

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 080**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2006 E 06700240 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 1836207**

54 Título: **Triazolofthalazinas como agentes inhibidores de la PDE2**

30 Prioridad:

**05.01.2005 EP 05100045**

**05.01.2005 EP 05100044**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.03.2013**

73 Titular/es:

**NYCOMED GMBH (100.0%)  
BYK-GULDEN-STRASSE 2  
78467 KONSTANZ, DE**

72 Inventor/es:

**SCHMIDT, BEATE;  
WEINBRENNER, STEFFEN;  
FLOCKERZI, DIETER;  
KÜLZER, RAIMUND;  
TENOR, HERMANN y  
KLEY, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 397 080 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

Triazoloftalazinas como agentes inhibidores de la PDE2

**Campo de aplicación del invento**

5 El invento se refiere a nuevos derivados de triazoloftalazina, que se pueden usar en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

**Antecedentes técnicos conocidos**

10 Se conocen ciertas triazoloftalazinas a partir de la técnica anterior. Por ejemplo, los documentos de patente europea EP 85840, de solicitudes de patentes internacionales WO 98/04559, WO 98/50385, WO 99/06407 (correspondiente al documento de patente de los EE.UU. US 6313125), WO 02/083140, WO 00/26218 (correspondiente al documento US 6525055), EP 0728759 (correspondiente al documento US 6001830); y las citas J. Med. Chem., (1988), 31, 1115-1123; J. Med. Chem., (2004), 47, 1807-1822, y J. Med. Chem., (2004), 47, 2176-2179 describen unas triazoloftalazinas con diversos modelos de sustituciones.

Sin embargo, jamás se han descrito en estos documentos derivados de triazoloftalazinas sustituidas con anilino en el significado del presente invento.

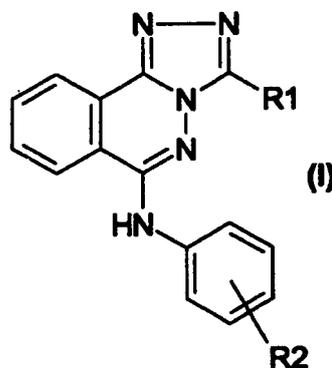
15 El documento WO 01/47929 describe triazolotriazinonas con una actividad inhibidora de la PDE2.

Todavía, sin embargo, jamás se han descrito derivados de triazoloftalazinas como agentes inhibidores de la PED2.

**Descripción del invento**

Se ha encontrado ahora que los nuevos derivados de triazoloftalazinas, que se describen con mayores detalles a continuación, tienen unas propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

20 El invento se refiere por lo tanto a unos compuestos de fórmula I



en la que

- R1 es -U-A, en que
- U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),
- 25 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R111, en que
- R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o di-alquil de 1-4C-amino,
- R111 es alcoxi de 1-4C, halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1-4C,
- 30 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, o ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que
- R3 es alquilo de 1-4C, fenilo, fenilo sustituido con R31 y/o R311, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que
- R31 es alcoxi de 1-4C, halógeno, nitro, alquilo de 1-4C, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C-carbonilo, cicloalquil de 3-7C-metoxi, alquil de 1-4C-carbonilo, amino, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino, o alquil de 1-4C-carbonilamino,
- 35 R311 es alcoxi de 1-4C, halógeno, alquilo de 1-4C, hidroxilo, o cicloalquil de 3-7C-metoxi,
- o R31 y R311 conjuntamente son un grupo alquilen de 1-2C-dioxi,
- R32 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,
- R33 es alquilo de 1-4C,

	o R32 y R33	en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que
	Het1	está opcionalmente sustituido con R34, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado, monocíclico de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33, y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en que
5	R34	es alquilo de 1-4C,
	Har1	está opcionalmente sustituido con R35, y es un radical heteroarilo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que
10	R35	es alquilo de 1-4C,
	Har2	está opcionalmente sustituido con R36, y es un radical heteroarilo aromático monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, en donde dicho radical Har2 está unido al grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que
15	R36	es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, amino, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino,
	R4	es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,
	R5	es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,
20	o R4 y R5	en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que
	Het2	está opcionalmente sustituido con R41, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en que
25	R41	es alquilo de 1-4C,
	Har3	está opcionalmente sustituido con R42, y es un radical heteroarilo aromático insaturado monocíclico de 5 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en que
	R42	es alquilo de 1-4C,
30	R6	es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o arilo, o aril-alquilo de 1-4C, en que
	arilo	es fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en que
	R61	es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, hidroxilo, o halógeno,
35	R62	es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, o halógeno,

y las sales de estos compuestos.

Un alquilo de 1-4C es un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de éste son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc.-butilo, propilo, isopropilo, y, particularmente, los radicales etilo y metilo.

40 Un halógeno dentro del significado del presente invento es yodo o, en particular, bromo, cloro o flúor.

Un alcoxi de 1-4C representa unos radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de éste, que se pueden mencionar, son los radicales butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, terc.-butoxi, propoxi, isopropoxi y, particularmente, los radicales etoxi y metoxi.

45 Un alcoxi de 1-4C-carbonilo es un grupo carbonilo al que está unido uno de los radicales alcoxi de 1-4C más arriba mencionados. Ejemplos de éste son los radicales metoxicarbonilo ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ) y etoxicarbonilo ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ).

Un cicloalquilo de 3-7C representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los que se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

50 Un cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C representa uno de los radicales alquilo de 1-4C-más arriba mencionados, que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo de 3-7C más arriba mencionados. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexilmetilo.

Un cicloalquil de 3-7C-metoxi representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi o cicloheptilmetoxi, de los que se han de resaltar ciclopropilmetoxi y ciclopentilmetoxi.

55 Un alquilen de 1-2C-dioxi representa, por ejemplo los radicales metilendioxi ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), o etilendioxi ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ).

- 5 Un alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente es, por ejemplo, los radicales 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi y en particular 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi, de los que se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente", en este contexto, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi de 1-4C han sido reemplazados por átomos de flúor.
- Di-alquil de 1-4C-amino representa un grupo amino, que está sustituido con dos diferentes o dos idénticos de los radicales alquilo de 1-4C antes mencionados. Ejemplos de ellos son los radicales dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.
- 10 Un di-(alcoxi de 1-4C)-fenilo representa un radical fenilo, que está sustituido en cualesquiera posiciones posibles con dos de los radicales alcoxi de 1-4C más arriba mencionados, que pueden ser iguales o diferentes.
- Los radicales mono- o di-alquil de 1-4C-amino contienen, además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo de 1-4C más arriba mencionados. Se prefieren los radicales di-alquil de 1-4C-amino, especialmente los radicales dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.
- 15 Un fenil-alquilo de 1-4C representa uno de los radicales alquilo de 1-4C antes mencionados, que está sustituido con el radical fenilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales bencilo y fenetilo.
- Un alquil de 1-4C-carbonilo es un grupo carbonilo al que está unido uno de los radicales alquilo de 1-4C más arriba mencionados. Un ejemplo es el radical acetilo ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ).
- Un radical alquil de 1-4C-carbonilamino son, por ejemplo, los radicales propionilamino ( $\text{C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ) y acetilamino ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ).
- 20 Un 4N-(alquil de 1-4C)-piperazin-1-ilo representa un radical piperazin-1-ilo que está sustituido en su átomo de nitrógeno situado en la posición 4 con uno de los radicales alquilo de 1-4C más arriba mencionados, tal como p.ej. 4N-metil-piperazin-1-ilo.
- Un 1N-(alquil de 1-4C)-imidazolilo representa un radical imidazolilo, tal como p.ej. imidazol-4-ilo, que está sustituido en el átomo de nitrógeno en la posición 1 con uno de los radicales alquilo de 1-4C más arriba mencionados, tal como p.ej. 1-N-metil-imidazol-4-ilo.
- 25 Un arilo a solas o como parte de otro grupo representa fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62.
- Un aril-alquilo de 1-4C representa uno de los radicales alquilo de 1-4C más arriba mencionado, que está sustituido con el radical arilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales arilmetilo y 2-ariletilo.
- 30 En el significado del presente invento, ha de entenderse que, cuando dos porciones estructurales de los compuestos conformes con el invento están engarzadas a través de un constituyente que tiene el significado de "enlace", dichas dos porciones están unidas directamente una con otra a través de un único enlace.
- Un Het1 está opcionalmente sustituido con R34, y representa un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33, y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 35 En una forma de realización, Het1 representa un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre NH, N(R34), oxígeno y azufre.
- Un Het1 puede incluir, por ejemplo, sin estar restringido a ellos, aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo.
- 40 Como otros ejemplos para Het1 de acuerdo con el invento, se pueden mencionar, sin estar restringido a ellos, unos derivados sustituidos con R34 de los radicales Het1 ejemplares antes mencionados, tales como p.ej. 4N-(R34)-piperazin-1-ilo o 4N-(R34)-homopiperazin-1-ilo.
- Ilustrativamente, como radical Het1 apropiado ejemplarmente se puede mencionar, sin estar restringido a éste, morfolin-4-ilo.
- 45 Un Har1 está opcionalmente sustituido con R35, y representa un radical heteroarilo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental (-SO<sub>2</sub>-) a través de un átomo de carbono de anillo.

5 En una forma de realización, Har1 representa un radical heteroarilo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende de uno a cuatro, particularmente uno o dos, heteroátomos seleccionados independientemente entre NH, N(R35), oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental (-SO<sub>2</sub>-) a través de un átomo de carbono de anillo.

10 Un Har1 puede incluir, por ejemplo, sin estar restringido a ellos, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (p.ej. 1,2,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (p.ej. 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo), oxadiazolilo (p.ej. 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo) y tetrazolilo.

Como otros ejemplos adicionales para Har1 de acuerdo con este invento se pueden mencionar, sin estar restringido a ellos, unos derivados sustituidos con R35 de los radicales Har1 ejemplares más arriba mencionados, tales como, por ejemplo, 1 N-(R35)-imidazolilo, 1 N-(R35)-pirazolilo o 1 N-(R35)-pirrolilo.

15 Ilustrativamente, como radicales Har1 apropiados ejemplarmente se pueden mencionar, sin estar restringido a ellos, tiofenilo o un 1N-(alquil de 1-4C)-imidazolilo, tal como p.ej. tiofen-2-ilo o un 1N-(alquil de 1-4C)-imidazol-4-ilo.

Un Har2 está opcionalmente sustituido con R36, y representa un radical heteroarilo aromático monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental (-SO<sub>2</sub>-) a través de un átomo de carbono de anillo.

Un Har2 puede incluir piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirdazinilo.

20 Ilustrativamente, como radical Har2 apropiado ejemplarmente se puede mencionar, sin estar restringido a él, un radical piridinilo, tal como p.ej. el radical piridin-3-ilo.

Un Har2 está unido al grupo molecular parental (-SO<sub>2</sub>-) a través de un átomo de carbono de anillo, en donde están considerados todos los isómeros de posición.

25 Un Het2 está opcionalmente sustituido con R41, y representa un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una forma de realización, un Het2 representa un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre NH, N(R41), oxígeno y azufre.

30 Un Het2 puede incluir, por ejemplo, sin estar restringido a ellos, aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo.

Como otros ejemplos adicionales para Het2 de acuerdo con este invento se pueden mencionar, sin estar restringido a ellos, unos derivados sustituidos con R41 de los radicales Het2 ejemplares más arriba mencionados, tales como p.ej. 4N-(R41)-piperazin-1-ilo o 4N-(R41)-homopiperazin-1-ilo.

35 Ilustrativamente, como un radical Het2 apropiado ejemplarmente se puede mencionar, sin estar restringido a él, morfolin-4-ilo.

Un Har3 está opcionalmente sustituido con R42, y representa un radical heteroarilo aromático insaturado monocíclico de 5 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional.

40 Un Har3 puede incluir, por ejemplo, sin estar restringido a ellos, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo o imidazol-1-ilo.

Como otros ejemplos para Har3 de acuerdo con este invento se pueden mencionar, sin estar restringidos a ellos, unos derivados sustituidos con R42 de los radicales Har3 ejemplares más arriba mencionados.

Los grupos heterocíclicos mencionados aquí seguidamente se refieren, a menos que se mencione otra cosa distinta, a todas las formas isoméricas posibles de los mismos.

45 Los grupos heterocíclicos aquí mencionados se refieren, a menos que se señale otra cosa distinta, en particular a todos los isómeros de posición posibles de los mismos. Así, por ejemplo, los términos piridilo o piridinilo, a solas o

como parte de otro grupo, incluyen piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, o el término tiofenilo, a solas o como parte de otro grupo, incluye tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

5 Un tetrazol-5-ilo a menos que se mencione otra cosa distinta, se refiere a todos los tautómeros posibles del mismo, tales como 1H-tetrazol-5-ilo o 2H-tetrazol-5-ilo, en forma pura así como de mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcla.

Un 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo representa un radical 2H-tetrazol-5-ilo que está sustituido en su átomo de nitrógeno en la posición 2 con uno de los significados de R6.

10 Unos constituyentes, que están sustituidos como aquí se señala, pueden estar sustituidos, a menos que se diga otra cosa distinta, en cualquier posición posible.

