

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 153**

51 Int. Cl.:

C07C 229/38 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

C07D 263/22 (2006.01)

C07D 265/32 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2011 E 11720740 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2569277**

54 Título: **Derivados de 8-alcoxi-aminotetralina sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

14.05.2010 DE 102010020553

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

01.10.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HÜBSCH, WALTER;
HAHN, MICHAEL;
VAKALOPOULOS, ALEXANDROS;
LI, VOLKHART MIN-JIAN;
WUNDER, FRANK;
STASCH, JOHANNES-PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
STOLL, FRIEDERIKE y
LINDNER, NIELS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 547 153 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 8-alcoxi-aminotetralina sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 8-alcoxi-2-aminotetralina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, de forma particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importante en las células de mamíferos es el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, conforma el sistema NO/GMPc. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de GMPc del trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes de esta familia conocidos hasta la fecha se pueden dividir en dos grupos tanto según características estructurales, como también según el tipo de ligandos: las guanilatociclasas particuladas, estimulables por péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles, estimulables por NO. Las guanilatociclasas solubles están compuestas por dos subunidades y lo más probable es que contengan un hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Este tiene una importancia central para el mecanismo de activación. El NO se puede unir al átomo de hierro del hemo, aumentando así claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones sin hemo no se pueden estimular con NO. También el CO está en condiciones de atacar el átomo central del hierro del hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que por NO.

Por medio de la formación de GMPc y la regulación resultante de ello de las fosfodiesterasas, los canales iónicos y las proteínquinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en especial en la relajación y la proliferación de las células de la musculatura lisa, la agregación y la adhesión plaquetaria y la transmisión de señales neuronales, así como en enfermedades basadas en un trastorno de los procesos antes mencionados. En condiciones patofisiológicas, puede estar suprimido el sistema NO/GMPc, lo cual puede llevar, por ejemplo, a hipertensión, una activación de las plaquetas, una mayor proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, dirigida a la influencia de la vía de señalización de GMPc en organismos, para este tipo de enfermedades es un enfoque prometedor en virtud de la elevada eficacia esperada y los pocos efectos secundarios.

Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble, se usaron hasta ahora exclusivamente compuestos como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Se forma por bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble por acciones sobre el átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, la generación de tolerancia pertenece a las decisivas desventajas de esta forma de tratamiento. [O.V. Evgenov y col., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

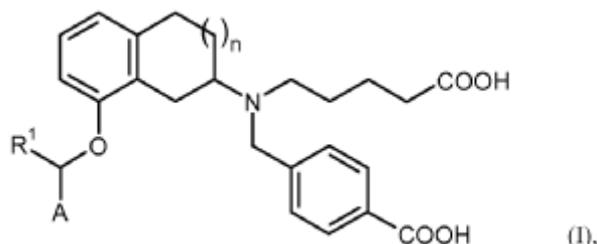
En los últimos años se identificaron sustancias que estimulan el guanilatociclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO. Con el derivado de indazol YC-1 se describió por vez primera un estimulador independiente de NO pero hemo dependiente del sGC [Evgenov y col., *ibid.*]. Partiendo de YC-1 se encontraron otras sustancias, que poseen una mayor potencia como YC-1 y no presentan inhibición relevante alguna de fosfodiesterasas (PDE). Esto condujo a la identificación de derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman junto con las sustancias estructuralmente diversas publicadas CMF-1571 y A-350619 la nueva clase de estimuladores de sGC [Evgenov y col., *ibid.*]. La característica conjunta de esta clase de sustancias es una activación independiente de NO y selectiva del sGC que contiene hemo. Adicionalmente los estimuladores del sGC muestran en combinación con NO un efecto sinérgico sobre la activación del sGC, que se basa en una estabilización del complejo nitrosilo-hemo. Los puntos de unión exactos de estimuladores de sGC en el sGC es hasta hoy en día objeto de discusión. Si se separa de la guanilatociclasa soluble el grupo hemo la enzima muestra siempre una actividad basal catalítica detectable, es decir, se forma tanto antes como después GMPc. La actividad basal catalítica que queda del enzima sin hemo no es estimable con ninguno de los estimuladores citados previamente [Evgenov y col., *ibid.*].

Adicionalmente se identificaron activadores de sGC independientes de NO y hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Características conjuntas de estas sustancias son que solo en combinación con NO desempeñan un efecto aditivo sobre la activación del enzima, y que la activación del enzima oxidado o sin hemo en comparación con el enzima que contiene hemo es claramente más fuerte [Evgenov y col., *ibid.*; J.P. Stasch y col., Br. J. Pharmacol. 136 (2002), 773; J.P. Stasch y col., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]. Estudios espectroscópicos permiten reconocer que BAY 58-2667 desplaza el grupo hemo oxidado, que está unido por debilidad del enlace de hierro-histidina solo débilmente al sGC. También se mostró que el motivo de unión sGC-hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg se requiere obligatoriamente tanto para la interacción de ácidos propiónicos cargados negativamente del grupo hemo como también para el efecto de BAY 58-2667. Con estos antecedentes se reconoce que el punto de unión de BAY 58-2667 al sGC es idéntico al punto de unión del grupo hemo [J.P. Stasch y col., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

Fue objetivo de la presente invención la preparación de nuevos compuestos actúan en la forma anteriormente descrita como activadores independientes de NO y hemo de guanilatociclasa soluble y se pueden usar como tales para el tratamiento y para la prevención de forma particular de enfermedades cardiovasculares.

5 Se describieron diversos derivados de ácido aminodicarboxílico para el tratamiento de enfermedades cardiocirculatorias previamente en los documentos WO 01/19780-A2, WO 02/070459-A1, WO 02/070460-A1, WO 02/070461-A1, WO 02/070462-A1 y WO 02/070510-A2. De forma particular se conocen derivados de 2-aminotetralina de utilidad terapéutica para enfermedades de SNC de los documentos EP 0 041 488-A1, EP 0 064 964-A1, EP 0 270 947-A2, EP 0 272 534-A2, WO 90/15047-A1, FR 2 659 853-A1, WO 99/62505-A2 y WO 2005/012291-A1.

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



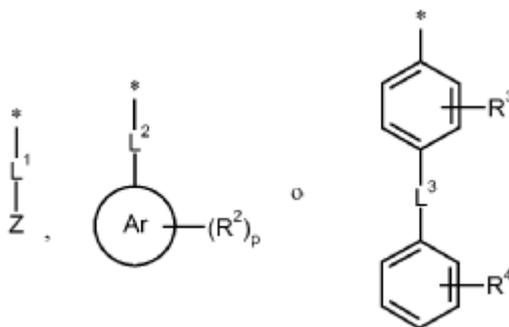
en la que

n representa el número 1,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

15 y

A representa un grupo de fórmula

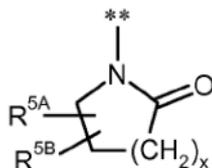


en las que

* caracteriza los puntos de unión respectivos con el resto de la molécula,

20 L¹ significa alcano (C₁-C₅)-diílo de cadena lineal, que puede estar sustituido una o dos veces con metilo y una o dos veces con flúor,

Z significa hidrógeno, flúor, ciano, trifluorometilo o un grupo de fórmula



en la que

25 ** caracteriza los puntos de unión con el grupo L¹,

x representa el número 1, 2 ó 3, en donde uno de estos grupos CH₂ se puede intercambiar con -O-, y

R^{5A} y R^{5B} representan independientemente uno de otro hidrógeno o metilo,

L^2 significa un enlace o alcano (C_1-C_5)-dílo de cadena lineal,

Ar significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo del grupo de N, O y/o S,

5 R^2 significa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi,

p significa el número 0, 1 ó 2,

en donde en el caso de que el sustituyente R^2 aparezca dos veces sus significados individuales pueden ser iguales o diferentes,

L^3 significa un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

10 y

R^3 y R^4 significan independientemente uno de otro hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxi (C_1-C_4) y trifluorometoxi,

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

15 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en distintas formas estereoisoméricas, es decir, en configuración de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos atropisómeros). La presente invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido; preferiblemente se usan a tal efecto procedimientos cromatográficos, de forma particular cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

25 En caso de que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

30 Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

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

40 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trisetanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, lisina, arginina y 1,2-etilendiamina.

45 Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren en el campo de la presente invención los hidratos.

El término "profármacos" se refiere a este respecto compuestos que pueden ser propiamente biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo reaccionan dando compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

50 En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente significado:

Alquilo (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

5 Alcano (C₁-C₅)-diilo y alcano (C₂-C₄)-diilo representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal α,ω -divalente con 1 a 5 o bien 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: etano-1,2-diilo (1,2-etileno), propano-1,3-diilo (1,3-propileno), butano-1,4-diilo (1,4-butileno) y pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno).

10 Alcoxi (C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

15 Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo (heteroaromato) aromático con un total de 5 ó 6 átomos del anillo, que contienen hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos del grupo de N, S y/o S y está unido por un átomo de carbono del anillo o dado el caso por un átomo de nitrógeno del anillo. A modo de ejemplo y preferiblemente son de citar: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2-oxazolilo (isoxazolilo), 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo (isotiazolilo), 1,3-tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,3,5-triazinilo.

20 En el marco de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Si están sustituidos restos en los compuestos de acuerdo con la invención, pueden estar sustituidos los restos, en tanto no se especifique de otra forma, una o varias veces. A este respecto se prefiere una sustitución con uno o con dos sustituyentes iguales o distintos; se prefiere especialmente la sustitución con un sustituyente.

