usó para estimar la influencia de los compuestos en el *corpora cavernosa* de las ratas. Los autores de la presente invención ensayaron el efecto del Sildenafil y algunos de los compuestos del ejemplo sobre el *corpora cavernosa* de las ratas de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado. La importancia estadística de las diferencias entre los grupos se calculó usando la comparación múltiple de Duncan. Los resultados se muestran a continuación:

Compuesto de ensayo	ICP/BP
Blanco	27,5±2,3
Sildenafil	80,1±5,1***
54	86,3±6,4***
62	69,8±12,2***
75	74,2±7,8***
78	71,6±8,3***
89	70,9±9,8***
95	57,2±10,1
96	81,0±9,5***
111	89,1±6,9***
Nota: Comparado con el blanco, grupo, * P<0,05, *** P<0,001	

25 Tal como se muestra en los resultados, los compuestos de ensayo tienen el mismo efecto farmacodinámico que el Sildenafil. Después de la administración, la ICP del CC de las ratas, y el ICP/BP se incrementó de manera significativa, las erecciones del pene de las ratas se incrementaron, con lo cual, los compuestos pueden administrarse oralmente para el tratamiento de la disfunción eréctil.

## Ensayo 2: Ensayo de actividad inhibitora de la enzima

- Las enzimas usadas en el ensayo de actividad inhibitora se aislaron a partir de diferentes tipos de tejidos después del apropiado tratamiento mediante FPLC usando un procedimiento similar al de *Thrombosis Res.*, vol. 612, pág. 31, (1991) y *J. Biol. Chem.*, vol. 272, pág. 2714, (1997). La PDE5 y PDE3 se aislaron a partir de plaquetas humanas, en tanto que la PDE6 se aisló a partir de retinas bovinas. El ensayo de actividad inhibitora de la enzima se llevó a cabo inmediatamente después de haber aislado las enzimas, usando un ensayo de proximidad de centelleo para la detección directa de AMP/GMP mediante el kit TRKQ7100 y TRKQ7090. En resumen, se investigó el efecto de los inhibidores de la PDE mediante el ensayo de una cantidad fijada de enzima en la presencia de concentraciones variables de inhibidor y bajo contenido en sustrato. El volumen del ensayo final se llevó a cabo a 100  $\mu$ l con 10  $\mu$ l de tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 8,3 mM, EGTA 1,7 mM), y agua. Las reacciones se iniciaron con enzima, incubándose durante 30 minutos a 30°C y terminándose con 50  $\mu$ l de suspensión de esférulas SPA de silicato de itrio conteniendo sulfato de cinc. Se agitó durante 20 minutos y se dejaron reposar durante 30 minutos en la oscuridad y, a continuación, se contó sobre un Contador de Centelleo Beckman LS6500 Multipurpose. El valor IC<sub>50</sub> para los compuestos de acuerdo con la presente invención se calculó de acuerdo con los recuentos.
- 15 Ensayo de actividad inhibitora de la PDE5

De acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, se determinaron las actividades inhibitoras de algunos compuestos de la fórmula 1B de acuerdo con la invención frente a la PDE5 procedente de plaquetas humanas. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Compuesto de ensayo	IC <sub>50</sub> de PDE5 (nM)	Compuesto de ensayo	IC <sub>50</sub> de PDE5 (nM)
Sildenafil	15,7	24	0,087
1	0,080	25	0,335
2	0,133	26	24,9
11	38,1	27	0,456
12	6,98	28	0,681
13	7,37	29	0,310
14	0,862	41	10,47
15	10,6	54	9,81
16	13,4	78	8,72
17	8,55	84	11,72
18	6,32	87	8,77
19	4,29	89	7,85
20	0,505	96	4,24
21	0,928	104	13,08
22	0,294	111	6,83
23	0,0726	112	12,08

- 20 Los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos en la tabla previa muestran que la mayoría de los compuestos de acuerdo con la invención tienen una potencia más fuerte contra la PDE5 que el Sildenafil, en consecuencia, la dosificación para administración oral es menor que el Sildenafil y la posibilidad para inducir efectos secundarios es relativamente pequeña.