Los grupos heterocíclicos, a solas o como una parte de otros grupos, aquí mencionados, pueden estar sustituidos con sus sustituyentes señalados, a menos que se diga otra cosa distinta, en cualquier posición posible, tal como p.ej. en cualquier átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo sustituible.

15 A menos que se diga otra cosa distinta, los anillos que contienen átomos de nitrógeno de anillo del tipo de imino cuaternizables (-N=) pueden preferiblemente no estar sustituidos en estos átomos de nitrógeno de anillo del tipo de imino con los sustituyentes mencionados.

A menos que se diga otra cosa distinta, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias insatisfechas, que aquí se menciona, tiene el o los átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

20 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en uno cualquiera de los sustituyentes, cada definición es independiente.

El sustituyente R2 de compuestos de fórmula I puede estar unido en la posición orto, meta o para con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo está engarzado con el grupo amino, en donde se da preferencia a la unión en la posición meta o para.

25 Unas apropiadas sales para compuestos de acuerdo con este invento – dependiendo de la sustitución – son todas las sales por adición de ácidos o todas las sales con bases. Se puede hacer una mención particular de los ácidos y las bases inorgánicos/as y orgánicos/as farmacológicamente tolerables que habitualmente se usan en farmacia. Los adecuados son, por una parte, sales por adición de ácidos, insolubles en agua y particularmente solubles en agua, con unos ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido 30 butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, siendo empleados los ácidos en la preparación de sales - dependiendo de si se concierne un ácido monobásico o polibásico y dependiendo de cuál de las sales se desee – en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de ella.

35 Por otra parte, son también apropiadas unas sales con bases - dependiendo de la sustitución -. Como ejemplos de sales con bases se mencionan las de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, siendo empleadas aquí, también, las bases para la preparación de sales en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de ella.

40 Unas sales farmacológicamente intolerables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento durante la preparación de los compuestos de acuerdo con este invento a una escala industrial, son convertidas en sales farmacológicamente tolerables por unos procedimientos conocidos para una persona experta en la especialidad.

45 De acuerdo con los conocimientos de un experto, los compuestos de acuerdo con este invento así como sus sales pueden contener, p.ej. cuando se aíslan en una forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen del alcance del invento, por lo tanto, todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de acuerdo con este invento, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de acuerdo con este invento.

Unos compuestos de acuerdo con el invento, dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

50 R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R111, en que

- R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o di-alquil de 1-4C-amino,
- 5 R111 es alcoxi de 1-4C, halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1-4C,  
R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5,  
R3 es alquilo de 1-4C, fenilo, fenilo sustituido con R31 y/o R311, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que
- 10 R31 es alcoxi de 1-4C, halógeno, nitro, alquilo de 1-4C, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C-carbonilo, cicloalquil de 3-7C-metoxi, alquil de 1-4C-carbonilo, amino, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino, o alquil de 1-4C-carbonilamino,  
R311 es alcoxi de 1-4C, halógeno, alquilo de 1-4C, hidroxilo, o cicloalquil de 3-7C-metoxi,  
o R31 y R311 conjuntamente son un grupo alquilen de 1-2C-dioxi,  
R32 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
R33 es alquilo de 1-4C,  
15 o R32 y R33 en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
Het1 está opcionalmente sustituido con R34, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado, monocíclico de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33, y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,  
20 en que  
R34 es alquilo de 1-4C,  
Har1 está opcionalmente sustituido con R35, y es un radical heteroarilo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que  
25 R35 es alquilo de 1-4C,  
Har2 está opcionalmente sustituido con R36, y es un radical heteroarilo aromático monocíclico de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, en donde dicho radical Har2 está unido al grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que  
30 R36 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, amino, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino,  
R4 es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,  
R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
o R4 y R5 en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que  
35 Het2 está opcionalmente sustituido con R41, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,  
en que  
40 R41 es alquilo de 1-4C,  
Har3 está opcionalmente sustituido con R42, y es un radical heteroarilo aromático insaturado monocíclico de 5 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en que  
R42 es alquilo de 1-4C, y las sales de estos compuestos.
- 45 Unos compuestos de acuerdo con el invento, dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que
- R1 es -U-A, en que  
U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, di-(alcoxi de 1-4C)-fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
50 R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o di-alquil de 1-4C-amino,  
R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
55 R3 es alquilo de 1-4C, fenilo, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
R31 es alcoxi de 1-4C, alquilo de 1-4C, alquil de 1-4C-carbonilo, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino, o alquil de 1-4C-carbonilamino,  
R32 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
R33 es alquilo de 1-4C,  
60 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
Het1 es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33, y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre N(R34), oxígeno y azufre, en que  
65 R34 es alquilo de 1-4C,

- Har1 es un radical heteroarilo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N(R35), oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que
- 5 R35 es alquilo de 1-4C,  
 Har2 está opcionalmente sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 R36 es morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino,  
 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 10 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que  
 Het2 está opcionalmente sustituido con R41, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N(R41), oxígeno y azufre,  
 15 en que  
 R41 es alquilo de 1-4C,  
 Har3 está opcionalmente sustituido con R42, y es pirrol-1-ilo o imidazol-1-ilo, en que  
 R42 es alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

- 20 Unos compuestos de acuerdo con el invento, más dignos de ser mencionados son los compuestos de fórmula I, en la que

- R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, dimetoxifenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 25 R11 es metilo, terc.-butilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metoxicarbonilo, morfolino, o dimetilamino,  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
 R3 es alquilo de 1-4C, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1, o Har2,  
 en que  
 30 R31 es alcoxi de 1-4C, alquilo de 1-4C, alquil de 1-4C-carbonilo, o alquil de 1-4C-carbonilamino,  
 R32 es alquilo de 1-4C,  
 R33 es alquilo de 1-4C,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 35 Het1 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, o 4N-(alquil de 1-4C)-piperazin-1-ilo,  
 Har1 es tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, o 1N-(alquil de 1-4C)-imidazolilo  
 Har2 está sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 R36 es morfolin-4-ilo,  
 40 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que  
 45 Het2 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, o 4N-(alquil de 1-4C)-piperazin-ilo,  
 Har3 es pirrol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con el invento, particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- 50 R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es metilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, fenoxi, metoxicarbonilo, o dimetilamino,  
 55 en donde en particular  
 A es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
 R3 es alquilo de 1-2C, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-2C, -N(R32)R33, Har1, o Har2,  
 60 en que

5 R31 es alcoxi de 1-2C, alquilo de 1-2C, alquil de 1-2C-carbonilo, o alquil de 1-2C-carbonilamino,  
 R32 es alquilo de 1-2C,  
 R33 es alquilo de 1-2C,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 es morfolin-4-ilo,  
 Har1 es tiofenilo o 1N-metil-imidazolilo,  
 Har2 está sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 10 R36 es morfolin-4-ilo,  
 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-2C, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-2C,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 15 Het2 es morfolin-4-ilo  
 y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con este invento, particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

20 R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
 25 R3 es alquilo de 1-2C, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-2C, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es alcoxi de 1-2C, alquilo de 1-2C, alquil de 1-2C-carbonilo, o alquil de 1-2C-carbonilamino,  
 R32 es alquilo de 1-2C,  
 R33 es alquilo de 1-2C,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 30 Het1 es morfolin-4-ilo,  
 Har1 es tiofenilo, o 1N-metil-imidazolilo,  
 Har2 está sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 R36 es morfolin-4-ilo,  
 35 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-2C, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-2C,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 40 Het2 es morfolin-4-ilo  
 y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con este invento, más particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

45 R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo,  
 A es fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es flúor, bromo, trifluorometilo, o metoxi, en donde en particular  
 R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-(trifluorometil)-fenilo,  
 50 y en donde más particularmente  
 R1 es 4-metoxi-fenilo o 2-bromo-fenilo;  
 R2 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de enlace, en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazoloftalazina, y es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
 55 R3 es metilo, 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, bencilo, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es metoxi, metilo, acetilo, o acetilamino,  
 R32 es metilo,  
 60 R33 es metilo.

- o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, con el que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 es morfolin-4-ilo,  
 Har1 es tiofenilo o 1N-metil-imidazolilo, tal como p.ej. tiofen-2-ilo o 1N-metil-imidazol-4-ilo,  
 5 Har2 es un 6-(morfolin-4-il)-piridinilo, tal como p.ej. 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo,
- o bien
- 10 R4 es hidrógeno, y  
 R5 es hidrógeno,
- o
- 15 R4 es metilo, y  
 R5 es metilo,
- o
- 20 R4 es pirimidinilo, y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 Het2 es morfolin-4-ilo,
- 25 y las sales de estos compuestos.
- Unos compuestos de acuerdo con este invento, particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que
- 30 R1 es fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, o 2-dimetilamino-fenilo,  
 R2 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de enlace, en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazoloftalazina, y es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5,
- en que
- 35 R3 es metilo, 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, bencilo, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es metoxi, metilo, acetilo, o acetilamino,  
 R32 es metilo,  
 R33 es metilo,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 es morfolin-4-ilo,  
 40 Har1 es tiofen-2-ilo o 1N-metil-imidazol-4-ilo,  
 Har2 es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo,
- o bien
- 45 R4 es hidrógeno, y  
 R5 es hidrógeno,
- o
- R4 es metilo, y  
 R5 es metilo,
- o
- 50 R4 es pirimidinilo y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 Het2 es morfolin-4-ilo,
- y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con este invento, particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- 5 R1 es fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo o 2-dimetilamino-fenilo,  
 R2 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazolofalazina y es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>,

en que

- 10 R3 es metilo, 3-(R<sub>31</sub>)-fenilo, 4-(R<sub>31</sub>)-fenilo, bencilo, -N(R<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>, Har1, o Har2, en que  
 R<sub>31</sub> es metoxi, metilo, acetilo, o acetilamino,  
 R<sub>32</sub> es metilo,  
 R<sub>33</sub> es metilo,  
 o R<sub>32</sub> y R<sub>33</sub> conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 15 Het1 es morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo,  
 Har1 es tiofen-2-ilo o 1 N-metil-imidazol-4-ilo,  
 Har2 es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo,

o bien

- 20 R4 es hidrógeno, y  
 R5 es hidrógeno,  
 o  
 25 R4 es metilo, y  
 R5 es metilo,  
 o  
 30 R4 es pirimidinilo y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 35 Het2 es morfolin-4-ilo;

y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con el invento, particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- 40 R1 es 4-metoxi-bencilo,  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, o ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-il sustituido con R<sub>6</sub>, en que  
 R3 es -N(R<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>, en que  
 R<sub>32</sub> es metilo,  
 R<sub>33</sub> es metilo,  
 45 R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en el que  
 Het2 es piperidin-1-ilo,  
 R6 es metilo,

y las sales de estos compuestos.

50 Unos compuestos de acuerdo con este invento, dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, o fenilo sustituido con R<sub>11</sub> y/o R<sub>111</sub>, en que  
 55 R<sub>11</sub> es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o di-alquil de 1-4C-amino,  
 R<sub>111</sub> es alcoxi de 1-4C, halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1-4C,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R<sub>6</sub>, en que

- R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o arilo, o aril-alquilo de 1-4C, en que  
 arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en que  
 R61 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, hidroxilo, o halógeno,  
 5 R62 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, o halógeno,

y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con este invento, dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- R1 es -U-A, en que  
 10 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, di-(alcoxi de 1-4C)-fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o di-alquil de 1-4C-amino,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que  
 15 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o aril-alquilo de 1-4C, en que  
 arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en que  
 R61 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, hidroxilo, o halógeno,  
 R62 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, o halógeno,

20 y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con el invento más dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 25 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, dimetoxifenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es metilo, terc.-butilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metoxicarbonilo, morfolino, o dimetilamino,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o fenil-alquilo de 1-4C,

30 y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con el invento, particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 35 A es fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es metilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, fenoxi, metoxicarbonilo, o dimetilamino,

en donde en particular

- A es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo,  
 40 3-metoxi-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o fenil-alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

45 Unos compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

- R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo,  
 3-metoxi-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o fenil-alquilo de 1-4C,

50 y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de acuerdo con el invento, más particularmente dignos de ser mencionados, son los compuestos de fórmula I, en la que

- 5 R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo,  
 A es fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es flúor, bromo, trifluorometilo o metoxi,

en donde en particular

- 10 R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo,

y en donde más particularmente

- 15 R1 es 4-metoxi-fenilo o 2-bromo-fenilo,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

Unos compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

- 20 R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

- 25 Un interés especial en los compuestos de acuerdo con este invento se refiere a los compuestos de fórmula I que están incluidos – dentro del alcance de este invento – por uno o, cuando sea posible, por más de las siguientes formas especiales de realización:

Una forma especial de realización (forma de realización 1) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

- 30 U es un enlace directo, y  
 A es fenilo, o fenilo sustituido con R11.

Otra forma especial de realización (forma de realización 2) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

- 35 U es un enlace directo, y  
 A es piridinilo o tiofenilo, tal como p.ej. piridin-4-ilo.

Otra forma especial de realización (forma de realización 3) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

- U es metileno, y  
 A es fenilo, o fenilo sustituido con R11.