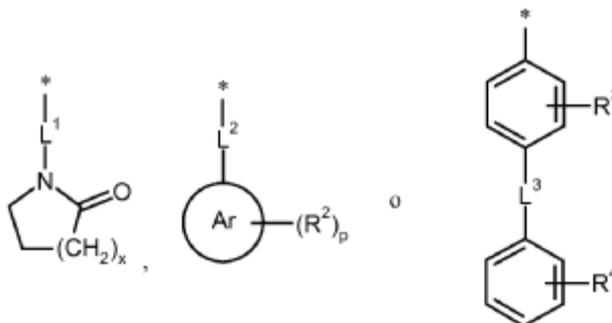
Se prefieren en el marco de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

n representa el número 1,

25 R¹ representa hidrógeno,

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

30 * caracteriza los puntos de unión respectivos con el resto de la molécula,

L¹ significa alcano (C₂-C₄)-diilo de cadena lineal,

x significa el número 1 ó 2, en donde uno de estos grupos CH₂ puede estar intercambiado con -O-,

L² significa un enlace o -CH₂-,

Ar significa fenilo, piridilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo,

35 R² significa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

p significa el número 0, ó 1,

L³ significa un enlace o -CH₂-CH₂-,

y

R^3 y R^4 significan independientemente uno de otro hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, alquilo (C_1 - C_4) y trifluorometilo,

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

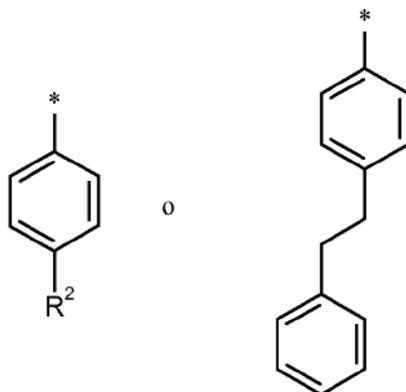
5 Son especialmente preferidos en el marco de la invención compuestos de fórmula (I), en la que

n representa el número 1,

R^1 representa hidrógeno,

y

A representa un grupo de fórmula



10

en la que

* caracteriza los puntos de unión respectivos con el resto de la molécula

y

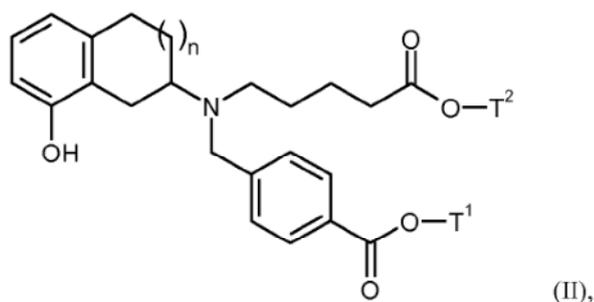
R^2 significa metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo,

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

Las definiciones de restos dadas particularmente en las combinaciones respetivas o bien combinaciones preferidas de restos se reemplazan independientemente de las combinaciones dadas respectivas de restos discrecionalmente también con definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos citados anteriormente.

20 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



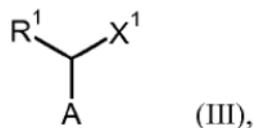
(II),

en la que n presenta el significado dado anteriormente

y

25 T^1 y T^2 son iguales o distintos y representan alquilo (C_1 - C_4),

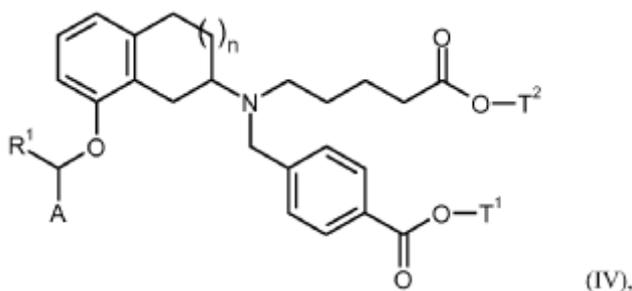
en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que R^1 y A presentan los significados dados anteriormente

y

- 5 X^1 representa un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, dando un compuesto de fórmula (IV)



en la que n, R^1 , A, T^1 y T^2 presentan respectivamente los significados anteriormente dados,

- 10 y estos se transforman luego mediante hidrólisis de agrupaciones éster $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^1$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^2$ en el ácido dicarboxílico correspondiente de fórmula (I),

y se separan los compuestos así obtenidos de fórmula (I) dado el caso en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) son por ejemplo éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes dipolares-apróticos como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilurea (DMPU) o N-metil-pirrolidona (NMP). Es igualmente posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere usar acetonitrilo o dimetilformamida.

- 20 Para la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) son bases adecuadas, de forma particular, carbonatos alcalinos como carbonato de sodio, de potasio o de cesio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o de potasio, amidas como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio, o compuestos organometálicos como n-butillitio o fenillitio. Se prefiere usar carbonato de sodio, de potasio o de cesio como base. Dado el caso es ventajosa la adición de un catalizador de alquilación como, por ejemplo, bromuro de litio, yoduro de sodio o de potasio, bromuro de tetra-n-butilamonio o cloruro de benciltrietilamonio.

La reacción (II) + (III) \rightarrow (IV) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferiblemente de +20 °C a +100 °C.

- 30 La hidrólisis de los grupos éster $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^1$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^2$ en la etapa de procedimiento (IV) \rightarrow (I) se lleva a cabo según procedimientos habituales, tratándose los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, transformándose en la última variante las sales generadas en primer lugar tras tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster terc-butílico se realiza la escisión del éster preferiblemente con ácidos.

Con diversos grupos T^1 y T^2 se puede llevar a cabo la hidrólisis dado el caso simultáneamente en una reacción en un recipiente o en dos etapas de reacción separadas.

- 35 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. A estos pertenecen preferiblemente alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, o éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes como diclorometano, acetona, metiletilcetona, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Es igualmente posible usar mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis de éster básica se prefieren mezclas de agua

con dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol y/o dimetilformamida. En el caso de reacción con ácido trifluoroacético se usa preferiblemente diclorometano y en el caso de reacción con ácido clorhídrico preferiblemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

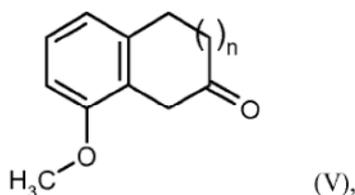
- 5 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen de forma particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, de potasio o de calcio. Se prefieren hidróxido de litio, de sodio o de potasio.

- 10 Como ácidos son adecuados para la escisión de éster por lo general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de éster terc-butílico y ácido clorhídrico en el caso de éster metílico.

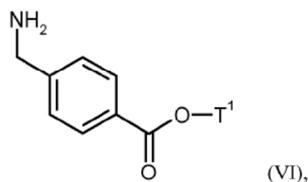
La escisión del éster se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, preferiblemente de 0 °C a +80 °C.

- 15 Las etapas de procedimiento previamente descritas se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)); en general se trabaja respectivamente a presión normal.

Los compuestos de fórmula (II) por su parte se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar en primer lugar un compuesto ceto de fórmula (V)

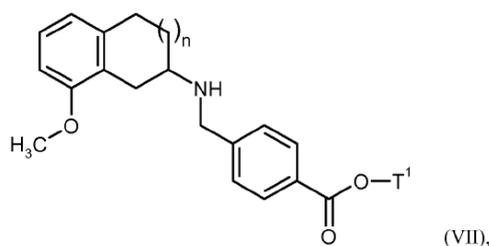


- 20 en la que n tiene el significado dado anteriormente,
a continuación de una aminación reductora con un éster de ácido 4-(aminometil)benzoico de fórmula (VI)

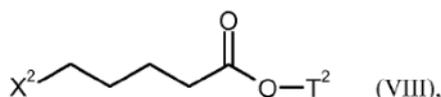


en la que T¹ presenta el significado dado anteriormente,

dando una amina secundaria de fórmula (VII)



- 25 en la que n y T¹ presentan los significados dados anteriormente,
a continuación se alquila en presencia de una base con un éster de ácido 5-halovaleriánico de fórmula (VIII)

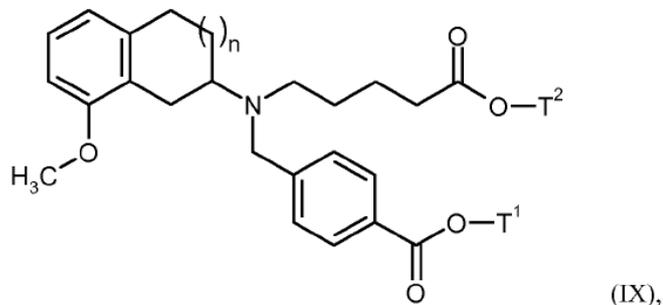


en la que T² presenta el significado dado anteriormente,

y

X^2 representa cloro, bromo o yodo,

dando una amina terciaria de fórmula (IX)



5 en la que n , T^1 y T^2 presentan respectivamente los significados dados anteriormente,

y a continuación se escinde la agrupación metiléter fenólica mediante tratamiento con tribromuro de boro o bromuro de hidrógeno.