## Ensayo de actividad inhibitora de la PDE6

- 25 Considerando que los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener actividad inhibitora contra la PDE6 distribuida en la retina y, en consecuencia, conducir a trastornos visuales, los autores de la presente invención han ensayado las actividades inhibitoras de algunos de los compuestos de la fórmula 1B de acuerdo con la invención contra la PDE6 procedente de retina bovina. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Compuesto de ensayo	IC <sub>50</sub> de PDE6 (nM)	IC <sub>50</sub> de PDE5 (nM)	IC <sub>50</sub> de PDE6/ IC <sub>50</sub> de PDE5
Sildenafil	195,8	15,7	12,4
1	16,8	0,080	210
2	56,5	0,133	425
24	5,71	0,087	65,6
25	93,6	0,335	279
54	234,7	9,81	23,9
89	215,2	7,85	27,4
96	244,5	4,24	57,7

La invención usa el valor de IC<sub>50</sub> de PDE6/ IC<sub>50</sub> de PDE5 para estimar la selectividad de la PDE5 frente a la PDE6. Los resultados muestran que la mayoría de los compuestos de los ejemplos tienen una mejor selectividad que el Sildenafil, en consecuencia, la posibilidad de trastorno visual inducido por los compuestos de la invención es menor que con el Sildenafil.

5

#### Ensayo de actividad inhibidora de la PDE3

La PDE3 es una isozima PDE distribuida fundamentalmente en el corazón, por ello, la inhibición de la PDE3 puede conducir a efectos secundarios asociados con el corazón. De acuerdo con ello, se determinaron las actividades inhibidoras de algunos compuestos de acuerdo con la invención contra la PDE3. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

10

Compuesto de ensayo	IC <sub>50</sub> de PDE3 (µM)	Compuesto de ensayo	IC <sub>50</sub> de PDE3 (µM)
Sildenafil	7,31	96	12,41
54	16,27	111	8,73
62	2,86		

Tal como se muestra en la tabla, puesto que la concentración de inhibición al 50% (IC<sub>50</sub>) para la PDE3 es mucho mayor que para la PDE5 en algunos de los compuestos de los derivados de pirazolopirimidinona, la probabilidad de efectos secundarios en el sistema cardiovascular causados por los compuestos de la presente invención es muy pequeña.

15

#### Ensayo 3: Ensayo de toxicidad oral aguda

En este ensayo se usaron ratones KM machos con pesos de 18-22 g, y en cada grupo se asignaron aleatoriamente 10 ó 11 ratones. Los compuestos de los ejemplos 23, 33, 35, 37, 41, 54, 62, 63, 89, 92, 93, 95, 96, 97, 99, 103, 104, 110, 111, 112, 118 y el Sildenafil se suspendieron en carboximetilcelulosa sódica al 0,5% respectivamente, y se administraron oralmente con dosis única de 3 g/kg. Los animales se mantuvieron en ayunas 12 horas antes de la administración. Después de la administración, los animales se observaron para determinar signos clínicos de toxicidad o mortalidad. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

20

Compuesto de ensayo	Número de ratones	Número de muertes	Proporción de mortalidad (%)
Sildenafil	10	6	60
23	10	0	0
35	10	0	0
41	10	0	0
54	10	0	0
62	10	6	60

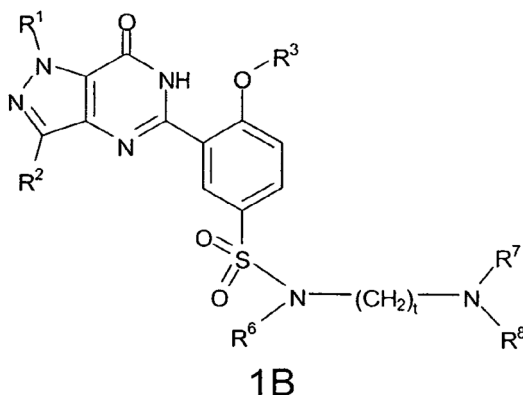
(Cont.)