- 40 Otra forma especial de realización (forma de realización 4) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

- U es metileno, y  
 A es piridinilo o tiofenilo, tal como p.ej. tiofen-2-ilo,

- 45 Otra forma especial de realización (forma de realización 5) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

- R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3.

Otra forma especial de realización (forma de realización 6) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R2 es  $-S(O)_2-N(R4)R5$ .

5 Otra forma especial de realización (forma de realización 6a) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R2 es 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo.

Otra forma especial de realización (forma de realización 6b) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R2 es un tetrazol-5-ilo, tal como p.ej. 1H-tetrazol-5-ilo o 2H-tetrazol-5-ilo o una mezcla de ellos.

10 Otra forma especial de realización (forma de realización 6c) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R2 es un 2-(alquil de 1-4C)-2H-tetrazol-5-ilo, tal como p.ej. 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo.

Otra forma especial de realización (forma de realización 7) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

15 R1 es (4-metoxi-fenil)-metilo, o 4-metoxi-fenilo.

Otra forma especial de realización (forma de realización 8) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R1 es 4-metoxi-fenilo.

20 Otra forma especial de realización (forma de realización 9) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R1 es (4-metoxi-fenil)-metilo, 2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-metoxicarbonil-fenilo, o 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, o 2-(trifluorometil)-fenilo, o 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-metil-fenilo.

25 Otra forma especial de realización (forma de realización 10) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, o 2-(trifluorometil)-fenilo.

30 Otra forma especial de realización (forma de realización 11) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R1 es 2-bromo-fenilo.

Otra forma especial de realización (forma de realización 12) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

35 R2 es  $-N(H)-S(O)_2R3$ , en que

R3 es  $-N(R32)R33$ , en que

R32 es un alquilo de 1-4C, tal como p.ej. metilo,

R33 es un alquilo de 1-4C, tal como p.ej. metilo,

en particular

R3 es dimetilamino

40 Otra forma especial de realización (forma de realización 13) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

R2 está unido en la posición meta con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazoloftalazina.

Otra forma especial de realización (forma de realización 14) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

5 R2 está unido en la posición para con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazoloftalazina.

Un grupo especial de realización (forma de realización 15) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

10 R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, o 2-(trifluorometil)-fenilo,  
 R2 está unido en la posición para o, particularmente, en la posición meta con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazoloftalazina, y es N(H)-S(O)<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, en que  
 R3 es -N(R<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>, en que  
 15 R<sub>32</sub> es un alquilo de 1-4C, tal como p.ej. metilo,  
 R<sub>33</sub> es un alquilo de 1-4C, tal como p.ej. metilo.

Un grupo especial de realización (forma de realización 16) de los compuestos de acuerdo con el presente invento se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que

20 R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, o 2-(trifluorometil)-fenilo,  
 R2 está unido en la posición para o, particularmente, en la posición meta con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazoloftalazina, y es tetrazol-5-ilo o un 2-(alquil de 1-4C)-2H-tetrazol-5-ilo, tal como p.ej. 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo.

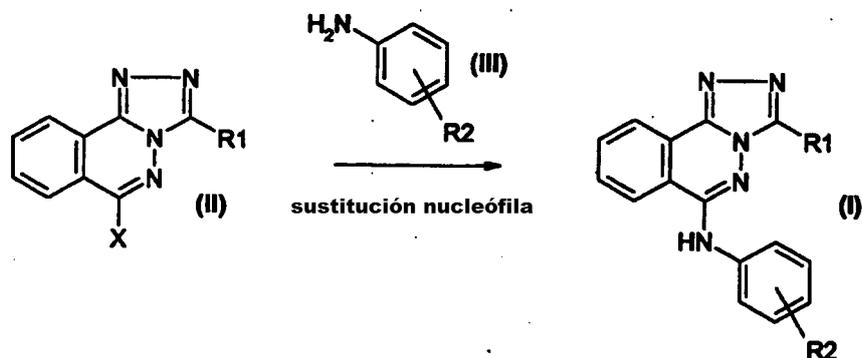
25 Los compuestos de acuerdo con el invento se pueden preparar p.ej. tal como se ha descrito ejemplarmente como sigue y de acuerdo con las siguientes etapas de reacción especificadas, o, particularmente, de una manera como se describe por vía de ejemplo en los siguientes ejemplos, o análogamente o de manera similar a ellos de acuerdo con unos procedimientos de preparación o unas estrategias de síntesis conocidos/as para una persona experta en la especialidad.  
 30

Como se muestra en el esquema de reacción 1 siguiente, los compuestos de fórmula I, en la que R1 y R2 tienen aquellos de los significados antes mencionados, que son apropiados para las condiciones de la reacción de sustitución nucleofílica en la que ellos son construidos, tal como, por ejemplo, las sulfonamidas de fórmula I, en la que R1 es metoxi y R2 es -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, o tal como particularmente los compuestos de fórmula I, en la que R1 es metoxi y R2 es ciano, se pueden obtener a partir de unos correspondientes compuestos de fórmula II, en la que X es un grupo lábil apropiado, particularmente cloro, por reacción con unos correspondientes derivados de anilina de fórmula III.  
 35

Dicha reacción de sustitución nucleofílica se puede llevar a cabo tal como se describe en los siguientes ejemplos o tal como es conocido para una persona experta; por lo tanto, dependiendo de la reactividad de los reaccionantes, ella se puede llevar a cabo fundiendo conjuntamente los participantes en la reacción sin ningún disolvente o haciendo reaccionar los participantes en la reacción en el seno de un disolvente apropiado, tal como p.ej. N,N-dimetilformamida, en la presencia de una base apropiada, tal como p.ej. hidruro de sodio o carbonato de potasio, a una temperatura que permita que la reacción se desarrolle (ésta puede ser p.ej., dependiendo de los reaccionantes, una temperatura ambiente, una temperatura elevada o una temperatura de reflujo del disolvente usado o, en condiciones apropiadas, más allá de ella), opcionalmente mediando irradiación con microondas. Los compuestos de fórmula III son conocidos, están disponibles comercialmente o se pueden obtener de una manera conocida.  
 40  
 45

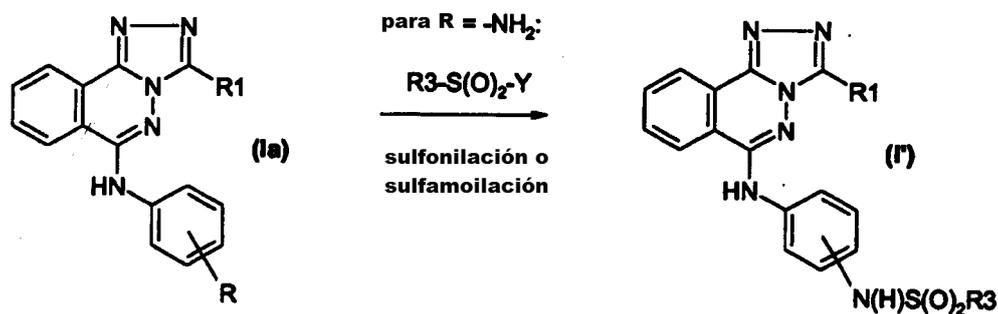
Los compuestos de fórmula II se pueden obtener tal como se va a describir aquí posteriormente.

## Esquema de reacción 1



5 Unas isosulfonamidas de fórmula I', como se muestra seguidamente, en la que R1 y R2 tienen los significados antes mencionados, especialmente aquellas que no son accesibles por la estrategia de síntesis mostrada en el esquema de reacción 1 anterior, se pueden obtener tal como se muestra en el esquema de reacción 2 siguiente por sulfonilación o sulfamoilación de compuestos de fórmula Ia, en la que R1 tiene los significados dados anteriormente y R es amino (-NH<sub>2</sub>), con unos compuestos de fórmula R3-S(O)<sub>2</sub>Y, en la que Y es un grupo lábil apropiado, particularmente cloro (tales como p.ej. cloruros de sulfonilo o cloruros de sulfamoilo) en unas condiciones habituales de por sí para una persona experta.

## 10 Esquema de reacción 2

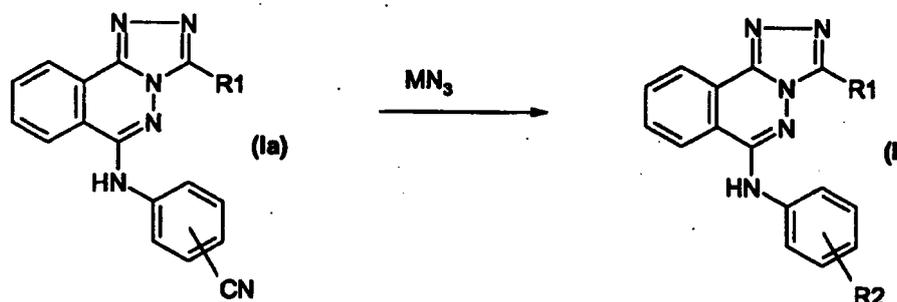


Los compuestos de fórmula R3-S(O)<sub>2</sub>Y son conocidos o se pueden obtener una manera conocida.

15 Los compuestos de fórmula Ia se pueden obtener directamente tal como se muestra en el esquema de reacción 1 y como se ha descrito anteriormente, usando fenilendiamina; o ellos son accesibles por reducción del grupo nitro de compuestos de fórmula Ia, en la que R1 tiene los significados más arriba mencionados y R es nitro, con la ayuda de un apropiado agente reductor, tal como p.ej. dicloruro de estaño. Los compuestos de fórmula Ia, en la que R1 tiene los significados arriba mencionados y R2 es nitro, se pueden obtener de acuerdo con el esquema de reacción 1 y tal como se ha descrito anteriormente.

20 Los compuestos de fórmula I, en la que R1 tiene los significados dados más arriba y R2 es un radical tetrazolilo, se pueden obtener tal como se muestra en el esquema de reacción 2 por una reacción de cicloadición [3+2] de compuestos de fórmula Ia, en la que R1 tiene los significados dados anteriormente, con unas azidas orgánicas o, particularmente, inorgánicas de fórmula MN<sub>3</sub>, en la que M es un catión de un metal apropiado, tal como p.ej. sodio, en condiciones habituales de por sí para una persona experta o tal como se describe en los siguientes ejemplos.

## Esquema de reacción 3

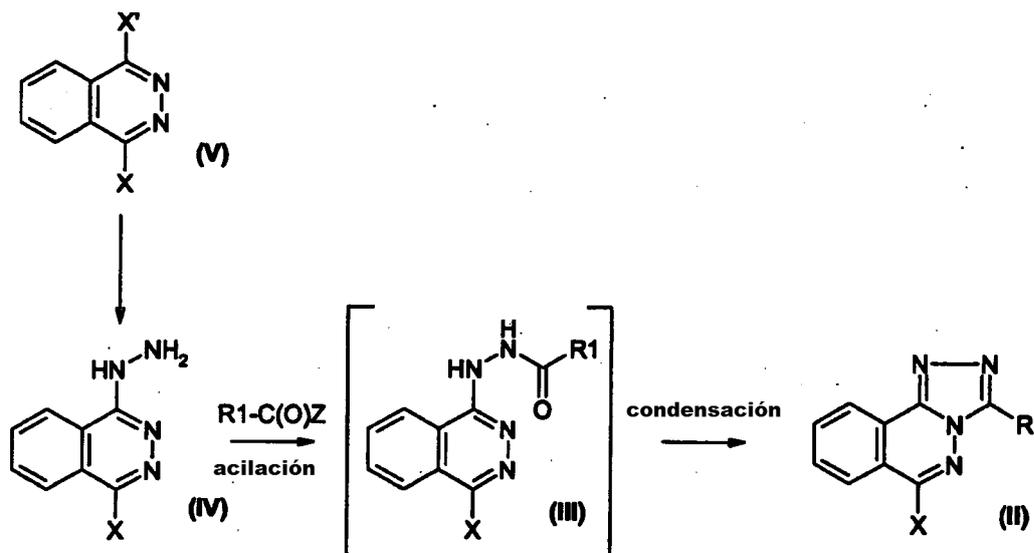


Los compuestos de fórmula I, en la que R1 tiene los significados dados más arriba y R2 es tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que R6 es distinto de arilo, se pueden obtener por una alquilación en N de los correspondientes compuestos de fórmula I, en la que R2 es tetrazol-5-ilo sin sustituir, con los correspondientes compuestos de fórmula R6-Y, en la que Y es un grupo lábil apropiado, tal como p.ej. yodo o bromo, en la presencia de una base orgánica o inorgánica apropiada, tal como p.ej. carbonato de potasio. Dicha alquilación en N del radical tetrazol-5-ilo se puede llevar a cabo de una manera habitual de por sí para una persona experta. En las condiciones de reacción que se han descrito, se obtienen los isómeros de 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo de manera preferente en comparación con los isómeros de 1-(R6)-1H-tetrazol-5-ilo.

Los compuestos de fórmula I, en la que R1 tiene los significados dados más arriba y R2 es tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que R6 es arilo, se pueden obtener por una arilación en N de los correspondientes compuestos de fórmula I, en la que R2 es tetrazol-5-ilo sin sustituir, tal como, por ejemplo, se describe en Tetrahedron Letters 43 (2002) 6221-6223, por una arilación en N catalizada por paladio y cobre usando las correspondientes sales de diaril-yodonio de fórmula aril-I<sup>+</sup>-arilo.