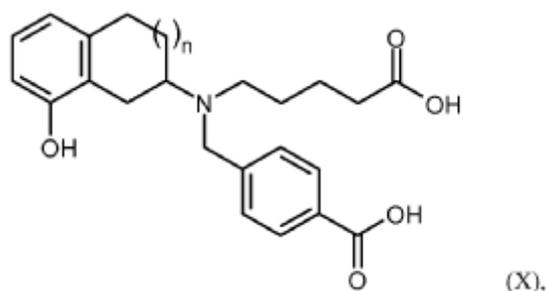
10 La reacción (V) + (VI) \rightarrow (VII) se realiza en los disolventes inertes en las condiciones de reacción habituales para una aminación reductora, dado el caso en presencia de un ácido y/o un agente deshidratante como catalizadores. A estos disolventes pertenecen, por ejemplo, agua, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida y alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; también es posible usar mezclas de tales disolventes. Se prefieren usar diclorometano, metanol o etanol, respectivamente con uso de ácido acético.

15 Como agentes reductores para una reacción de aminación de este tipo son adecuados de forma particular borohidruros complejos como, por ejemplo, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de tetra-n-butilamonio. Se prefiere borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

La reacción (V) + (VI) \rightarrow (VII) se realiza en general en un intervalo de temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

20 La alquilación en la etapa de procedimiento (VII) + (VIII) \rightarrow (IX) se lleva a cabo en condiciones de reacción análogas en lo que respecta al disolvente, base y temperatura, como se describió previamente en la reacción (II) + (III) \rightarrow (IV). Se prefieren usar aquí como base carbonatos alcalinos y como disolventes acetonitrilo. La alquilación se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+85\text{ }^{\circ}\text{C}$.

25 La escisión del grupo metiléter fenólico en la etapa de procedimiento (IX) \rightarrow (II) se realiza según procedimientos habituales mediante tratamiento con tribromuro de boro en diclorometano de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ o mediante calentamiento con una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético o agua de $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Si se escinden en las condiciones de reacción simultáneamente también las agrupaciones éster $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^1$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OT}^2$ total o parcialmente dando los ácidos carboxílicos libres correspondientes de fórmula (X)



en la que n presenta el significado anteriormente dado,

30 entonces se pueden re-esterificar estos por ejemplo mediante tratamiento subsiguiente con cloruro de tionilo en metanol o etanol.

Las reacciones previamente descritas se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)); en general se trabaja respectivamente a presión normal.

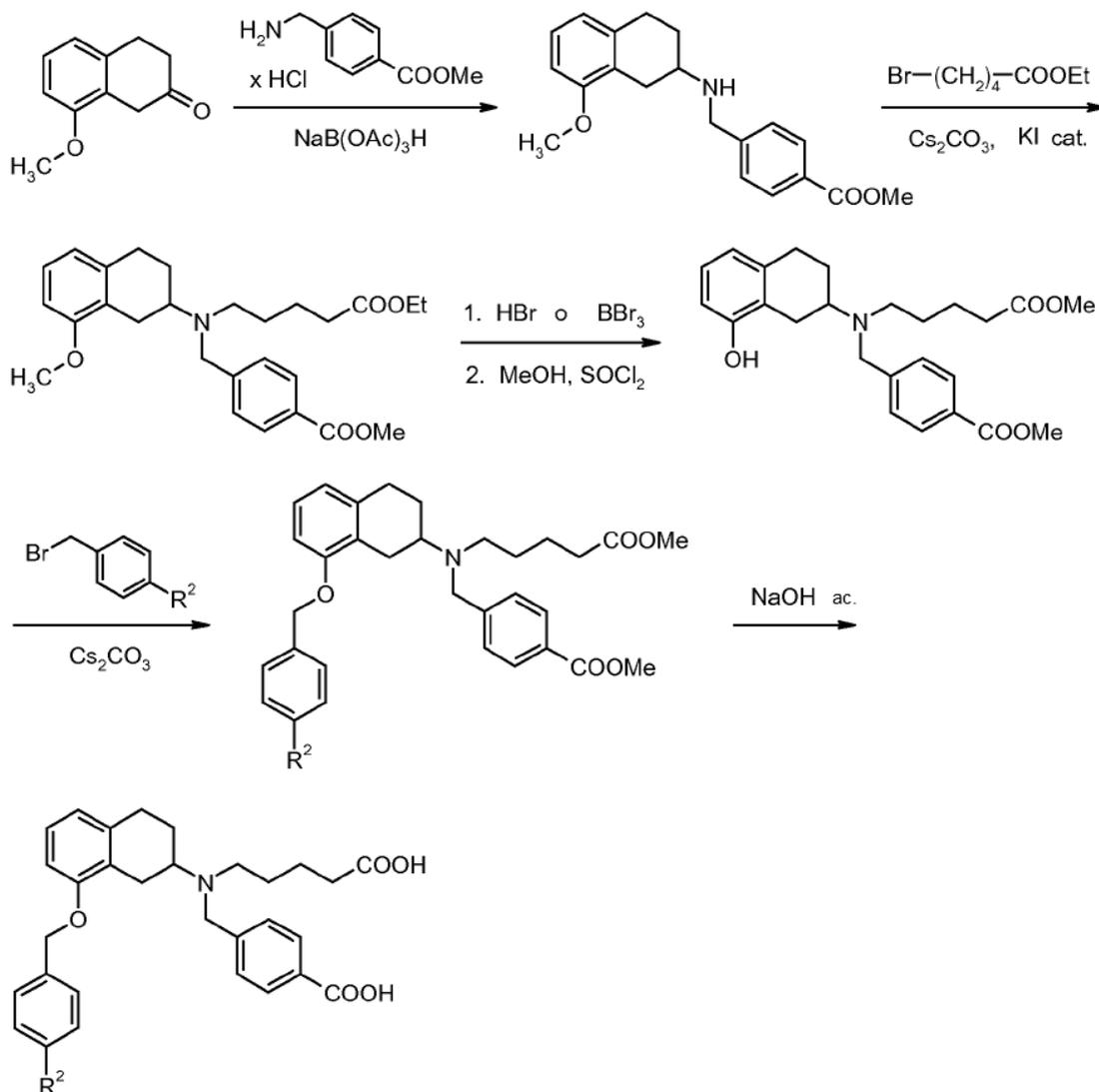
5 Se puede realizar una separación de compuestos de acuerdo con la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes dado el caso, según conveniencia, también ya en la etapa de los compuestos (II), (IV), (VII), (IX) ó (X), que luego se hacen reaccionar de forma separada en correspondencia con las secuencias de procedimiento previamente descritas. Se puede llevar a cabo una separación de este tipo de estereoisómeros según procedimientos habituales conocidos por el especialista en la técnica. Preferiblemente se aplican procedimientos cromatográficos en fases de separación aquiral o quiral; en el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales puede realizarse alternativamente también una separación mediante sales diastereoméricas con ayuda de bases quirales.

10 Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener respectivamente según procedimientos de la bibliografía [véase por ejemplo para 4-metoxi-1,3-dihidro-2H-inden-2-ona ($n = 0$): S. Ghosh y col, Tetrahedron 1989, 45 (5), 1441-1446; para 8-metoxi-3,4-dihidronaftalin-2(1H)-ona ($n = 1$): N. T. Hatzenbuehler y col., WO 2005/012291-A1, ejemplo 45; para 4-metoxi-5,7,8,9-tetrahydro-6H-benzo[7]annulen-6-ona ($n = 2$): U. Hackseil y col, J. Med. Chem. 1989, 32 (10), 2311-2318].

15 Los compuestos de fórmulas (III), (VI) y (VIII) se pueden obtener bien comercialmente o bien se pueden preparar como tales mediante procedimientos descritos en la bibliografía, o se pueden preparar del modo conocido por el especialista en la técnica de forma análoga a los procedimientos publicados en la bibliografía. Se encuentran múltiples prescripciones detalladas también en la parte experimental en la sección de la preparación de compuestos de partida e intermedios.

20 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1



Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades en humanos y animales.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención representan activadores potentes de la guanilatociclasa soluble. Estos conducen a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación de los trombocitos y a una reducción de la tensión arterial así como a un aumento del flujo coronario. Estos efectos son mediados por una activación directa independiente de hemo de la guanilatociclasa soluble y a un aumento de GMPc intracelular.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar por tanto en medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, de la presión sanguínea elevada y de insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar, hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas así como arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos así como trastornos circulatorios periféricos, para reducir la restenosis como tras terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA) y derivación, para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital como, por ejemplo, vejiga sobreactiva, síndrome del tracto urinario inferior (LUTS), incontinencia, hipertrofia de próstata, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina, así como para el tratamiento de osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

15 Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de trastornos microcirculatorios, claudicación, tinnitus, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en extremidades, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis así como de enfermedades reumáticas.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser de uso adicionalmente para reducir los daños condicionados por isquemia y/o reperfusión de órganos o tejidos así como aditivos para soluciones de perfusión y conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal en intervenciones quirúrgicas o en el ámbito de la medicina de transplantes.

25 Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de síndrome de distrés respiratorio y enfermedades de vías respiratorias obstructivas crónicas (COPD), de insuficiencia renal aguda y crónica así como para fomentar la curación de heridas.

30 Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por trastornos del sistema NO/GMPc. De forma particular son adecuados para la mejora de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memorización tras trastornos cognitivos como se dan en particular en situaciones /enfermedades / síndromes como "daño cognitivo suave", trastornos de aprendizaje y memoria relacionados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, trauma craneoencefálico, apoplejía, demencia, que aparece tras casos de apoplejía ("demencia post-apoplejía"), trauma craneoencefálico post-traumático, trastornos de la concentración generales, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración de lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, palsia nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

35 Estos son adecuados también para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales condicionadas por el sistema nervioso central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos anormales de absorción de alimentos, consumo y drogas.