Compuesto de ensayo	Número de ratones	Número de muertes	Proporción de mortalidad (%)
63	11	1	9
89	11	5	45
95	10	1	10
96	10	0	0
111	10	0	0
112	10	2	20
118	10	0	0

5 No existen síntomas clínicos, cambios de peso y mortalidades significativas durante el ensayo. Los resultados de la autopsia en animales muertos muestran que no se encontraron signos anormales tales como sangrado de los órganos internos. Los resultados muestran que las toxicidades de los compuestos de acuerdo con la presente invención para ratones son significativamente inferiores que con el Sildenafil.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1B), o una sal o solvato del mismo aceptable farmacéuticamente,



en el que:

5  $R^1$  representa H, alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por halógeno o alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ;

$R^2$  representa alquilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por halógeno o alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ;

10  $R^3$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por halógeno, alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por alcoxilo de  $C_1-C_3$  o alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido por cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ;

$t = 1-5$ ;

15  $R^6$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_3$ , alcoxilo de  $C_1-C_3$ , fenilo, piridilo, furanilo, piridacínilo, piracínilo, imidazolilo,  $C_1-C_3$  sustituido con hidroxilo, alcoxilo de  $C_1-C_3$ , acetoxilo, fenilo, piridilo, furanilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, imidazolilo; el anterior fenilo, piridilo, furanilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, imidazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de  $C_1-C_3$ , alcoxilo de  $C_1-C_3$ ;

20  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente H, alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_3$ , alcoxilo de  $C_1-C_6$ ; alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido con hidroxilo, acetoxilo, alcoxilo de  $C_1-C_3$ , o  $R^7$  y  $R^8$  conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de cuatro átomos a ocho átomos, incluyendo morfolino, piperidino, pirrol, piperacino; el anillo heterocíclico anterior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo de  $C_1-C_3$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_3$ , alcoxilo de  $C_1-C_6$ .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que:

25  $R^1$  representa alquilo de  $C_1-C_4$  o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ;

$R^2$  representa alquilo de  $C_2-C_4$  o cicloalquilo de  $C_3-C_6$ ;

$R^3$  representa alquilo de  $C_1-C_3$ , alquilo de  $C_1-C_3$  sustituido con alcoxilo de  $C_1-C_3$ ;

$t = 2-3$ ;

30  $R^6$  representa alquilo de  $C_1-C_3$ , fenilo, piridilo, bencilo o  $C_1-C_3$  sustituido con hidroxilo, alcoxilo de  $C_1-C_3$ , acetoxilo, fenilo, piridilo;

$R^7$  y  $R^8$  conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico morfolino, piperidino o pirrol.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2,

en el que:

35



R<sup>1</sup> representa metilo o etilo;

R<sup>2</sup> representa etilo y n-propilo;

R<sup>3</sup> representa etilo, n-propilo o metiloxietilo;

t = 2-3;

5 R<sup>6</sup> representa metilo, etilo, bencilo, piridilmetilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> substituido con hidroxilo, alcoxilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, acetoxilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico morfolino, piperidino o pirrol.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual está seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 10 1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 13)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 14)
- 15 1-metil-5-{2-etoxi-5-[1-(2-dietilaminoetil)-1-(2-hidroxi)etoxi]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 16)
- 1-etil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-[2-(1-etil-1-(2-acetoxi)etil)]amino]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 19)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-hidroxi)etil)]amino]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 21)
- 20 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-[2-(1-metil-1-(2-hidroxi)etil)]amino]etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 23)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 24)
- 25 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 25)
- 1-metil-5-{2-metoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 26)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 27)
- 30 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-hidroxi)etoxi]etil]-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 28)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-hidroxi)etil]-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 29)
- 35 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 35)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 36)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 41)
- 40 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 43)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 53)
- 45 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil}fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 54)

- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(4-fluorobencil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 56)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 60)
- 5 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 61)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 62)
- 10 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(4-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 63)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(4-piridilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 64)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-furanilmetil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-etil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 72)
- 15 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 78)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 79)
- 20 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 80)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-metil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 81)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 82)
- 25 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 83)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 84)
- 30 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-bencil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 85)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 87)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-piridilmetil)-1-(2-piperidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 88)
- 35 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 89)
- 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(3-piridilmetil)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 90)
- 40 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-hidroxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 95)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-acetoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 96)
- 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 98)
- 45 1-metil-5-{2-etoxi-5-[[1-(2-metoxietil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 100)

1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-hidroxi-etoxi-etil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 104)

1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-metoxi-etoxi-etil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 105)

5 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-metil-1-(3-dimeilaminopropil)]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 110)

1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-(2-etoxi-etil)-1-(2-morfolin-1-il)etil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 111)