Los compuestos de partida de fórmula II se pueden obtener tal como se muestra en el esquema de reacción 4 o como se especifica en los siguientes ejemplos, o ellos son conocidos en la especialidad, tal como p.ej. se deduce de la cita de R. W. Carling y colaboradores, J. Med. Chem. Vol. 47, nº 7, 1807-1822 (2004), o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos o de una manera análoga o similar a unos compuestos descritos en la especialidad.

## Esquema de reacción 4



Los compuestos de fórmula II, en la que R1 tiene los significados mencionados más arriba y X es un grupo lábil apropiado, particularmente cloro, se pueden obtener a partir de unos correspondientes compuestos de fórmula IV, o bien en una etapa por una reacción de ciclización con unos correspondientes compuestos de fórmula R1-C(O)Z, en la que Z es un grupo lábil apropiado, tal como p.ej. cloro; o en dos etapas pasando por el compuesto intermedio

aislable de fórmula III, que es accesible por una acilación de compuestos de fórmula IV y que se puede hacer reaccionar ulteriormente para dar los compuestos deseados de fórmula II por una reacción de condensación.

5 Dichas reacciones se pueden llevar a cabo tal como se describe en los siguientes ejemplos, o en unas condiciones conocidas para una persona experta o de una manera análoga a reacciones conocidas en la especialidad, similares a ellas. Así, la reacción de ciclización en una sola etapa, antes mencionada, se puede llevar a cabo esencialmente tal como se describe en la cita de J. Med. Chem. Vol. 31, 1988, página 1115, en un disolvente apropiado, tal como p.ej. tolueno, piridina o dioxano, en la presencia de una base apropiada (p.ej. trietilamina) a una temperatura elevada o a la temperatura de reflujo del disolvente usado.

10 Los compuestos de fórmula IV se pueden obtener por una sustitución nucleofílica de compuestos de fórmula V, en la que X y X' pueden ser los mismos y son unos grupos lábiles apropiados, particularmente X y X' son ambos cloro, e hidrazina.

Los compuestos de fórmulas R1-C(O)Z y V son conocidos o se pueden obtener de una manera conocida.

Opcionalmente, unos compuestos de la fórmula I se pueden convertir en sus sales, u, opcionalmente, unas sales de los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en los compuestos libres.

15 Además es conocido para una persona experta en la especialidad que si hay un cierto número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos provisionalmente mediante grupos protectores con el fin de permitir que se desarrolle una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en la obra "Protective Groups in Organic Synthesis" [Grupos protectores en síntesis orgánicas] por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª edición) o en "Protecting Groups [Grupos protectores] (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

20 Las sustancias de fórmula I de acuerdo con el invento son aisladas y purificadas de una manera conocida de por sí, por ejemplo separando por destilación el disolvente bajo una presión reducida y recristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente apropiado o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como, por ejemplo, una cromatografía en columna sobre un material de soporte apropiado.

30 Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente apropiado (p.ej. una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter, tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base que se desea, o al que se le añade luego el ácido o la base que se desea. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un compuesto no disolvente para la sal por adición o mediante evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que a su vez pueden ser convertidos en sales, por alcalinización o por acidificación. De esta manera, unas sales farmacológicamente inaceptables pueden ser convertidas en unas sales farmacológicamente aceptables.

35 De manera apropiada, las conversiones mencionadas en este invento se pueden llevar a cabo de una manera análoga o similar a la de métodos que son familiares de por sí para una persona experta en la especialidad.

40 Una persona experta en la especialidad conoce, sobre la base de sus conocimientos y sobre la base de aquellas rutas de síntesis, que se muestran y describen dentro de la descripción de este invento, cómo encontrar otras posibles rutas de síntesis para compuestos de fórmula I. Todas estas posibles rutas de síntesis son también una parte de este invento.

45 Habiendo descrito el invento con detalle, el alcance del presente invento no está limitado solamente a las características o formas de realización que se han descrito. Tal como resultará evidente a personas expertas en la especialidad, unas modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologizaciones y adaptaciones al invento descrito se pueden hacer sobre la base de unos conocimientos conocidos en la especialidad, y/o particularmente, sobre la base de la divulgación (p.ej. la divulgación explícita, implícita o inherente) del presente invento sin apartarse del espíritu ni del alcance de este invento tal como se define por el alcance de las reivindicaciones anejas.

50 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar el invento adicionalmente, sin restringirlo. Similarmente, otros compuestos de fórmula I, cuya preparación no se describe explícitamente, se pueden preparar de una manera análoga o similar o de una manera familiar de por sí para una persona experta en la especialidad usando técnicas de procedimientos habituales.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el presente invento, que se mencionan en los siguientes ejemplos como compuestos finales, así como sus sales, son un objeto preferido del presente invento.

En los ejemplos, MS representa espectro de masas, calc. representa calculado, enc. representa encontrado, y otras abreviaturas tienen sus significados habituales de por sí para una persona experta.

### Ejemplos

#### Compuestos finales:

5 Partiendo de la N-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina (compuesto A1) y el apropiado cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo conocido en la especialidad, se pueden obtener los siguientes compuestos 1 hasta 8 de una manera análoga a como se describe para el compuesto 13.

**1. {4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido tiofeno-2-sulfónico**

P.f. 351-353°C

10 MS: calc. C<sub>26</sub> H<sub>20</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S<sub>2</sub> (528,62) encontrado [M+1] 528,7

**2. {4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico**

P.f. 346-348°C

MS: calc. C<sub>26</sub> H<sub>22</sub> N<sub>8</sub> O<sub>3</sub> S (526,58) encontrado [M+1] 526,9

15 **3. N-{4-(3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino)-fenil}-metanosulfonamida**

P.f. 318-320°C

MS: calc. C<sub>23</sub> H<sub>20</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (460,52) encontrado [M+1] 460,7

**4. N-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-1-fenil-metanosulfonamida**

P.f. 304-306°C

20 MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (536,62) encontrado [M+1] 536,7

**5. 3-Metoxi-N-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida**

P.f. 290°C

MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub> S (552,62) encontrado [M+1] 552,9

**6. {4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido morfolina-4-sulfónico**

25 P.f. 266-270°C

MS: calc. C<sub>26</sub> H<sub>25</sub> N<sub>7</sub> O<sub>4</sub> S (531,60) encontrado [M+1] 532,1

**7. [4-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

P.f. 276-278°C

MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>23</sub> N<sub>7</sub> O<sub>3</sub> S (489,56) encontrado [M+1] 490,1

30 **8. N-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida**

MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (536,62) encontrado: [M+1] 537,3

Partiendo de la N-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina (compuesto A2) y del apropiado cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo conocido en la especialidad, se pueden obtener los siguientes compuestos 9 hasta 19 de una manera análoga a como se describirá para el compuesto 13.

35 **9. N-(3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida**

P.f. 336-346°C (con descomposición)

MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (536,62) encontrado [M+1] 536,7

**10. 4-Metoxi-N-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida**

P.f. 328-331 °C (con descomposición)  
MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub> S (552,62) encontrado [M+1] 552,8

**11. {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico**

P.f. 184-187°C  
MS: calc. C<sub>26</sub> H<sub>22</sub> N<sub>8</sub> O<sub>3</sub> S (526,58) encontrado [M+1] 526,8

**12. 4-Acetil-N-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida**

P.f. 352-354°C  
MS: calc. C<sub>30</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub> S (564,63) encontrado [M+1] 564,9

**13. [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

A una suspensión de N-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina (compuesto A2) (1,90 g) y de DMAP (304 mg) en una mezcla 3:1:1 de piridina anhidra, acetonitrilo anhidro y diclorometano anhidro (100 ml) se le añade cloruro de dimetilsulfamoilo (2,67 ml). La mezcla se agita a una TA (temperatura ambiente) durante 3 días y se filtra. El material filtrado se concentra en vacío y se le añade al residuo una solución no saturada NaHCO<sub>3</sub> (250 ml). La suspensión se filtra y el material sólido se lava con una cantidad mínima de MeOH y AcOEt. Una purificación del residuo mediante cromatografía en columna (con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, 98:2) proporciona 1,43 g del compuesto del título como un polvo de color blanco.

MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>23</sub> N<sub>7</sub> O<sub>3</sub> S (489,56) encontrado [M+1] 489,7  
P.f.: 254-257°C

**14. 3-Metoxi-N-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida**

P.f. 328-332°C  
MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>4</sub> S (552,62) encontrado [M+1] 552,8

**15. N-{3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-1-fenil-metanosulfonamida**

P.f. 289-292°C  
MS: calc. C<sub>29</sub> H<sub>24</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (536,62) encontrado [M+1] 536,8

**16. {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfónico**

P.f. 323-329°C  
MS: calc. C<sub>31</sub> H<sub>28</sub> N<sub>8</sub> O<sub>4</sub> S (608,68) encontrado [M+1] 608,7

**17. {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido tiofeno-2-sulfónico**

P.f. 327-331°C  
MS: calc. C<sub>26</sub> H<sub>20</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S<sub>2</sub> (528,62) encontrado [M+1] 528,7

**18. N-(4-{3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-sulfamoil)-fenil)-acetamida**

P.f. 328-331 °C  
MS: calc. C<sub>30</sub> H<sub>25</sub> N<sub>7</sub> O<sub>4</sub> S (579,64) encontrado [M+1] 579,7

**19. N-{3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida**

P.f. 304,9°C  
MS: calc. C<sub>23</sub> H<sub>20</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (460,52) P.f.: 305 °C

Partiendo de la 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1) y de los apropiados derivados de anilina conocidos en la especialidad, se pueden obtener los siguientes compuestos 20 hasta 25 de una manera análoga a uno de los procedimientos que se describen para el compuesto A1.

**20. 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-bencenosulfonamida**

MS: calc. C22 H18 N6 O3 S (446,49) encontrado [M+1] 447,3

**21. 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida**

P.f. &gt; 350°C

5 MS: calc. C26 H20 N8 O3 S (524,57) P.f.: &gt; 350 °C

**22. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-amina**

P.f. 330 °C

MS: calc. C26 H24 N6 O4 S (516,58) P.f.: 330 °C

**23. 3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-bencenosulfonamida**

10 P.f. 342-349°C

MS: calc. C22 H18 N6 O3 S (446,49) encontrado [M+1] 446,8

**24. 3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida**

P.f. 220-227°C

MS: calc. C24 H22 N6 O3 S (474,55) encontrado [M+1] 475,0

15 **25. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-amina**

P.f. 265,4°C

MS: calc. C26 H24 N6 O4 S (516,58) P.f.: 265 °C

Partiendo de la apropiada diamina seleccionada entre los compuestos A9, A14 y A15 y del cloruro de sulfamoilo conocido en la especialidad se pueden obtener los siguientes compuestos 26 hasta 28 de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto 13.

20

**26. [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-N,N-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

P.f. 235-239°C

MS: calc. C25 H26 N8 O2 S (502,60) encontrado [M+1] 503,6

**27. [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

25 P.f. 236-238°C

MS: calc. C23 H20 Br N7 O2 S (538,43) encontrado [M+1] 538,0

**28. [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

P.f. 290-293°C

MS: calc. C23 H20 Br N7 O2 S (538,43) encontrado [M+1] 540,0

30 De una manera análoga a la de los compuestos 20-25, partiendo de la 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1) y de los apropiados derivados de anilina conocidos en la especialidad, se pueden obtener los siguientes compuestos 29 y 30 de una manera análoga a uno de los procedimientos que se describen para el compuesto A1.

**29. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina**

35 P.f. 292-295°C

MS: calc. C26 H24 N6 O3 S (500,58) encontrado [M+H] 501,2

**30. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-amina**

P.f. 275-280°C

MS: calc. C27 H26 N6 O3 S (514,61) encontrado [M+H] 515,3

Partiendo de la apropiada diamina seleccionada entre los compuestos A8, A7, A10 y A2 y del cloruro de sulfamoilo conocido en la especialidad, se pueden obtener los siguientes compuestos 31 hasta 34 de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto 13.

**31. 3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

5 P.f. 252-256°C  
MS: calc. C<sub>23</sub> H<sub>20</sub> F N<sub>7</sub> O<sub>2</sub> S (477,52) encontrado [M+H] 478,0

**32. 3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

P.f. 229-233°C  
MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>23</sub> N<sub>7</sub> O<sub>3</sub> S (489,56) encontrado [M+H] 490,1

10 **33. [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

P.f. 251-254°C  
MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>20</sub> F<sub>3</sub> N<sub>7</sub> O<sub>2</sub> S (527,53) encontrado (M+1) 528,1

**34. {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido morfolina-4-sulfónico**

P.f. 264°C (con descomposición)

15 MS: calc. C<sub>26</sub> H<sub>25</sub> N<sub>7</sub> O<sub>4</sub> S (531,6) encontrado (M+1) 532,2

Partiendo del compuesto 6-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto C10) y del apropiado derivado de anilina conocido en la especialidad, se puede obtener el siguiente compuesto de sulfonamida 35 de una manera análoga a la de los compuestos 20-25 por uno de los procedimientos que se describirán para el compuesto A1.