40 Adicionalmente son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención también para la regulación del riego cerebral y representan agentes valiosos para combatir migraña. También son adecuados para la profilaxis y combate de las consecuencias de episodios de infarto cerebral (*apoplexia cerebri*) con apoplejía, isquemias cerebrales y del trauma craneoencefálico. Igualmente se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para combatir estados de dolor y tinnitus.

45 Además los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y se pueden usar por tanto como agentes antiinflamatorios.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas.

50 Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades previamente citadas, con uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solo o según necesidad en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- 10 • nitratos orgánicos y donadores de NO como, por ejemplo, nitroprusida sódica, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, de forma particular inhibidores de PDE 5 como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
- 15 • agentes de efecto antitrombótico, por ejemplo y preferiblemente del grupo de inhibidores de agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- los principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor mineralcorticoide así como de diuréticos; y/o
- 20 • los principios activos que modifican el metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferiblemente del grupo de inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la síntesis del escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de la CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de la colesterolina, inhibidores de lipasa, adsorbedores de ácido galénico poliméricos, inhibidores de reabsorción de ácido galénico y antagonistas de lipoproteína(a),

25 Con agentes de efecto antitrombótico se entienden preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas.

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

30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatrán, melagatrán, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofibán o abciximab.

35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, rivaroxabán (BAY 59-7939), DU-176b, apixabán, otamixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idrapa-rinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K como, por ejemplo y preferiblemente, coumarina.

45 Con agentes que reducen la tensión arterial se entienden preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas AII de la angiotensina, inhibidores ACE, antagonistas del endotelio, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor de corticoide mineral así como de los diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

50 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1 como, por ejemplo y preferiblemente, prazosina.

- 5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueante de receptores beta como, por ejemplo y preferiblemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista AII de la angiotensina como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la endotelina como, por ejemplo y preferiblemente, bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferiblemente, aliskirén, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista del receptor del corticoide mineral, como por ejemplo y preferiblemente espironolactona o eplerenona.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferiblemente, furosemida.
- Con los agentes que modifican el metabolismo se entienden preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de colesterolsintasa como inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de escualenosintasa, de inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, de PPAR-gamma y/o de PPAR delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbedores de ácido gálico poliméricos, inhibidores de resabsorción de ácido gálico, inhibidores de lipasa así como de antagonistas de lipoproteína (a).
- 25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP como, por ejemplo y preferiblemente, dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacunas de CETP (CETi-1).
- 30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor de tiroides como, por ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).
- 35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa de la clase de estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno como, por ejemplo y preferiblemente, BMS-188494 o TAK-475.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferiblemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- 45 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferiblemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.
- 50 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, GW 501516 o BAY 68-5042.

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

5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferiblemente, orlistato.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

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

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la lipoproteína(a) como, por ejemplo y preferiblemente gemcabeno cálcico (CI-10127) o ácido nicotínico.

15 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente citados.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

25 Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugo gástrico o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

35 Para las otras formas de administración de este tipo son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administrar lingual, sublingual o bucalmente, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

50 Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

55

No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento temporal o intervalo en el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se ve limitada a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

	abs.	absoluto
	Ac	Acetilo
15	ac.	acuoso, solución acuosa
	ATP	Adenosin-5'-trifosfato
	Brij [®]	Polietilenglicoldodeciléter
	BSA	albúmina de suero bovino
	Ej.	Ejemplo
20	c	Concentración
	cat.	catalítico
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
25	DTT	Ditiotreitol
	ee	Exceso enantiomérico
	ent	enantioméricamente puro, enantiómero
	eq.	Equivalente(s)
	ESI	Ionización por eletropulverización (en EM)
30	Et	Etilo
	GTP	Guanosin-5'-trifosfato
	h	hora(s)
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	CL-EM	Espectroscopía de masas acoplada con cromatografía líquida
35	Me	Metilo
	min	Minuto(s)
	EM	Espectroscopía de masas
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	rac	racémico, racemato
40	RP	Fase inversa (fase inversa, en HPLC)

RT	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
s.o.	véase anteriormente
TEA	Trietanolamina
5 TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Espectroscopía ultravioleta
v/v	Relación volumen a volumen (de una solución)
zus.	juntos

10 **Procedimientos de HPLC y CL-EM:**

Procedimiento 1 (HPLC preparativa):

Columna: Grom-Sil C18 10 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; programa: 0-5 min 10 % de B, gradiente 5-38 min hasta 95 % de B; flujo: 50 ml/min; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 2 (CL-EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; flujo: 0,40 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210-400 nm.

20 Procedimiento 3 (CL-EM):

Tipo de equipo EM: Waters Micromass Quattro Micro; tipo de equipo HPLC: Agilent 1 serie 100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 µ, 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min) → 5,00 min 100 % de A; estufa: 50° C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

25

Procedimiento 4 (CL-EM):

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

30

Procedimiento 5 (HPLC analítica quiral):

Fase estacionaria: Daicel OD-H; columna: 250 mm x 4 mm; detección UV: 230 nm; agente eluyente: isopropanol/isohexano 30:70 (v/v); flujo: 1,0 ml/min.

Procedimiento 6 (HPLC analítica quiral):

35 Fase estacionaria: Daicel Chiralpak IA; columna: 250 mm x 4 mm; detección UV: 230 nm; agente eluyente: etanol/metil-terc-butiléter 75:25 (v/v); flujo: 1,0 ml/min.

Procedimiento 7 (CL-EM preparativa):

Instrumento EM: Waters, instrumento HPLC: Waters; columna: Waters X-Bridge C18 5 µm, 18 mm x 50 mm; eluyente A: agua + 0,05 % de trietilamina, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de trietilamina; gradiente: 0,0 min 95 % de A → 0,15 min 95 % de A → 8,0 min 5 % de A → 9,0 min 5 % de A; flujo: 40 ml/min; detección UV: DAD, 210-400 nm.

40

Procedimiento 8 (CL-EM preparativa):

Instrumento EM: Waters, instrumento HPLC: Waters; columna: Phenomenex Luna 5 µ C18(2) 100A, 50 mm x 21,2 mm; eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0

min 95 % de A → 0,15 min 95 % de A → 8,0 min 5 % de A → 9,0 min 5 % de A; flujo: 40 ml/min; detección UV: DAD, 210-400 nm.

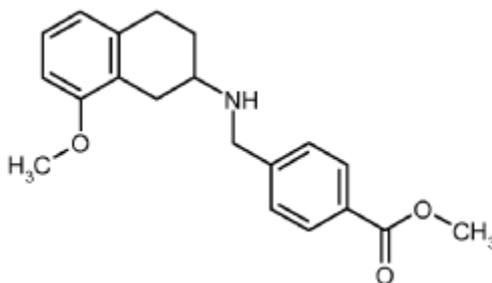
Procedimiento 9 (CL-EM):

- 5 Instrumento EM: Waters SQD; instrumento HPLC: Waters UPLC; Columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 μm; eluyente A: agua + 0,025 % e ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,025 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,9 min 25 % de A → 1,0 min 5 % de A → 1,4 min 5 % de A → 1,41 min 98 % de A → 1,5 min 98 % de A; estufa: 40° C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV: DAD, 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

- 10 4-[[8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)amino]metil]benzoato de metilo *rac*



- 15 Se suspendieron 15 g (74,4 mmol) de clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(aminometil)benzoico, 13,8 g (78,1 mmol) de 8-metoxi-3,4-dihidronaftalin-2(1H)-ona [para la preparación véase el documento WO 2005/012291-A1, ejemplo 45], 14,3 ml (81,8 mmol) N,N-diisopropilamina, 4,7 ml de ácido acético y 20,5 g (96,7 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio en 600 de diclorometano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró luego la mezcla de reacción y se agitó el residuo con acetato de etilo y agua durante 1 h a temperatura ambiente. Se succionó el sólido obtenido. Se separaron las fases de filtrado y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secaron y concentraron las fases orgánicas reunidas. Se reunieron el sólido obtenido anteriormente (18,2 g) y el residuo de la fase orgánica (12,9 g) y se agitaron de nuevo en una mezcla de diclorometano, agua y solución de carbonato de potasio saturada (pH 12) hasta solución completa. La fase orgánica se separó a continuación, se secó y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título en forma de residuo.
- 20

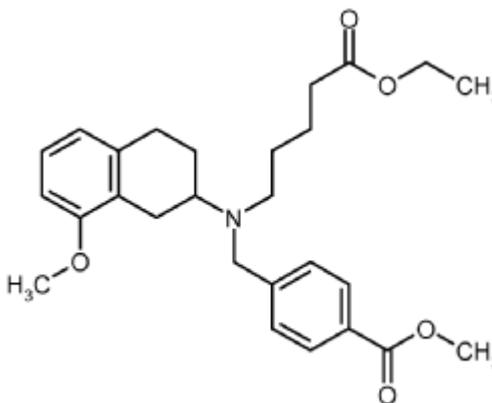
Rendimiento: 20,4 g (83 % d. Th.)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 326$ $[M+H]^+$

- 25 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,90 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,04 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,79-3,96 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 2,86-3,01 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,10-2,41 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,34-1,58 (m, 1H).