10 1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-etil-1-(3-morfolin-1-il)propil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 112)

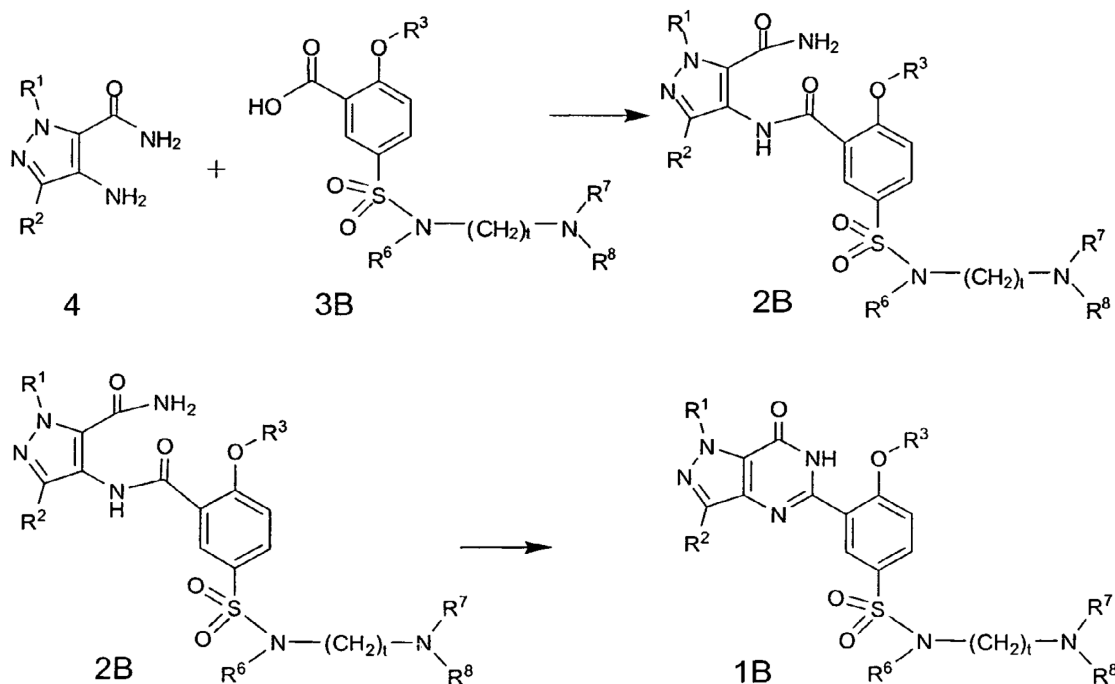
1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(3-morfolin-1-il)propil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 113)

1-metil-5-{2-propoxi-5-[[1-bencil-1-(4-morfolin-1-il)butil]amidosulfonil]fenil}-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-7-ona (compuesto del ejemplo 117).

15 **5.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1B tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

**6.** la composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la dosificación eficaz es de 1-500 mg/día, preferiblemente de 10-100 mg/día.

20 **7.** Un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula 1B de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo, o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que los compuestos de fórmula 1B se preparan de acuerdo con el esquema siguiente:



25 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y t son como previamente se han definido en la reivindicación 1, y en el que los compuestos de Fórmula 2B se preparan mediante un procedimiento que comprende:

transformación del grupo carboxilo en los compuestos de fórmula 3B en un cloruro de acilo o anhídrido mezclado mediante el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de etilo, y reacción del cloruro acilo o anhídrido mezclado con los compuestos de fórmula 4 para proporcionar los compuestos de Fórmula 2B; o

30 reacción del grupo carboxilo en los compuestos de fórmula 3B directamente con los compuestos de fórmula 4 para proporcionar los compuestos de Fórmula 2B.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en terapia o profilaxis.

5 9. Compuesto para uso tal como se define en la reivindicación 8, que comprende el tratamiento curativo o profiláctico de las enfermedades de disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, estados de permeabilidad de vasos sanguíneos reducidos, enfermedad inflamatoria, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades **caracterizadas por** trastornos de motilidad del intestino.

10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo o profiláctico de las enfermedades de disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, fallo renal, aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, estados de permeabilidad de vasos sanguíneos reducidos, enfermedad inflamatoria, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades **caracterizadas por** trastornos de motilidad del intestino.

15