20 **35. [3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-amina**

MS: calc. C<sub>28</sub> H<sub>28</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (528,54) encontrado (M+1) 529,13; P.f. 283-285°C

Partiendo de la 6-cloro-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto C10) y de la m-fenilen-diamina, se puede obtener el compuesto 36 de una manera análoga a uno de los procedimientos que se describirán para el compuesto A1.

25 **36. N-[3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**

Partiendo de la N-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina (compuesto 36) y del apropiado cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo conocido en la especialidad, se pueden obtener los siguientes compuestos 37 y 38 de una manera análoga a la que se ha descrito para el compuesto 13.

**37. [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

30 MS: C<sub>25</sub> H<sub>25</sub> N<sub>7</sub> O<sub>3</sub> S (503,59) encontrado (M+1) 504,11; P.f. 267-269°C

**38. N-{3-[3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida**

MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>22</sub> N<sub>6</sub> O<sub>3</sub> S (474,55) encontrado (M+1) 475,13; P.f. 289-281 °C

Además, los compuestos finales T1 hasta T9 se sintetizan de la siguiente manera:

**T1. 3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo**

35 El compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a como se describirá en el Ejemplo T2.  
MS: calc. C<sub>23</sub> H<sub>16</sub> N<sub>6</sub> O (392,42) encontrado [M+1] 393,3

**T2. 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo**

295 mg del 4-amino-benzonitrilo y 6 mg del hidruro de sodio (al 60 %) en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida se tratan con 100 mg de la 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1) a una temperatura ambiente. Después de 10 min., la mezcla de reacción se añade a agua, el material precipitado se filtra con succión y el material sólido se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida para proporcionar 107 mg del compuesto del título.

P.f.: 314 °C

EF: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O (392,42) encontrado: [M+1] 393,3

**T3. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina**

A una suspensión del 3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo (compuesto T1) (5,0 g, 12,7 mmol) en N-metilpirrolidinona (80 ml) se le añaden aziduro de sodio (2,90 g, 44,6 mmol) e hidrocloreto de trietil amina (6,14 g, 44,6 mmol). La mezcla se agita a 100 °C durante 2 días. Después de haber enfriado se añade agua (400 ml) a la mezcla de reacción y el material precipitado resultante se filtra. El material sólido se lava sucesivamente con MeOH, con AcOEt, con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y con agua. El residuo se seca azeotrópicamente con tolueno para proporcionar 2,97 g (54 %) del compuesto del título como un material sólido de color pardo claro.

P.f.: 305°C – 308°C

MS: calc. C<sub>23</sub> H<sub>17</sub> N<sub>9</sub> O (435,45) encontrado [M+1] 435,8

**T4. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina**

Partiendo del compuesto T2, el compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a como se describe en el Ejemplo 3.

P.f. 281-284°C

**T5. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina**

A una suspensión de [3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina (compuesto T3) (111 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de DMF y acetona 1:1 (8 ml) se le añaden yoduro de metilo (79 µg, 1,25 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agita a una temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra y se añade agua. El material precipitado resultante se filtra y se lava con metanol para proporcionar 23 mg del compuesto del título como un polvo de color blanco.

P.f.: 256°C – 259°C

MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>19</sub> N<sub>9</sub> O (449,48) encontrado [M+1] 449,7

**T6. [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina**

Partiendo del compuesto T4, el compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a como se ha descrito en el Ejemplo T5. Una purificación se puede obtener por cromatografía de evaporación súbita con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y metanol como eluyente.

P.f.: 289°C – 293°C

MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>19</sub> N<sub>9</sub> O (449,48) encontrado [M+1] 450,1

**T7. 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo**

Partiendo del compuesto C10 y del 3-amino-benzonitrilo, el compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a como se ha descrito en el ejemplo T2, como un sólido de color tostado.

**T8. [3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina**

Partiendo del compuesto T7, el compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a como se ha descrito en el ejemplo T3.

P.f.: 292°C – 293°C

MS: calc. C<sub>24</sub> H<sub>19</sub> N<sub>9</sub> O (449,48) encontrado [M+1] 450,17

**T9. [3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina**

Partiendo del compuesto T8, el compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a como se ha descrito en el ejemplo T5.

P.f.: 262°C – 264°C

MS: calc. C<sub>25</sub> H<sub>21</sub> N<sub>9</sub> O (463,51) encontrado [M+1] 464,0

**Compuestos de partida****A1. N-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina**

- 5 1,0 g de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1) y 2,7 g de p-fenilendiamina se agitan a 170 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluye con 6 ml de etanol y el material precipitado se filtra con succión. El material sólido se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida para proporcionar 1,04 g del compuesto del título (P.f.: 295 °C).  
EF: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O (382,43) encontrado: [M+1] 383,3

Procedimiento de reacción I alternativo:

- 10 100 mg de la 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1), 1,3 mmol del apropiado derivado de anilina y 30 mg de carbonato de potasio se agitan en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida a 140 °C durante 4 h o a 200 °C durante 10 min mediando irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluye con una mezcla de diclorometano y agua o con una solución de hidróxido de sodio, el material precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida.

Procedimiento de reacción II alternativo:

- 15 2,5 mmol del apropiado derivado de anilina y 2,5 mmol del hidruro de sodio (60 %) en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida se tratan con 100 mg de la 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1) a una temperatura ambiente. Después de 10 min., la mezcla de reacción se añade a agua, el material precipitado se filtra con succión y el material sólido se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida.

Procedimiento de tratamiento alternativo:

- 20 El producto se purifica por cromatografía en columna a través de gel de sílice.

**A2. N-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**

- 25 Partiendo de la 6-cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina (compuesto B1) y de la m-fenilen-diamina, el compuesto del título se puede obtener de una manera análoga a uno de los procedimientos que se han descrito para el compuesto A1.  
P.f.: 295 °C  
EF: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O (382,43) encontrado: [M+1] 383,3

- 30 Partiendo del apropiado compuesto de partida seleccionado de B2 hasta B9, se pueden obtener los siguientes compuestos A3 hasta A10 por una reacción de reducción de una manera análoga a como se describirá para el compuesto A11; o, alternativamente, partiendo del apropiado compuesto de partida C7 o C8 y de la apropiada fenilen-diamina se pueden obtener los siguientes compuestos A3 hasta A11 de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto A1.

**A3. N-[3-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina**

P.f. 150-154 °C  
MS: calc. C<sub>22</sub> H<sub>18</sub> N<sub>6</sub> O (382,43) encontrado [M+1] 383,1

- 35 **A4. N-[3-(2-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina**

**A5. N-[3-(2-Bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina**

P.f.. 200-210 °C  
MS: calc. C<sub>21</sub> H<sub>15</sub> Br N<sub>6</sub> (431,30) encontrado [M+1] 431,0

**A6. N-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina**

- 40 P.f. 160-170 °C  
MS: calc. C<sub>22</sub> H<sub>15</sub> F<sub>3</sub> N<sub>6</sub> (420,40) encontrado [M+1] 421,0

**A7. N-[3-(2-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**

P.f. 130-135 °C

MS: calc. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O (382,43) encontrado [M+1] 383,1**A8. N-[3-(2-Fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**5 **A9. N-[3-(2-Bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**

P.f. 137-142 °C

MS: calc. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>6</sub> (431,30) encontrado [M+1] 433,1**A10. N-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina****A11. N-[3-(2-Metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**

- 10 A una suspensión de (3-nitro-fenil)-(3-o-tolil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il)-amina (compuesto B10) (263 mg, 0,66 mmol) en una mezcla 2:1 de ácido acético glacial y ácido clorhídrico al 37 % (18 ml) se le añade cloruro de estaño dihidrato (450 mg, 1,99 mmol). La mezcla se agita a 90 °C durante 2 días. Después de haber enfriado, el material precipitado se filtra y el material filtrado se concentra. La purificación del residuo por cromatografía en columna (con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH, 95:5) proporciona 205 mg de un sólido de color blancuzco que se tritura con una
- 15 mezcla 1:1 de isopropanol y éter de petróleo para proporcionar 77 mg del compuesto del título en forma de agujas de color blancuzco.

- Partiendo del apropiado compuesto de partida seleccionado de B11 hasta B14 se pueden obtener los siguientes compuestos A12 hasta A15 por una reacción de reducción de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto A11; o, alternativamente, partiendo del apropiado compuesto de partida C2 hasta C6 y de la apropiada
- 20 fenilen-diamina se pueden obtener los siguientes compuestos A12 hasta A15 de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto A1.

**A12. N-[3-(4-Bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina****A13. N-[3-(2-N,N-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,4-diamina****A14. N-[3-(4-Bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina**25 **P.f. 327-332 °C****A15. N-[3-(2-N,N-Dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-benceno-1,3-diamina****B1. 6-Cloro-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

- 30 6,0 g de (4-cloro-ftalazin-1-il)-hidrazina (compuesto C1) se suspenden en una mezcla de 160 ml de tolueno y 18 ml trietilamina a 60 °C y se tratan con una solución de 6,0 g de cloruro de 4-metoxi-benzoilo en 48 ml de tolueno. La mezcla se agita a 110 °C durante 6 h, se enfría a una temperatura ambiente, se filtra con succión y se enjuaga con tolueno. El material sólido se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida, el material precipitado se lava con agua y se seca para proporcionar 5,2 g del compuesto del título (P.f.: 192-193 °C).  
EF: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O (310,75) encontrado: [M+1] 311,2

Procedimiento de tratamiento alternativo:

- 35 Los productos se pueden purificar por cromatografía en columna a través de gel de sílice.

Partiendo del apropiado compuesto de partida C2 hasta C8 y del apropiado derivado de anilina, los siguientes compuestos B2 hasta B14 se pueden obtener de una manera análoga a uno de los procedimientos que se han descrito para el compuesto A1.

- 40 **B2. (4-Nitro-fenil)-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**  
**B3. (4-Nitro-fenil)-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**  
**B4. (4-Nitro-fenil)-[3-(2-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**  
**B5. (4-Nitro-fenil)-[3-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**  
**B6. (3-Nitro-fenil)-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**  
**B7. (3-Nitro-fenil)-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina**

- B8. (3-Nitro-fenil)-{3-(2-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il}-amina**  
**B9. (3-Nitro-fenil)-{3-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il}-amina**  
**B10. (3-Nitro-fenil)-(3-o-tolil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il)-amina**  
**B11. (4-Nitro-fenil)-{3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il}-amina**  
**B12. (4-Nitro-fenil)-{3-(2-N,N-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il}-amina**  
**B13. (3-Nitro-fenil)-{3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il}-amina**  
**B14. (3-Nitro-fenil)-{3-(2-N,N-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]-ftalazin-6-il}-amina**

**C1. (4-Cloro-ftalazin-1-il)-hidrazina**

10 g de una dicloroftalazina comercialmente disponible se añaden en porciones a 90 °C a una solución de 50 ml de etanol y de 20 ml de hidrato de hidrazina. Después de 10 min., la mezcla de reacción se enfría a una temperatura ambiente, el material precipitado se filtra con succión y se enjuaga con etanol para proporcionar 8,4 g del compuesto del título.

EF: C<sub>8</sub> H<sub>7</sub> Cl N<sub>4</sub> (194,62) encontrado: [M+1] 195,0

15 Partiendo de la (4-cloro-ftalazin-1-il)-hidrazina (compuesto C1) y de los apropiados derivados de ácido benzoico, los siguientes compuestos C2 hasta C8 se pueden obtener de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto B1 o se describirá para el compuesto C9.

Los compuestos C2 hasta C8 se pueden usar como compuestos de partida para la preparación de otros compuestos de acuerdo con este invento.

**C2. 6-Cloro-3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

20 P.f. 136-140 °C

EF: C<sub>16</sub> H<sub>11</sub> Cl N<sub>4</sub> O (310,75) encontrado: [M+1] 311,3

**C3. 6-Cloro-3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

P.f. 185-188 °C

EF: C<sub>15</sub> H<sub>8</sub> Cl F N<sub>4</sub> (298,71) encontrado: [M+1] 299,0

25 **C4. 6-Cloro-3-(2-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

P.f. 197-200 °C

EF: C<sub>15</sub> H<sub>8</sub> Br Cl N<sub>4</sub> (359,61) encontrado: [M+1] 358,8

**C5. 6-Cloro-3-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

30 P.f. 225-228 °C

EF: C<sub>16</sub> H<sub>8</sub> Cl F<sub>3</sub> N<sub>4</sub> (348,72) encontrado: [M+1] 348,9

**C6. 6-Cloro-3-(2-metil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

P.f. 189-191 °C

**C7. 6-Cloro-3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

35 P.f. 191-195 °C

EF: C<sub>15</sub> H<sub>8</sub> Br Cl N<sub>4</sub> (359,61) encontrado: [M+1] 358,8

**C8. 6-Cloro-3-(2-N,N-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

P.f. 180-185 °C

EF: C<sub>17</sub> H<sub>14</sub> Cl N<sub>5</sub> (323,79) encontrado: [M+1] 324,0

**C9. 6-Cloro-3-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

40 Etapa 1:

2,5 g de (4-cloro-ftalazin-1-il)-hidrazina (compuesto C1) se suspenden en 250 ml de tolueno y se tratan con una solución de 1,7 ml del cloruro de ácido benzoico en 50 ml de tolueno a la temperatura de reflujo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura ambiente y se filtra con succión. El material filtrado se concentra

bajo presión reducida y el residuo se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida para proporcionar 1,2 g de (4-cloro-2H-ftalazin-1-iliden)-hidrazida de ácido benzoico

P.f. 162 °C

EF: C<sub>15</sub> H<sub>11</sub> Cl N<sub>4</sub> O (298,73) encontrado: [M+1] 299,1

## 5 Etapa 2:

2,5 g de la (4-cloro-2H-ftalazin-1-iliden)-hidrazida de ácido benzoico y 1 g del hidrocloreto de trietilamina se suspenden en 60 ml de etilen glicol y se agitan a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura ambiente y se añade a 600 ml de agua. El producto se extrae con diclorometano, la capa orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de N,N-dimetilformamida para dar el compuesto del título.