Ejemplo 2A

- 30 4-[[5-Etoxi-5-oxopentil)(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)amino]-metil]benzoato de metilo *rac*



- 30 Se disolvieron en argón 13,4 g (41,2 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 160 ml de acetonitrilo, se adicionaron 11,8 ml (15,5 g, 74,1 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromovaleriánico, 27 g (82,4 mmol) carbonato de cesio así

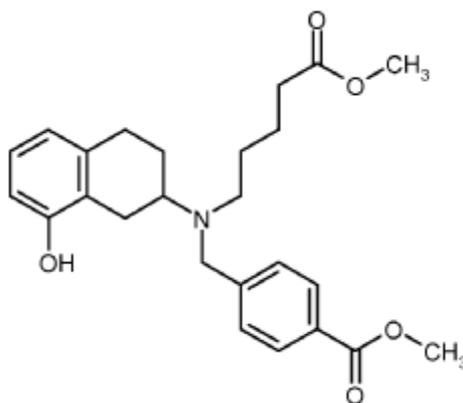
5 como 685 mg (4,1 mmol) de yoduro de potasio y se agitaron durante la noche a reflujo. Tras adición de otros 550 mg de yoduro de potasio se agitó de nuevo durante la noche a reflujo. A continuación se añadieron de nuevo 2 g de yoduro de potasio y se agitó de nuevo durante la noche a reflujo. Tras el enfriamiento se separó por filtración del residuo y se concentró el filtrado. Se purificó este residuo luego por cromatografía en 1,2 kg de gel de sílice con ixohexano/acetato de etilo como eluyente (gradiente: 10:1 → 5:1). Se obtuvieron 10,95 g (59 % d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$

10 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,90 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 6,52-6,81 (m, 2H), 4,00 (q, $J = 7,09$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,80 (m, 5H), 2,82 (d, $J = 15,41$ Hz, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,18 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H), 1,87-2,04 (m, 1H), 1,28-1,65 (m, 4H), 1,13 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H).

Ejemplo 3A

4-[[[8-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)(5-metoxi-5-oxopentil)amino]metil]benzoato de metilo *rac*



15 Se gotearon en argón a una solución de 1,2 g (2,65 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 35 de diclorometano a 0° C 3 ml (3 mmol) de una solución 1 N de tribromuro de boro en diclorometano y se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C. Luego se gotearon otros 6 ml (6 mmol) de solución de tribromuro de boro y se agitaron de nuevo otros 45 min (hasta que el final de la adición se formase un precipitado transparente). Luego se gotearon 35 ml de metanol, se calentó la solución que se genera durante 3 h a reflujo y finalmente se concentró. Se disolvió el residuo en 80 ml de metanol, se adicionó 0,2 ml de cloruro de tionilo y se calentó durante 4 h a reflujo. A continuación se concentró de nuevo. Quedaron 1,15 g del compuesto del título como producto bruto, que se hizo reaccionar en esta forma posteriormente.

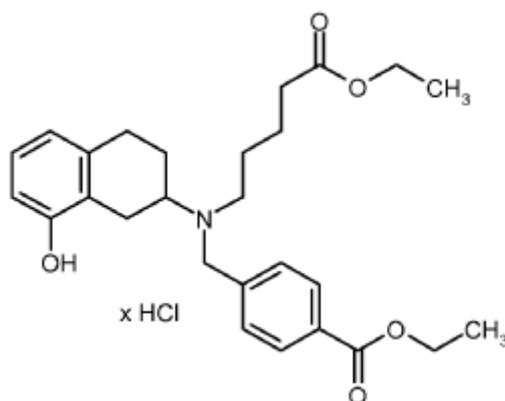
20 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

Se obtuvo material limpio para la espectroscopía de RMN mediante cromatografía en gel de sílice de una muestra con un gradiente de eluyente de diclorometano y 0-12 % de metanol.

25 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9,18 (s, 1H), 7,85-7,96 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (c, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,60-2,93 (m, 4H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,28-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 4A

30 Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-[[[5-etoxi-5-oxopentil)(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)amino]metil]benzoico *rac*



5 Se disolvieron 8,8 g (20,7 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 270 ml de THF y 130 ml de metanol y se agitó tras adición de 25,5 ml de sosa cáustica 5 N durante la noche a temperatura ambiente. Luego se acidificó con 27 ml de ácido clorhídrico 5N, se concentró la mezcla y se secó el residuo a alto vacío. Se disolvió el residuo (15,7 g, tras CL-EM aún más material de partida contenido) en etanol, se adicionó de nuevo 25,5 ml de sosa cáustica 5N y se agitó a reflujo durante 1 h. Luego se concentró de nuevo y se co-distiló el residuo dos veces con etanol. El residuo que queda contenía según CL-EM (procedimiento 2) hasta 79 % el ácido dicarboxílico 4-[[[(4-carboxibutil)(8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)amino]metil]benzoico ($R_t = 0,61$ min; EM (ESIpos): $m/z = 398$ $[M+H]^+$).

10 Se disolvió este residuo en 210 ml de etanol, se adicionó por goteo 1,9 ml de cloruro de tionilo y se agitó durante 6 h a 65 °C. Se diluyó con más etanol hasta que se pudiese agitar el preparado, y se agitó de nuevo durante 6 h a 65 °C. Tras adición de otros 10 ml de cloruro de tionilo se agitó de nuevo durante la noche a 65 °C. Tras el enfriamiento se succionó el material inorgánico y se lavó el residuo con etanol. Se adicionó al filtrado concentrado (aprox. 17 g) aprox. 100 ml de etanol, se agitó bien y se succionó de nuevo. El sólido se lavó con aprox. 50 ml de etanol y se secó a vacío a 40 °C.

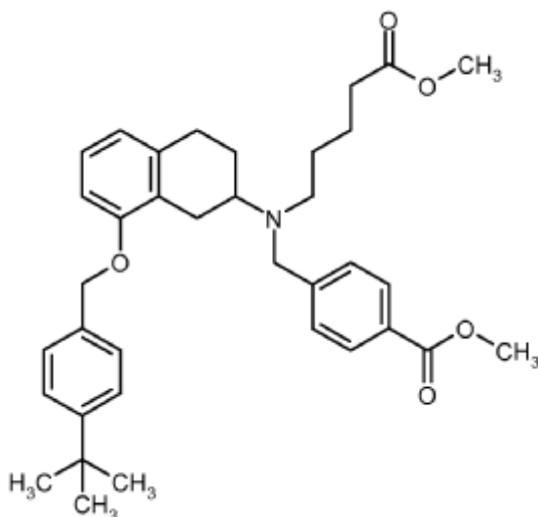
15 Rendimiento: 4,3 g de un sólido pardo

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,86$ min; EM (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$

20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10,32-10,57 (a, 1H), 9,52-9,65 (m, 1H), 7,98-8,09 (m, 2H), 7,76-7,93 (m, 2H), 6,88-7,01 (m, 1H), 6,60-6,71 (m, 1H), 6,48-6,61 (m, 1H), 4,22-4,77 (m, 4H), 3,94-4,09 (m, 2H), 3,49-3,73 (m, 1H), 2,95-3,28 (m, 3H), 2,60-2,93 (m, 3H), 2,14-2,45 (m, 3H), 1,38-2,00 (m, 6H), 1,25-1,38 (m, 3H), 1,08-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 5A

4-[[[8-[(4-terc-Butilbenzoil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il](5-metoxi-5-oxo-pentil)amino]metil]benzoato de metilo *rac*



25 Se disolvieron 550 mg (1,29 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 35 ml de DMF, se adicionaron 320 μ l (1,6 mmol) de bromuro de 4-terc-butilbenzilo así como 1,4 g (4,14 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se adicionó luego a la mezcla agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se secaron

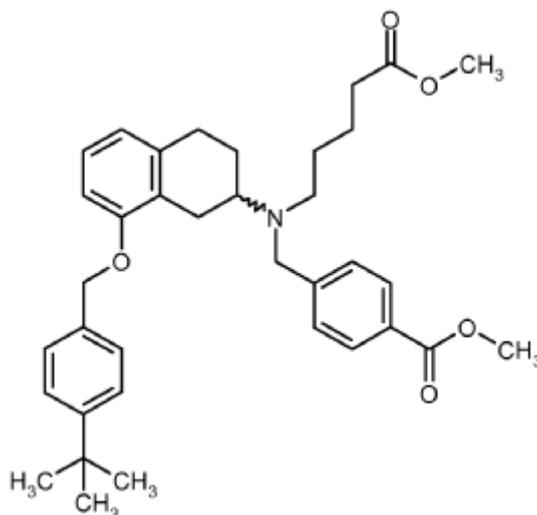
y concentraron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Se purificó el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa (procedimiento 1).

Rendimiento: 230 mg (31 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,32$ min; EM (ESIpos): $m/z = 572$ $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 6A y ejemplo 7A**

4-[[{8-[(4-terc-Butilbencil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il}(5-metoxi-5-oxo-pentil)amino]metil]benzoato de metilo *ent* (*enantiómero 1 y 2*)



10 Se separaron 160 mg del 4-[[{8-[(4-terc-butilbencil)oxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il}(5-metoxi-5-oxopentil)amino]metil]benzoato de metilo racémico del ejemplo 5A mediante HPLC preparativa en fase dural en los enantiómeros [preparación de muestra: se disolvió la sustancia en 10 ml de isopropanol y se adicionó a la solución 10 ml de hexano; volumen de inyección: cada 1 ml; columna Daicel Chiralpak OD-H, 250 mm x 20 mm; agente eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 18 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: RT]:

Ejemplo 6A (*enantiómero 1*):

15 Rendimiento: 34 mg

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,43$ min; EM (ESIpos): $m/z = 572$ $[M+H]^+$

HPLC (procedimiento 5): $R_t = 5,28$ min, 99,5 % ee

20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,83-7,98 (m, 2H), 7,27-7,57 (m, 6H), 6,95-7,07 (m, 1H), 6,74-6,84 (m, 1H), 6,58-6,70 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,65-3,83 (m, 5H), 3,53 (s, 3H), 2,61-2,99 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 3H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

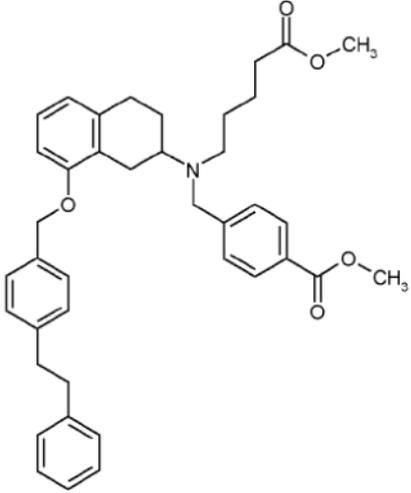
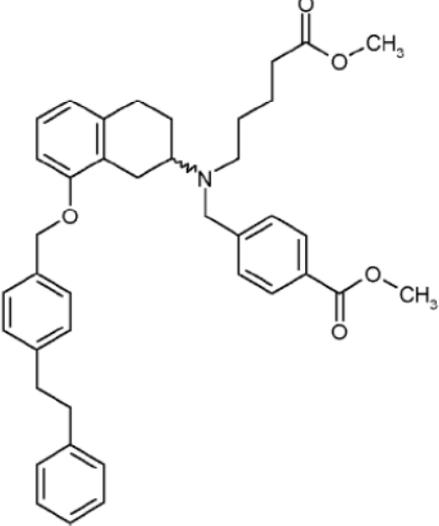
Ejemplo 7A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 31 mg

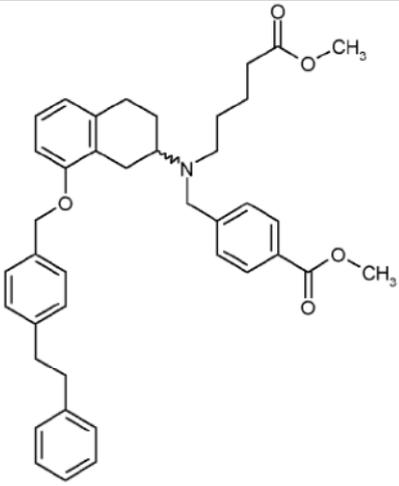
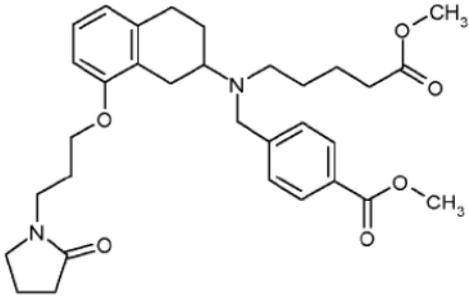
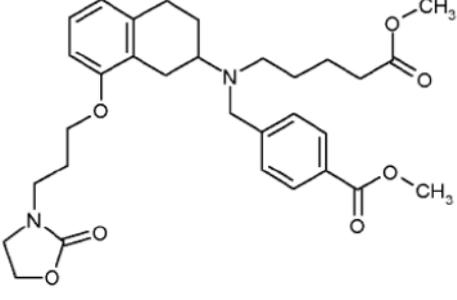
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,43$ min; EM (ESIpos): $m/z = 572$ $[M+H]^+$

HPLC (procedimiento 5): $R_t = 6,02$ min, 96,7 % ee.

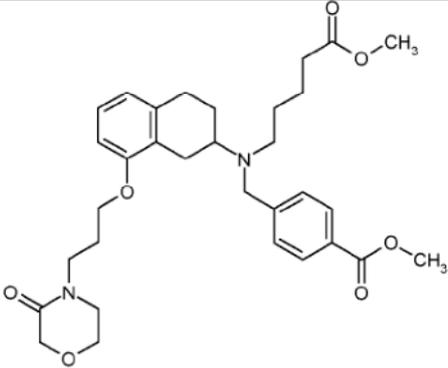
25 De forma análoga al protocolo para el ejemplo 5A se prepararon los siguientes compuestos partiendo de 4-[[{8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il}(5-metoxi-5-oxopentil)amino]metil]-benzoato de metilo y el halogenuro de alquilo indicado respectivamente:

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Rendimiento: datos analíticos
8A	 <p style="text-align: center;"><i>(Racemato)</i></p>	1-(Clorometil)-4-(2-feniletil)-benceno	14 % d. t. CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,22$ min, m/z) 620 $[M+H]^+$
9A	 <p style="text-align: center;"><i>(Enantiómero 1)</i></p>	Ejemplo 8A ¹⁾	34 % d. t. CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,19$ min, m/z) 620 $[M+H]^+$; HPLC (procedimiento 6): $R_t = 4,56$ min, > 99,5 % ee

(continuación)

<p>10A</p>	 <p>(Enantiómero 2)</p>	<p>Ejemplo 8A¹⁾</p>	<p>35 % d. t. CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min, $m/z = 620$ $[M+H]^+$; HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,26$ min, > 96,8 % ee</p>
<p>11A</p>	 <p>(Racemato)</p>	<p>1-(3-cloro-propil)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>10 % d. t. CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 551$ $[M+H]^+$</p>
<p>12A</p>	 <p>(Racemato)</p>	<p>3-(3-Cloro-propil)-1,3-oxazolidin-2-ona</p>	<p>55 % d. t. CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 553$ $[M+H]^+$</p>

(continuación)

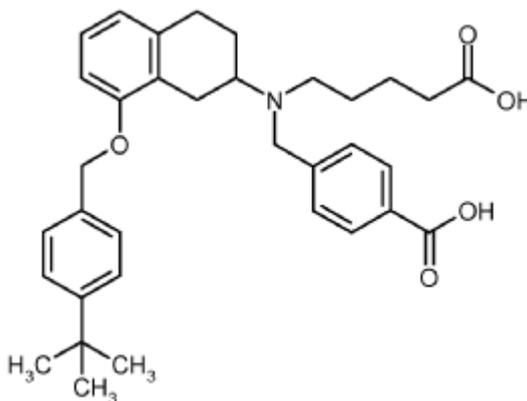
13A	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	4-(3-Bromo-propil)- morfolin-3-ona	14 % d. t. CL- EM (procedimiento 2): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 567$ [M+H] ⁺
¹⁾ Procedimiento de separación enantiomérica:			

Preparación de muestra: se disolvieron 100 mg del racemato en 10 ml de isopropanol y se adicionó a la solución 10 ml de hexano; volumen de inyección: cada uno 0,1 ml; columna Daicel Chiralpak IA, 250 mm x 20 mm; agente eluyente: etanol/metil-terc-butiléter 75:25 (v/v); Flujo: 18 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: RT.

5 Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Ácido 4-[[[8-[(4-terc -Butilbencil)oxi]-1,2,3,4-tetrahdronaftalin-2-il](4-carboxibutil)metil]benzoico *rac*



- 10 Se disolvieron 68,5 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 0,5 ml de metanol y 1 ml de dioxano, se adicionaron 0,15 ml de sosa cáustica al 45 % y 0,2 ml de agua y luego se agitó durante 45 min en baño de temperatura a 100 °C. Se diluyó luego la suspensión lechosa con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo varias veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 1).

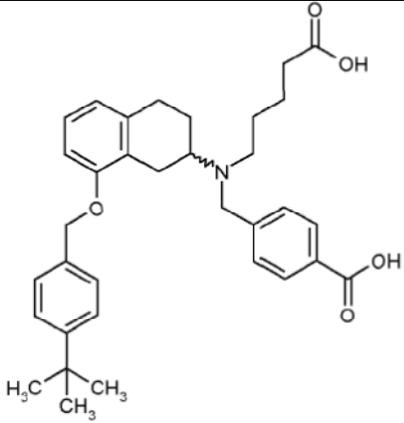
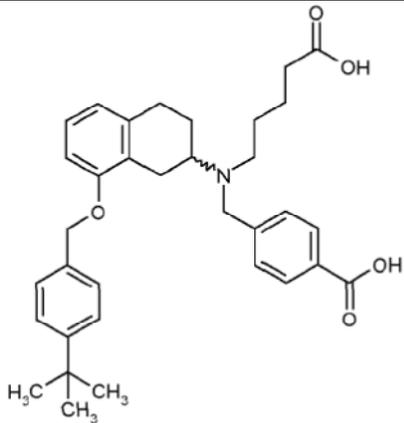
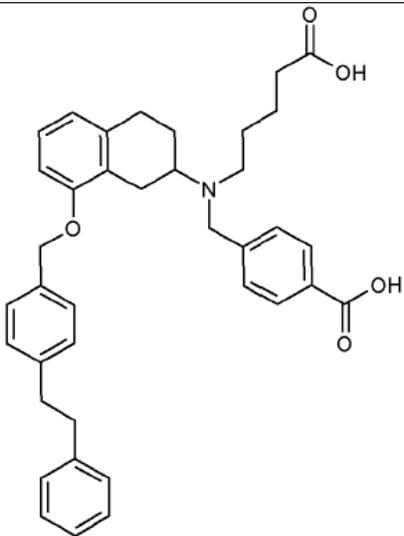
Rendimiento: 50,5 mg (76 % d. t.)