10

EF: C<sub>15</sub> H<sub>9</sub> Cl N<sub>4</sub> (280,72) encontrado: [M+1] 281,2

Procedimiento de tratamiento alternativo: Los productos se pueden purificar por cromatografía en columna a través de gel de sílice.

15

Análogamente, partiendo de la (4-cloro-ftalazin-1-il)-hidrazina (compuesto C1) y del cloruro de 4-metoxi-fenilacetilo, el siguiente compuesto C10 se puede obtener de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto B1 o C9.

### **C10. 6-Cloro-3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazina**

EF: C<sub>17</sub> H<sub>13</sub> Cl N<sub>4</sub> O (324,77) P.f.: 219,5 °C

#### **Aplicabilidad comercial**

20

Los compuestos de acuerdo con el invento tienen útiles propiedades farmacológicas, que los hacen utilizables industrialmente. Como agentes inhibidores selectivos de fosfodiesterasas que hidrolizan al GMP cíclico (agentes inhibidores de la cGMP-PDE) – preferentemente del tipo 2 -, ellos son apropiados, por un lado, como agentes terapéuticos para unas condiciones de actividad endotelial intensificada patológicamente y una función perjudicada de la barrera endotelial, tales como un choque séptico, un edema vascular, o unas enfermedades asociadas con una neoangiogénesis indeseada. Por otro lado, estando dada la expresión de la PDE2 en un tejido neuronal, los compuestos pueden ser útiles también en condiciones neurodegenerativas. Además, la PDE2 es expresada en plaquetas humanas y se mostró que los agentes inhibidores de la PDE2 suprimen las funciones de las plaquetas. En consecuencia, los compuestos se pueden usar como agentes antitrombóticos o inhibidores de la agregación de plaquetas. Además, puesto que la PDE2 fue mostrada en el miocardio, los compuestos pueden proporcionar un potencial para protegerlos contra arritmias.

25

30

35

40

45

50

Teniendo en cuenta sus propiedades inhibitoras de la cGMP-PDE (preferentemente de la PDE2), los compuestos de acuerdo con el invento se pueden emplear en la medicina humana y veterinaria como agentes terapéuticos, en donde ellos se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento y la profilaxia de las siguientes enfermedades: (1) todas las condiciones de actividad endotelial intensificada patológicamente y de función perjudicada de la barrera endotelial, tal como insuficiencia de órganos múltiples, en particular el síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS) en un choque séptico, una neumonía, trastornos agudos y crónicos de las vías respiratorias de diversos orígenes (rinitis, bronquitis, asma bronquial, enfisema, COPD), un angioedema, un edema periférico, un edema cerebral. por ejemplo traumático, o a continuación de un ictus; (2) todas las condiciones asociadas con una neoangiogénesis intensificada patológicamente, tales como todas las clases de tumores (benignos o malignos) que están asociados con una neoangiogénesis y todas las clases de enfermedades inflamatorias asociadas con una neoangiogénesis, por ejemplo trastornos del tipo de una artritis (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras condiciones artríticas), todas las formas de psoriasis, ceguera retinal, asma bronquial, enfermedad de intestino inflamatorio, rechazo de trasplantes, rechazos de aloinjertos, aterosclerosis; (3) todas las condiciones para las que es deseable una inhibición de la agregación de plaquetas en conjunción con una reducción de una activación endotelial intensificada, tales como trastornos tromboembólicos e isquemias que cubren un infarto de miocardio, un infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios, una angina de pecho, trastornos circulatorios periféricos, la prevención de una reestenosis después de una terapia por trombolisis, una angioplastia transluminal percutánea (PTA), una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) y una derivación (bypass); (4) todos los tipos de cognición perjudicada, en particular trastornos cognitivos, tales como un trastorno cognitivo suave (MCI), la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Lewi-Bodi, la enfermedad de Parkinson y la demencia cerebrovascular; (5) en arritmias cardíacas, y (6) osteoporosis, fractura y/o defecto de huesos, y crecimiento óseo intersticial.

El invento se puede aplicar además en un método para el tratamiento de mamíferos, incluyendo a seres humanos, que están padeciendo de una de las enfermedades más arriba mencionadas. El método está caracterizado porque

se administran al mamífero enfermo una cantidad terapéuticamente activa y efectiva farmacológicamente y una cantidad tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con el invento al invento.

El invento se puede aplicar además en un método para inhibir a una PDE, particularmente a la PDE2, que comprende poner en contacto a dicha PDE con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con el invento.

- 5 El invento se puede aplicar además en un método para inhibir a una PDE, particularmente una PDE2, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente efectiva y tolerable de por lo menos un compuesto de acuerdo con el invento, a un mamífero que tiene necesidad de dicha inhibición.

El invento se refiere además a los compuestos de acuerdo con el invento para su uso en el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades, especialmente de las enfermedades que se han mencionado.

- 10 El invento se refiere además a los compuestos de acuerdo con el invento que tienen una actividad inhibitoria de una PDE, particularmente de la PDE2.

El invento se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con el invento para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxia de las enfermedades mencionadas.

- 15 El invento se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con el invento para la producción de unas composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades asociadas con una PDE, particularmente con la PDE2.

El invento se refiere además a unas composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento y/o a la profilaxia de las enfermedades mencionadas, que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con el invento.

- 20 El invento se refiere además a unas composiciones farmacéuticas que tienen una actividad inhibitoria de una PDE, particularmente de la PDE2.

Adicionalmente,, el invento se refiere a un artículo de manufactura, que comprende un material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en donde el agente farmacéutico es efectivo terapéuticamente para antagonizar los efectos de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos del tipo 2 (PDE2), mejorar los síntomas de un trastorno mediado por la PDE2, y en donde el material de envasado comprende una etiqueta o inserto en el envase, que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir o tratar trastornos mediados por la PDE2, y en donde dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con el invento. El material de envasado, la etiqueta y el inserto en el envase por lo demás se paralelizan o se asemejan a lo que generalmente se considera como un material de envasado, etiquetas e insertos en envases, clásico(s), para productos farmacéuticos que tienen utilidades relacionadas.

- 25  
30

La administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento se puede realizar por cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la especialidad. Ejemplos ilustrativos de modos apropiados de administración incluyen el suministro por las vías intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefiere el suministro por las vías intravenosa y oral.

- 35 Las composiciones farmacéuticas se preparan por unos procedimientos que son de por sí conocidos y familiares para una persona experta en la especialidad. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con el invento (= compuestos activos) son o bien empleados tal como están, o preferiblemente en combinación con apropiados agentes auxiliares farmacéuticos y/o excipientes, p.ej. en la forma de tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, capletas, supositorios, parches (p.ej. como los TTS (sistemas terapéuticos transdérmicos), emulsiones, suspensiones, geles o soluciones, estando situado el contenido de compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 40 95 % y en donde, mediante la elección apropiada de los agentes auxiliares y/o excipientes, se puede conseguir una forma de administración farmacéutica (p.ej. una forma de liberación retardada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o la deseada iniciación de la acción.

- 45 La persona experta en la especialidad está familiarizada con los agentes auxiliares o excipientes que son apropiados para las deseadas formulaciones farmacéuticas teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de disolventes, agentes formadores de geles, bases para ungüentos y otros excipientes de compuestos activos, se pueden usar por ejemplo agentes antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes formadores de complejos o promotores de la permeación.

- 50 Para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con el invento son preferiblemente administrados también por inhalación en la forma de un aerosol; teniendo las partículas de aerosol

de una composición sólida, líquida o mixta, preferiblemente, un diámetro de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , ventajosamente de 2 a 6  $\mu\text{m}$ .

5 La generación de un aerosol se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante atomizadores de chorros propulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente mediante aerosoles medidos propulsados por un agente propulsor o una administración sin agentes propulsores de compuestos activos reducidos a un tamaño de micrómetros (micronizados) a partir de cápsulas de inhalación.

10 Dependiendo del sistema inhalador usado, además de los compuestos activos, las formas de administración contienen adicionalmente los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo, agentes propulsores (p.ej. Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias activas superficialmente (tensoactivas), agentes emulsionantes, estabilizadores, conservantes, saboreantes, materiales de carga y relleno (p.ej. lactosa en el caso de inhaladores de polvos) o, si fuese apropiado, otros compuestos activos.

15 Para las finalidades de una inhalación están disponibles un gran número de aparatos con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles con un tamaño óptimo de las partículas, usando una técnica de inhalación que es lo más directa que sea posible para el paciente. Además del uso de unos elementos adaptadores (espaciadores, expansores) y de unos recipientes en forma de pera (p.ej. Nebulator®, Volumatic®), y de dispositivos automáticos que emiten una atomización amortiguada (Autohaler®), para aerosoles medidos, en particular en el caso de los inhaladores de polvos, están disponibles un cierto número de soluciones técnicas (p.ej. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o el inhalador descrito en la solicitud de patente Europea EP 0 505 321), usando los cuales se puede conseguir una administración óptima de un compuesto activo.

20 Para el tratamiento de enfermedades cutáneas, los compuestos de acuerdo con el invento son administrados en particular en la forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son apropiadas para una aplicación por vía tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con el invento (= compuestos activos) se mezclan preferiblemente con agentes auxiliares farmacéuticos apropiados y se elaboran ulteriormente para dar unas apropiadas formulaciones farmacéuticas. Unas apropiadas formulaciones farmacéuticas, son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, formulaciones de atomización (espráis), aceites, ungüentos, unguentos grasos, cremas, pastas, geles o soluciones.

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento se preparan por procedimientos conocidos de por sí. La dosificación de los compuestos activos se lleva a cabo en el orden de magnitud habitual para los agentes inhibidores de las PDE. Unas formas de aplicación por vía tópica (tales como ungüentos para el tratamiento de las dermatosis), contienen por lo tanto los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0,1-99 %. La dosis para la administración por inhalación está acostumbradamente entre 0,1 y 3 mg por día. La dosis acostumbrada en el caso de una terapia sistémica (p.o. (peroral) o i.v. (intravenosa)) está situada entre 0,03 y 3 mg/kg por día.

### **Investigaciones biológicas**

#### **Método para medir la inhibición de las actividades de las PDE's**

35 Abreviaturas:

40 PDE: fosfodiesterasa, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, dNTP's: desoxinucleósido trifosfatos, ARN: ácido ribonucleico, ADNc: ácido desoxirribonucleico complementario, pb: pares de bases, (dT)<sub>15</sub>: ácido pentadecatimidílico, ORF: cuadro de lectura abierto, GB n°.: número de acceso a la base de datos del GenBank, rBV: baculovirus recombinante, wt: tipo salvaje, aa : aminoácido, UCR : región conservada corriente arriba, PAA : poli(acrilamida).

Los aminoácidos son designados abreviadamente con el símbolo de 1 carácter: A para alanina, C para cisteína, D para ácido aspártico, E para ácido glutámico, F para fenilalanina, G para glicina, H para histidina, I para isoleucina, K para lisina, L para leucina, M para metionina, N para asparagina, P para prolina, Q para glutamina, R para arginina, S para serina, T para treonina, V para valina , W para triptófano, Y para tirosina.

#### **Métodos generales para clonar PDE's recombinantes**

50 Un ARN se purificó a partir de linajes celulares usando el estuche RNeasy Mini Kit procedente de Qiagen. 1  $\mu\text{g}$  de un ARN fue transcrito inversamente para dar un ADNc de una única hebra en una tanda de reacción de 20  $\mu\text{l}$  usando la transcriptasa inversa Expand Reverse Transcriptase (de Roche) con 50 pM de un cebador (dT)<sub>15</sub> y 1 mM de dNTP's (ambos procedentes de Roche). Se usaron 5  $\mu\text{l}$  del ADNc como molde para la subsiguiente reacción de PCR. Los ADNc's humanos procedentes de tejidos fueron adquiridos de Clontech o Invitrogen. Se usó 1  $\mu\text{l}$  para una reacción de PCR.

La PCR se llevó a cabo en un aparato *Stratagene Robocycler 40* o en un termociclador *MWG Primus 96 plus thermocycler*. Típicamente, la PCR se llevó a cabo con el sistema Expand Long Template PCR procedente de Roche en un tampón 3 plus, 0,75 mM de  $MgCl_2$ , 0,3  $\mu M$  de cada cebador y 500  $\mu M$  de los dNTP's.