- 15 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 544$ [M+H]⁺

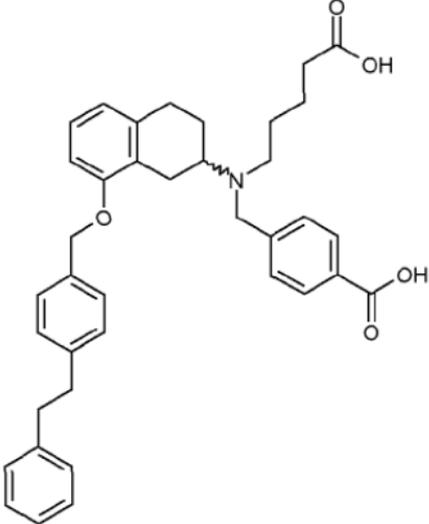
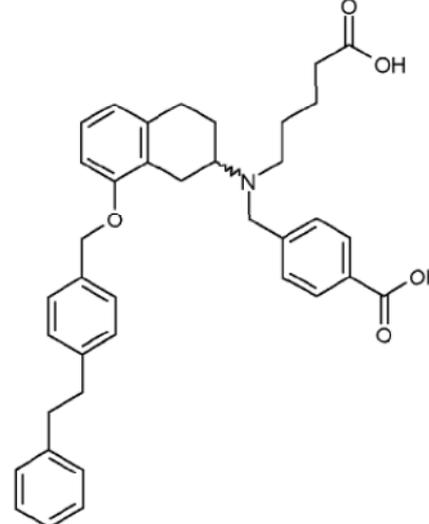
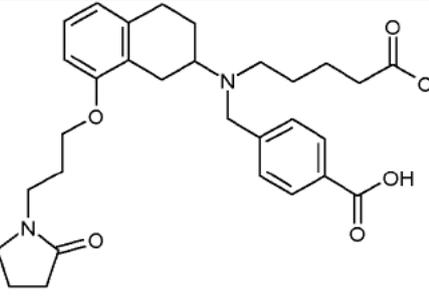
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,92 (d, 2H), 7,28-7,63 (m, 6H), 7,04 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,95-5,20 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,69-3,92 (m, 2H), 2,65-3,01 (m, 4H), 2,18 (s a, 2H), 1,87-2,08 (m, 1H), 1,39-1,70 (m, 5H), 1,32 (s, 9H).

De forma análoga a la prescripción del ejemplo 1 se prepararon los siguientes compuestos:

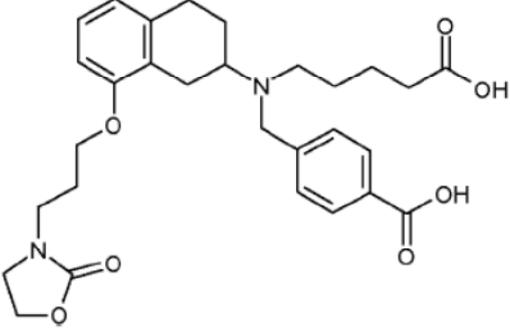
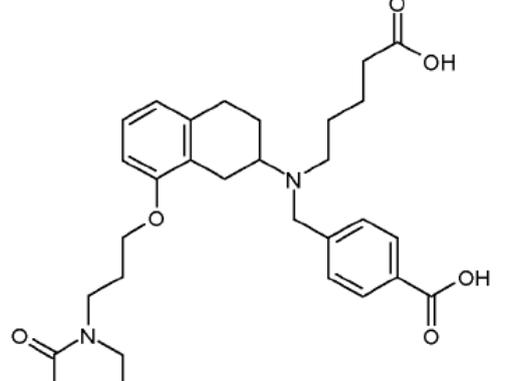
20

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Rendimiento: datos analíticos
2	 <p data-bbox="486 835 663 869"><i>(Enantiómero 1)</i></p>	6A	73 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 544$ $[M+H]^+$
3	 <p data-bbox="486 1332 663 1366"><i>(Enantiómero 2)</i></p>	7A	28 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 544$ $[M+H]^+$
4	 <p data-bbox="507 1942 639 1975"><i>(Racemato)</i></p>	8A ¹⁾	87 % d. t.; CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 592$ $[M+H]^+$

(continuación)

5	 <p style="text-align: center;">(Enantiómero 1)</p>	9A	72 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 592$ $[M+H]^+$; HPLC (procedimiento 6): $R_t = 4,56$ min, > 99,5 % ee
6	 <p style="text-align: center;">(Enantiómero 2)</p>	10A	68 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 592$ $[M+H]^+$; HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,26$ min, > 96,8 % ee RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,88 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,12-7,37 (m, 9H), 6,93-7,06 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74 (dd, 2H), 2,62-2,95 (m, 8H), 2,15 (t, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,31-1,68 (m, 5H).
7	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	11A ⁽¹³⁾	84 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 523$ $[M+H]^+$

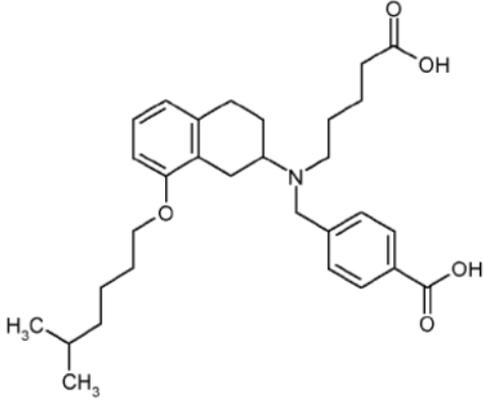
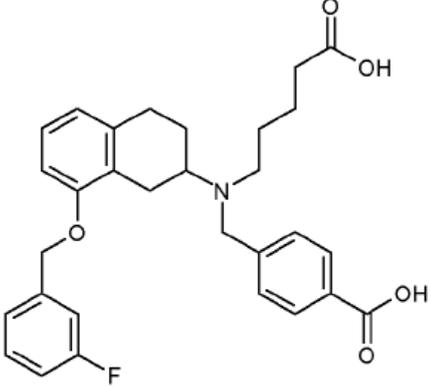
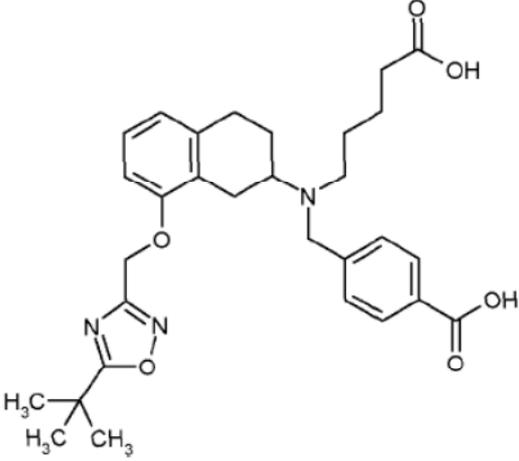
(continuación)

8	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	12A ²⁾	21 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): R _t = 0,72 min, m/z = 525 [M+H] ⁺
9	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	13A ¹⁾⁴⁾	79 % d. t.; CL-EM (procedimiento 2): R _t = 0,72 min, m/z = 539 [M+H] ⁺
<p>¹⁾ Para finalizar se adicionó aquí a la mezcla de reacción con ácido fórmico diluido y se purificó directamente mediante HPLC preparativa</p> <p>²⁾ Se llevó a cabo la hidrólisis del éster a una temperatura del baño de 50 °C</p> <p>³⁾ Se llevó a cabo la hidrólisis del éster a una temperatura del baño de 70 °C</p> <p>⁴⁾ Se llevó a cabo la hidrólisis del éster a temperatura ambiente</p>			

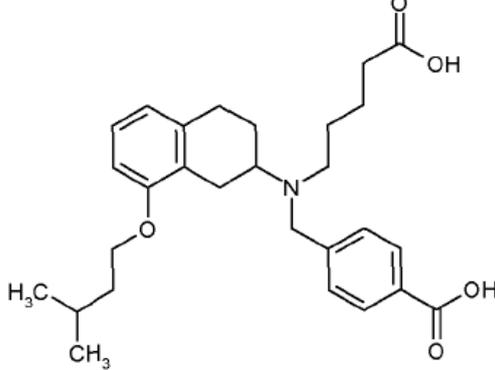
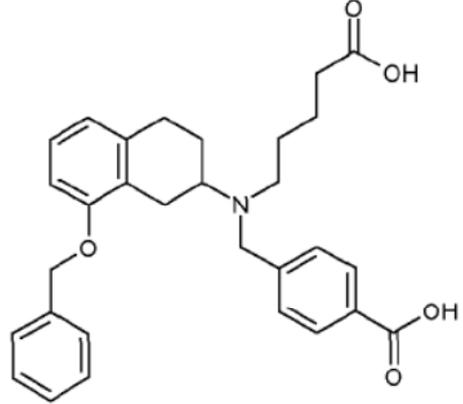
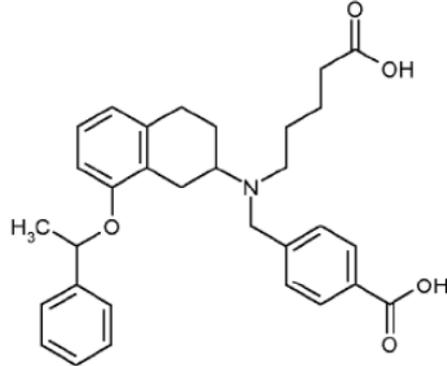
Prescripción general para la preparación de otros ejemplos de realización mediante síntesis paralela:

- Se dispusieron respectivamente 1,2 equivalentes (0,12 mmol) del halogenuro de alquilo en cuestión en una cavidad de una placa de microtítulos de 96 "pocillos" y se adiciono una solución de 47 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 0,6 ml de DMF. A esta mezcla se añadieron 44 mg (0,32 mmol) de carbonato de potasio. La placa de microtítulos se cubrió y se agitó durante la noche a 80 °C. Luego se filtró, se adicionó al filtrado 0,6 ml de sosa cáustica 4N, se cubrió de nuevo y se agitó a 60 °C durante la noche. Luego se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en 0,6 ml de DMSO y se purificó directamente por CL-EM preparativa (procedimiento 7 u 8). Las fracciones que contienen producto se concentraron mediante secador centrífugo. Se disolvió y reunió el residuo de las fracciones individuales en 0,6 ml de DMSO. A continuación se evaporó por completo el disolvente en el secador centrífugo.