5 Los productos de la PCR fueron purificados con un estuche de purificación de productos de PCR High Pure PCRProduct Purification Kit (de Roche) o a partir de un gel de agarosa con el estuche QIAquick Gel Extraction kit procedente de Qiagen, y clonados dentro del vector pCR2.1-TOPO procedente de Invitrogen. Los ORF's fueron subclonados en unos vectores de expresión en baculovirus (plásmidos de transferencia). Los vectores pCR-Bac y pVL procedían de Invitrogen. Los vectores pBacPak (pBP8 o pBP9) procedían de Clontech. Las endonucleasas de restricción procedían de Roche y de MBI Fermentas. Las enzimas modificadoras y la ligasa de ADN de T4 procedían de New England Biolabs. El ADN fue secuenciado por la compañía GATC GmbH (Constanza, Alemania, [www.gatc.de](http://www.gatc.de)) o en ALTANA Pharma's lab usando un aparato ABI PRISM 310 y las condiciones químicas de Big dye terminator cycle sequencing v2 chemistry (de Applied Biosystem). El análisis de las secuencias fue realizado con el programa lógico Software de Hitachi DNASIS versión 2.5 o con el Vector NTI 7. Cuando era necesario, una mutagénesis *in vitro* fue realizada eventualmente con el estuche QuickChange Site-Directed Mutagenesis (mutagénesis dirigida a un sitio) procedente de Stratagene.

### Clonación de la PDE 2A3 humana

La **PDE2A3** (GB nº. U67733) fue amplificada en 2 etapas usando una PCR procedente de un ADNc de cerebro. Se aisló un fragmento terminal de N usando los cebadores CP1 PD2AS (5'-GAGGAGTGATGGGGCAGGC-3') y PR9PD2AA (5'-GCGAAGTGGGAGACAGAAAAG-3'), se aisló un fragmento terminal de C usando los cebadores PR7PD2AS (5'-GATCCTGAACATCCCTGACG-3') y CP3PD2AA (5'-GGGATCACTCAGCATCAAGGC-3'). Los productos de la PCR fueron clonados dentro del vector pCR2.1-Topo. El fragmento terminal de N fue primeramente subclonado con EcoRI dentro de pBluescript II KS (-), y posteriormente un fragmento Bst1107I/EcoRV fue intercambiado con el correspondiente fragmento de restricción procedente del clon terminal de C para obtener un ORF completo. El ORF para la PDE2A3 fue subclonado dentro de pBP8 usando XbaI y KpnI.

### Expresión de una PDE2 recombinante

El rBV se preparó por medio de una recombinación homóloga en células de insectos Sf9. Los plásmidos de expresión fueron concomitantemente transfectados con Bac-N-Blue (Invitrogen) o Baculo-Gold ADN (Pharmingen) usando un protocolo clásico (de Pharmingen). Los materiales sobrenadantes de virus recombinantes libres de virus Wt fueron seleccionados usando métodos de ensayo de calvas. Después de esto, se prepararon unos materiales sobrenadantes de virus de alto título por amplificación en 3 veces. La PDE2 fue expresada en células Sf21 por infección de  $2 \times 10^8$  células/ml con una MOI (acrónimo de multiplicity of infection = multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en un medio SF900 exento de suero (de Life Technologies). Las células fueron cultivadas a 28 °C, típicamente durante 48 horas, después de lo cual fueron sedimentadas durante 5-10 min. a 1.000 g y 4 °C. En unos matraces centrífugos las células fueron cultivadas con una velocidad de rotación de 75 rpm (revoluciones por minuto). Las células de insectos Sf21 fueron resuspendidas, en una concentración de aproximadamente  $10^7$  células/ml, en un tampón de homogeneización enfriado con hielo (a 4 °C) (20 mM de Tris, de pH 8,2, que contiene las siguientes adiciones: 140 mM de NaCl, 3,8 mM de KCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de  $MgCl_2$ , 1 mM de  $\beta$ -mercaptoetanol, 2 mM de benzamidina, 0,4 mM de Pefablock, 10  $\mu M$  de leupeptina, 10  $\mu M$  de pepstatina A, 5  $\mu M$  de un agente inhibidor de tripsina) y fueron rotas por tratamiento con ultrasonidos. Luego el material homogeneizado se centrifugó durante 10 min a 1.000xg y el material sobrenadante se almacenó a -80°C hasta un uso subsiguiente (véase más abajo). El contenido de proteínas fue determinado por el método de Bradford (de BioRad, Múnich) usando BSA como patrón. La integridad y el tamaño de las proteínas recombinantes se analizaron por una transferencia de borrarón Western.

### Medición de la inhibición de la PDE2A3 humana recombinante por una tecnología de SPA

Las actividades de la PDE2A3 humana recombinante fueron inhibidas mediante las muestras de ensayo en un sistema de ensayo SPA (acrónimo de scintillation proximity assay = ensayo de proximidad de escintilación) modificado, suministrado por Amersham Pharmacia Biotech (véanse las instrucciones del procedimiento "ensayo enzimático SPA de [ $^3H$ ] cAMP fosfodiesterasa, código TRKQ 7090"), llevado a cabo en unas placas de microtitulación de 96 pocillos (MTP's, acrónimo de microtitre plates). El volumen de ensayo es de 100  $\mu l$  y contiene 20 mM del tampón Tris (de pH 7,4), 0,1 mg de BSA (acrónimo de bovine serum albumin = albúmina de suero bovino)/ml, 5 mM de  $Mg^{2+}$ , 0,5  $\mu M$  de cAMP (incluyendo alrededor de 50.000 cpm de [ $^3H$ ]cAMP), 5  $\mu M$  de cGMP (para activar a la PDE2A3), 2  $\mu l$  de la respectiva dilución de sustancia en DMSO y suficiente cantidad de PDE recombinante (1.000xg del material sobrenadante, véase más arriba) para asegurar que un 15-20 % del cAMP sea convertido en las citadas condiciones experimentales. Después de una incubación previa durante 5 min a 37 °C, la reacción se pone en marcha añadiendo el substrato (cAMP) y las tandas de ensayo se incuban durante 15 min adicionales; después de esto, ellas se detienen por adición de unas perlas para SPA (50  $\mu l$ ). De acuerdo con las instrucciones del fabricante, las perlas para SPA habían sido previamente vueltas a suspender en agua y luego diluidas a 1:3 (v/v = volumen/volumen); la solución diluida contiene también 3 mM de IBMX. Después de que las perlas hubieron sido sedimentadas (> 30 min), las MTP's son analizadas en accesorios de medición comercialmente

disponibles y los correspondientes valores de  $CI_{50}$  (concentración inhibitoria del 50 %) de los compuestos para la inhibición de las actividades de PDE se determinan a partir de las curvas de concentración y efecto por medio de una regresión no lineal.

#### Método para averiguar la inhibición de la permeabilidad para macromoléculas de monocapas de HUVEC

5 El procedimiento para medir la permeabilidad en macromoléculas de monocapas de células endoteliales, siguió el método descrito por Langelier & van Hinsbergh (1988) con algunas modificaciones. Unas células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC's) fueron aisladas a partir de cordones umbilicales de acuerdo con procedimientos clásicos (Jaffe y colaboradores 1973) y cultivadas en un medio basal de células endoteliales (EBM acrónimo de endothelial cell basal medium) suplementado con FCS al 2 %, 0,5 ng/ml de VEGF, 10 ng/ml de bFGF, 5 ng/ml de EGF, 20 ng/ml de Long R3 IGF-1, 0,2 µg/ml de hidrocortisona, 1 µg/ml de ácido ascórbico, 22,5 µg/ml de heparina, 10 50 µg/ml de gentamicina y 50 ng/ml de amfotericina B (EGM2 comprado de Promocell GmbH, Heidelberg, Alemania). En la confluencia, las células fueron tripsinizadas y vueltas a sembrar en placas a razón de 73.000 células por pocillo sobre unos insertos Transwell de filtros de policarbonato de 3 µm (de Costar GmbH, Bodenheim, Alemania), previamente revestidos con 10 µg cm<sup>-2</sup> de fibronectina (de Sigma, Taufkirchen, Alemania). Las 15 HUVEC's fueron cultivadas en EGM2 (100 µl en los pocillos superiores y 600 µl en los pocillos inferiores) durante cuatro días antes de los experimentos y el medio fue cambiado cada dos días. En el día del experimento, el medio de cultivo fue reemplazado por M199 con 1 % de albúmina de suero humano. Las células endoteliales fueron incubadas previamente con unos agentes modificadores de nucleótidos cíclicos (el agente inhibidor de PDE3 selectivo motapizone, el agente inhibidor de PDE4 selectivo RP73401, los agentes generadores de cGMP ANP o 20 SNP y los agentes inhibidores de la PDE2) durante 15 min. Luego las HUVEC's fueron estimuladas con trombina (1 U ml<sup>-1</sup>) (de Sigma, Taufkirchen, Alemania) y se añadió a los pocillos superiores una peroxidasa de rábano picante (5 µg/ml) (de Sigma, Taufkirchen, Alemania) cuando la proteína marcadora de macromoléculas fue añadida a los pocillos superiores. Después de un periodo de tiempo de incubación de 1 h se retiraron los Transwells y se midió la actividad de la peroxidasa de rábano picante que había penetrado en la monocapa de células endoteliales en los 25 pocillos inferiores con el sistema de sustrato líquido de 3,3',5,5'-tetrametil-bencidina procedente de Sigma (Taufkirchen, Alemania).

#### Resultados

Unos valores inhibitorios representativos [medidos como  $-\log$  de  $CI_{50}$  (mol/l)] determinados en el ensayo antes mencionado, se presentan seguidamente en la siguiente tabla A, en la que los números de los compuestos 30 corresponden a los números de los ejemplos.

Tabla A

Inhibición de la actividad de la PDE2	
Compuesto	$-\log$ de $CI_{50}$ [mol/l]
1 hasta 22, y 25 hasta 28, 29 hasta 35, 37, 38, T1 hasta T9	Los valores inhibitorios de estos compuestos enumerados están situados en el intervalo de 6,0 a 10,0

En paralelo, los compuestos de acuerdo con el invento pueden inhibir la permeabilidad inducida por trombina de monocapas de HUVEC para la peroxidasa de rábano picante (HRP) como un marcador de macromoléculas. Por lo tanto, se sugiere que los agentes inhibidores de la PDE2 mejoran la función de una barrera endotelial, que es perjudicada en numerosas condiciones tales como el síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS, acrónimo de acute respiratory distress syndrome) o una neumonía grave. El sistema para medir estos efectos celulares de los agentes inhibidores de la PDE2 observaba las características enzimológicas de la PDE2, que exhibe un valor bastante alto de  $K_m$  para el cAMP y cuya actividad es activada por el cGMP. El aumento de la permeabilidad de HRP, inducido por trombina, fue suprimido completamente por una inhibición completa de la PDE3 (con 10 µM de Motapizone) y PDE4 (1 µM de RP73401). Sin embargo, en la presencia adicional de ANP (100 nM) o SNP (1 mM) para aumentar la inhibición del cGMP por las PDE3 y 4, se invirtió parcialmente la inhibición de la permeabilidad. Los agentes inhibidores de la PDE2 bloquearon la permeabilidad de las HRP estimulada por trombina si estaban presentes 1 µM de RP73401, 10 µM de Motapizone, 100 nM de ANP o 1 mM de SNP, indicando que la ANP o SNP, por generación del cGMP, activa a la PDE2. La inhibición dependiente de la concentración de la permeabilidad de la HRP en diferentes concentraciones fue determinada a partir de la inhibición porcentual en la presencia y la ausencia de los agentes inhibidores de la PDE2 y en la presencia de 1 µM de RP73401, 10 µM de Motapizone y 100 nM de ANP. En la ausencia de inhibición de las PDE3 y 4, de ANP o de SNP, los agentes inhibidores de la PDE2 mostraron muy poco efecto en la hiper-permeabilidad en macromoléculas inducida por trombina.

#### 50 Inhibición de la permeabilidad de monocapas de HUVEC, inducida por SNP o ANP

Unas células HUVEC sobre filtros de policarbonato de 3 µm (Transwells) fueron incubadas previamente con 1 µM de RP73401 (para bloquear a la PDE4) y 10 µM de Motapizone (para bloquear a la PDE3), 1 mM de SNP o 100 nM de

5 ANP y con la muestra de ensayo durante 15 min y luego fueron estimuladas con 1 U/ml de trombina. El paso de la HRP dentro de los pocillos inferiores fue comprobado después de 60 min. El RP73401 y la Motapizone bloquearon completamente la hiper-permeabilidad inducida por trombina, que había sido invertida parcialmente por SNP y ANP. Los compuestos de acuerdo con el invento pueden inhibir el aumento de la permeabilidad inducida por SNP o ANP de una manera dependiente de la concentración.

Los valores inhibitorios representativos [medidos como  $-\log$  de  $CI_{50}$  (mol/l)] determinados en el ensayo antes mencionado, se deducen a partir de la siguiente tabla B, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

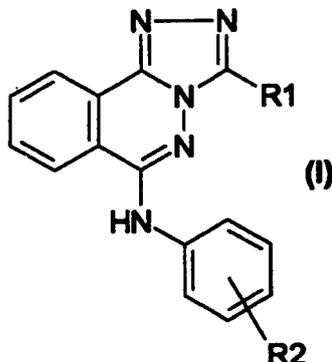
**Tabla B**

<b>Inhibición de la permeabilidad inducida por SNP o ANP</b>	
Compuesto	$-\log$ de $CI_{50}$ [mol/l]
1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 19, 21, 22, y 25 hasta 28; 29 hasta 34	Los valores inhibitorios de estos compuestos enumerados están situados en el intervalo de 6,9 a 9,3

10

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula I



en la que

- 5 R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R111, en que  
 R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con  
 flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o  
 10 di-alquil de 1-4C-amino,  
 R111 es alcoxi de 1-4C, halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1-4C,  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, o ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que  
 R3 es alquilo de 1-4C, fenilo, fenilo sustituido con R31 y/o R311, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1,  
 o Har2, en que  
 15 R31 es alcoxi de 1-4C, halógeno, nitro, alquilo de 1-4C, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C-carbonilo,  
 cicloalquil de 3-7C-metoxi, alquil de 1-4C-carbonilo, amino, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino,  
 o alquil de 1-4C-carbonilamino,  
 R311 es alcoxi de 1-4C, halógeno, alquilo de 1-4C, hidroxilo, o cicloalquil de 3-7C-metoxi,  
 20 o R31 y R311 conjuntamente son un grupo alquilen de 1-2C-dioxi,  
 R32 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 R33 es alquilo de 1-4C,  
 o R32 y R33 en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un  
 25 anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 está opcionalmente sustituido con R34, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado,  
 monocíclico de 3 a 7 miembros, que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33,  
 y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en que  
 R34 es alquilo de 1-4C,  
 30 Har1 está opcionalmente sustituido con R35, y es un radical heteroarilo aromático monocíclico de  
 5 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre  
 nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al grupo molecular parental a través de  
 un átomo de carbono de anillo, en que  
 R35 es alquilo de 1-4C,  
 35 Har2 está opcionalmente sustituido con R36, y es un radical heteroarilo aromático monocíclico de  
 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, en donde dicho radical Har2 está unido  
 al grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que  
 R36 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, amino, morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino,  
 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,  
 40 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 o R4 y R5 en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical  
 de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que  
 Het2 está opcionalmente sustituido con R41, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado  
 monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5,  
 y opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en que  
 45 R41 es alquilo de 1-4C,  
 Har3 está opcionalmente sustituido con R42, y es un radical heteroarilo aromático insaturado monocíclico

de 5 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en que  
 R42 es alquilo de 1-4C,  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o arilo, o aril-alquilo de 1-4C,  
 en que  
 arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en que  
 R61 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, hidroxilo, o halógeno,  
 R62 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, o halógeno, y las sales de estos compuestos.

2. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con  
 flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o  
 di-alquil de 1-4C-amino,  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5,  
 R3 es alquilo de 1-4C, fenilo, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1,  
 o Har2, en que  
 R31 es alcoxi de 1-4C, alquilo de 1-4C, alquil de 1-4C-carbonilo, morfolino, o  
 mono- o di-alquil de 1-4C-amino, o alquil de 1-4C-carbonilamino,  
 R32 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 R33 es alquilo de 1-4C,  
 o R32 y R33 en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un  
 anillo heterocíclico Het1, en el que  
 Het1 es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado, monocíclico de 3 a 7 miembros,  
 que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R32 y R33, y opcionalmente otro heteroátomo  
 adicional seleccionado entre N(R34), oxígeno y azufre, en que  
 R34 es alquilo de 1-4C,  
 Har1 es un radical heteroarilo aromático monocíclico de 5 miembros que comprende uno o dos  
 heteroátomos seleccionados entre N(R35), oxígeno y azufre, en donde dicho radical Har1 está unido al  
 grupo molecular parental a través de un átomo de carbono de anillo, en que  
 R35 es alquilo de 1-4C,  
 Har2 está opcionalmente sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 R36 es morfolino, o mono- o di-alquil de 1-4C-amino,  
 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 o R4 y R5 en conjunto y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical  
 de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que  
 Het2 está opcionalmente sustituido con R41, y es un radical de anillo heterocíclico plenamente saturado  
 monocíclico de 3 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno, al que están unidos R4 y R5, y  
 opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre N(R41), oxígeno y azufre, en que  
 R41 es alquilo de 1-4C,  
 Har3 está opcionalmente sustituido con R42, y es pirrol-1-ilo o imidazol-1-ilo, en que  
 R42 es alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, dimetoxifenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es metilo, terc.-butilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi,  
 fenoxi, metoxicarbonilo, morfolino, o dimetilamino,  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
 R3 es alquilo de 1-4C, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-4C, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es alcoxi de 1-4C, alquilo de 1-4C, alquil de 1-4C-carbonilo, o alquil de 1-4C-carbonilamino,  
 R32 es alquilo de 1-4C,  
 R33 es alquilo de 1-4C,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman  
 un anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, o 4N-(alquil de 1-4C)-piperazin-1-ilo,  
 Har1 es tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo o 1N-(alquil de 1-4C)-imidazolilo

Har2 está sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 R36 es morfolin-4-ilo,  
 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-4C, piridinilo, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-4C,  
 5 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2 o Har3, en que  
 Het2 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, o 4N-(alquil de 1-4C)-piperazin-ilo,  
 Har3 es pirrol-1-ilo o imidazol-1-ilo,

y las sales de estos compuestos.

10 4. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo,  
 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 15 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, en que  
 R3 es alquilo de 1-2C, fenilo sustituido con R31, fenil-alquilo de 1-2C, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es alcoxi de 1-2C, alquilo de 1-2C, alquil de 1-2C-carbonilo, o alquil de 1-2C-carbonilamino,  
 R32 es alquilo de 1-2C,  
 R33 es alquilo de 1-2C,  
 20 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 es morfolin-4-ilo,  
 Har1 es tiofenilo, o 1N-metil-imidazolilo,  
 Har2 está sustituido con R36, y es piridinilo, en que  
 25 R36 es morfolin-4-ilo,  
 R4 es hidrógeno, alquilo de 1-2C, o pirimidinilo,  
 R5 es hidrógeno, o alquilo de 1-2C,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 30 Het2 es morfolin-4-ilo

y las sales de estos compuestos.

5. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

35 R1 es fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, o 2-dimetilamino-fenilo,  
 R2 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de enlace, en la que el anillo de fenilo está unido con el grupo amino del entramado de triazolofalazina y es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5,

en que

40 R3 es metilo, 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, bencilo, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es metoxi, metilo, acetilo, o acetilamino,  
 R32 es metilo,  
 R33 es metilo,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en que  
 45 Het1 es morfolin-4-ilo,  
 Har1 es tiofen-2-ilo o 1N-metil-imidazol-4-ilo,  
 Har2 es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo,

o bien

50 R4 es hidrógeno, y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 es metilo, y  
 R5 es metilo,

o

R4 es pirimidinilo y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un  
 radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 Het2 es morfolin-4-ilo,

5

y las sales de estos compuestos.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R1 es fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo,  
 o 2-(trifluorometil)-fenilo, o 2-dimetilamino-fenilo,  
 R2 está unido en la posición meta o para con respecto a la posición de enlace en la que el anillo de fenilo  
 está unido con el grupo amino del entramado de triazolofalazina y es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, o -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5,

10

en que

R3 es metilo, 3-(R31)-fenilo, 4-(R31)-fenilo, bencilo, -N(R32)R33, Har1, o Har2, en que  
 R31 es metoxi, metilo, acetilo, o acetilamino,  
 R32 es metilo,  
 R33 es metilo,  
 o R32 y R33 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un  
 anillo heterocíclico Het1, en que  
 Het1 es morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo,  
 Har1 es tiofen-2-ilo o 1 N-metil-imidazol-4-ilo,  
 Har2 es 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo,

15

20

o bien

25

R4 es hidrógeno, y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 es metilo, y  
 R5 es metilo,  
 o R4 es pirimidinilo y  
 R5 es hidrógeno,  
 o R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un  
 radical de anillo heterocíclico Het2, en que  
 Het2 es morfolin-4-ilo;

30

35

y las sales de estos compuestos.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R1 es 4-metoxi-bencilo,  
 R2 es -N(H)-S(O)<sub>2</sub>R3, -S(O)<sub>2</sub>-N(R4)R5, o ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-il sustituido con R6, en que  
 R3 es -N(R32)R33, en que  
 R32 es metilo,  
 R33 es metilo,  
 R4 y R5 conjuntamente y con inclusión del átomo de nitrógeno, al que ellos están unidos, forman un  
 radical de anillo heterocíclico Het2, en el que  
 Het2 es piperidin-1-ilo,  
 R6 es metilo,

40

45

y las sales de estos compuestos.

8. Compuestos de fórmula I, en los que

R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R111, en que  
 R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con  
 flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o  
 di-alquil de 1-4C-amino,  
 R111 es alcoxi de 1-4C, halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1-4C,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que

50

55

R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o arilo, o aril-alquilo de 1-4C, en que  
 arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en que  
 R61 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, hidroxilo, o halógeno,  
 R62 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, o halógeno,

y las sales de estos compuestos.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, di-(alcoxi de 1-4C)-fenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es alquilo de 1-4C, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1-4C, alcoxi de 1-4C sustituido con flúor por completo o predominantemente, fenoxi, alcoxi de 1-4C-carbonilo, morfolino, o di-alquil de 1-4C-amino,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o aril-alquilo de 1-4C, en que  
 arilo es fenilo, o fenilo sustituido con R61 y/o R62, en que  
 R61 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, hidroxilo, o halógeno,  
 R62 es alquilo de 1-4C, alcoxi de 1-4C, o halógeno,

y las sales de estos compuestos.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R1 es -U-A, en que  
 U es un enlace directo, o metileno (-CH<sub>2</sub>-),  
 A es fenilo, piridinilo, tiofenilo, dimetoxifenilo, o fenilo sustituido con R11, en que  
 R11 es metilo, terc.-butilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, fenoxi, metoxicarbonilo, morfolino, o dimetilamino,  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o tetrazol-5-ilo sustituido con R6, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o fenil-alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C, cicloalquilo de 3-7C, cicloalquil de 3-7C-alquilo de 1-4C, o fenil-alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R1 es 4-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, o 3-(trifluorometil)-fenilo;  
 R2 es ciano, tetrazol-5-ilo, o 2-(R6)-2H-tetrazol-5-ilo, en que  
 R6 es alquilo de 1-4C,

y las sales de estos compuestos.

13. Compuestos de fórmula I, seleccionados entre:

{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido tiofeno-2-sulfónico,  
 {4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,  
 N-{4-(3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino)-fenil}-metanosulfonamida,  
 N-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-1-fenil-metanosulfonamida,  
 3-Metoxi-N-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida,  
 {4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido morfolina-4-sulfónico,

- 5 [4-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, N-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida, N-(3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida, 4-Metoxi-N-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida, {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
- 10 4-Acetil-N-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida, [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, 3-Metoxi-N-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-bencenosulfonamida, N-{3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-1-fenil-metanosulfonamida, {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido 6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfónico,
- 15 {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido tiofeno-2-sulfónico, N-(4-{3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-sulfamoil)-fenil)-acetamida, N-{3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida, 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-bencenosulfonamida, 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-amina, 3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-bencenosulfonamida,
- 20 3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-amina, [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-N,N-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-bromo-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina,
- 25 [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenil]-amina, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-amina, 3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, 3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina,
- 30 {3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-amida de ácido morfolina-4-sulfónico, [3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-amina, [3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-fenil]-[3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-amina, N-{3-[3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-fenil}-metanosulfonamida, 3-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo,
- 35 4-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina, [3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina,
- 40 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-ilamino]-benzonitrilo, [3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina, [3-(4-Metoxi-bencil)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-6-il]-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina, y las sales de estos compuestos.
- 45 14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para su uso en el tratamiento de ciertas enfermedades.
15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13, juntamente con los excipientes y/o agentes auxiliares farmacéuticos habituales.
- 50 16. Uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de enfermedades asociadas con una actividad de la PDE2, cuyas enfermedades comprenden unas condiciones de actividad endotelial patológicamente acrecentada y de función de barrera endotelial perjudicada.
- 55 17. Uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de (1) unas condiciones asociadas con una neoangiogénesis acrecentada patológicamente o (2) todas las clases de enfermedades inflamatorias asociadas con una neoangiogénesis.
- 60 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que las condiciones de actividad endotelial patológicamente acrecentada y de una función de barrera endotelial perjudicada se seleccionan entre un choque séptico y un edema vascular.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad inflamatoria asociada con una neoangiogénesis es un trastorno del tipo de artritis.

5 20. Uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de una neumonía o de un síndrome de angustia respiratoria aguda (ARDS) en un choque séptico.

21. Uso de compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 13 para la producción de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de trastornos agudos y crónicos de las vías respiratorias.

10 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que los trastornos agudos y crónicos de las vías respiratorias se seleccionan entre rinitis, bronquitis, asma bronquial, enfisema y COPD.