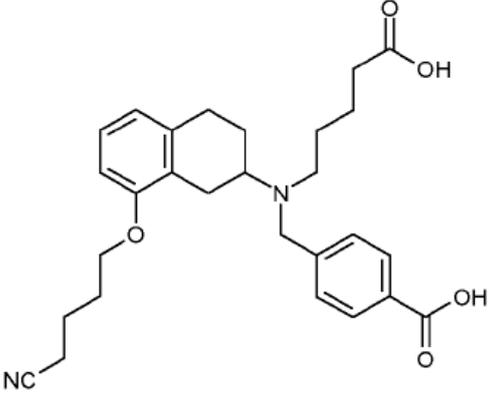
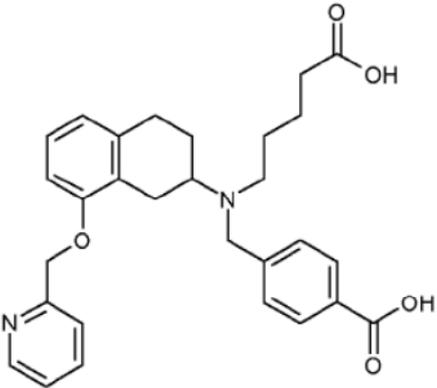
Tras este protocolo se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	CL-EM (procedimiento 9)
10	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	R _t = 1,01 min, m/z = 496 [M+H] ⁺
11	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	R _t = 0,93 min, m/z = 506 [M+H] ⁺
12	 <p style="text-align: center;">(Racemato)</p>	R _t = 0,90 min, m/z = 536 [M+H] ⁺

(continuación)

13	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	$R_t = 0,95 \text{ min, } m/z = 468 [M+H]^+$
14	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	$R_t = 0,92 \text{ min, } m/z = 486 [M+H]^+$
15	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	$R_t = 0,93 \text{ min, } m/z = 502 [M+H]^+$

(continuación)

<p>16</p>	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	<p>R_t = 0,85 min, m/z = 479 [M+H]⁺</p>
<p>17</p>	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	<p>R_t = 0,80 min, m/z = 489 [M+H]⁺</p>

B. Evaluación de la actividad farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede evidenciar en los siguientes ensayos:

5 B-1. Actividad en línea de células reporteras de guanilatociclasa recombinante

La actividad celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea de células reporteras de guanilatociclasa recombinante como se describió por parte de F. Wunder y col., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

Se indican en la tabla 1 resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención.

10 Tabla 1: actividad de activación de sGC en las células reporteras de CHO *in vitro*

Ejemplo nº	MEC [nM]
1	0,3
4	3,0
5	0,3
10	30
11	300
(MEC = concentración efectiva mínima).	

B-2. Estimulación de la actividad de enzima sGC

5 Guanilatociclasa soluble (sGC) transforma con estimulación GTP en GMPc y pirofosfato (PPi). PPi se detecta con ayuda del ensayo descrito a continuación. La señal que se genera en el ensayo aumenta con reacción progresiva y sirve como medida para la actividad del enzima de sGC con la estimulación dada.

10 Para la realización del ensayo se disponen 29 μM de solución de enzima [guanilatociclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka y col., J. Mol. Med. 77, 14-23 (1999)) en TEA 50 mM, MgCl_2 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5] en una microplaca y se incorporan 1 μl de la sustancia que se va a ensayar (como solución diluida en serie en DMSO). El preparado se incuba durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20 μl de mezcla de detección [luciferasa Firefly 1,2 nM (luciferasa *Photinus pyralis*, compañía Promega), deshidro-luciferina 29 μM (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72, 358 (1957)), luciferina 122 μM (compañía Promega), ATP 153 μM (compañía Sigma) y DTT 0,4 mM (compañía Sigma) en TEA 50 mM, MgCl_2 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5]. La reacción del enzima se inicia mediante adición de 20 μl de solución de sustrato [guanosin-5'-trifosfato 1,25 mM (compañía Sigma) en TEA 50 mM, MgCl_2 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5] y se mide de forma continua por luminometría. La medida de la estimulación mediante la sustancia que se va a ensayar se puede determinar en relación a la señal de la reacción no estimulada.

20 Mediante adición de 1H-1,2,4-oxadiazol[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ) 25 μM a la solución de enzima y a continuación incubación durante 30 minutos se estudia la activación de la guanilatociclasa sin hemo y se compara con la estimulación del enzima nativo.

Se indican en la tabla 2 resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 2: actividad de activación en enzima sGC *in vitro*

Ejemplo nº	MEC [nM]	CE ₅₀ [nM]
1	0,12	8,5
4	0,7	7,5
5	0,13	1,4
7	830	
9	700	
10	48	620
11	200	
12	205	

(MEC = concentración efectiva mínima; CE₅₀ = concentración a 50 % de la actividad máxima).

B-3. Efecto relajante vascular *in vitro*:

25 Se narcotizan o sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aprox. 50 mg/kg) y se desangran. Se expone la arteria safena y se corta en anillos de 3 mm de anchura. Se montan individualmente los anillos cada uno en un par de ganchos abiertos en el extremo en forma de triángulo de alambre especial fuerte de 0,3 mm (Remanium[®]). Cada anillo se aplica con pretensión en baño de órgano de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit desgasificada con carbogén calentado a 37 °C de la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero bovino 0,001 %. La fuerza de contracción se registra con células UC2 de Statham, se refuerza y se digitaliza con transductores A/D (DAS- 1802 HC, Keithley Instruments, Munich) así como paralelamente sobre un grabador de líneas. Se inducen las contracciones mediante adición de fenilefrina.

35 Tras varios ciclos de control (por lo general 4) se añade las sustancias que se va a ensayar en cada proceso en dosificación creciente y se compara la altura de la contracción conseguida con el influjo de la sustancia de ensayo con la altura de la contracción conseguida en el último proceso. De ahí se calcula la concentración que se requiere para reducir la contracción conseguida en el control previo hasta el 50 % (valor CI₅₀). El volumen de aplicación estándar es de 5 μl . La proporción de DMSO en la solución baño corresponde a 0,1 %.

Se indican en la tabla 3 resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla 3: efecto de relajación vascular *in vitro*

Ejemplo nº	CI ₅₀ [nM]
1	113
5	9140
6	4380

B-4. Medida radiotelemétrica de presión sanguínea y frecuencia cardiaca en ratas SH despiertas

- 5 Para las medidas descritas a continuación en ratas SH despiertas se usa un sistema de telemetría adquirido comercialmente en la compañía Data Sciences International DSI, EEUU.

El sistema se compone de 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptor, que están unidos por un Multiplexer con un (3) ordenador de adquisición de datos. El dispositivo de telemetría hace posible un registro continuo de presión sanguínea y frecuencia cardiaca en animales despiertos en su hábitat.

- 10 Los estudios se llevan a cabo en ratas hembra adultas espontáneamente hipertensivas (ratas SH) con un peso corporal de > 200 g. Los animales de ensayo se mantienen tras el implante del emisor individualmente en jaulas Makrolon de tipo 3. Estas tienen acceso libre a pienso convencional y agua. El ritmo de día/noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación del local a las 6:00 por la mañana y a las 19:00 horas por la tarde.

- 15 Los emisores de telemetría usados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer ensayo en condiciones asépticas. Los animales así instrumentalizados se pueden usar repetidamente tras curarse de las heridas y asimilación interna del implante.

- 20 Para el implante se narcotizan los animales sobrios con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan ampliamente en la parte ventral. Tras apertura de la cavidad torácica a lo largo de la línea alba se usa el catéter de medida relleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación craneal en la *Aorta descendens* y se sujeta con un adhesivo de tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared torácica y se cierra la herida por capas. Se administra post-operativamente para la profilaxis de la infección un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c).

Desarrollo del ensayo:

- 25 Las sustancias que se van a ensayar se administran respectivamente por vía oral a un grupo de animales (n = 6) por sonda esofágica. Correspondiendo a un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en una mezcla de disolventes o se suspenden en tilosa al 0,5 %. Se usa un grupo de animales tratado con disolvente como control.

El dispositivo de medida de telemetría se configura para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

- 30 A las ratas instrumentadas que quedan vivas en la instalación se les asigna respectivamente una antena receptora (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados se pueden activar mediante un interruptor magnético incorporado activable desde fuera y se conecta en el transcurso del ensayo para el envío. Las señales irradiadas pueden registrarse mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) en línea y se procesan en correspondencia. La presentación de los datos se realiza respectivamente en un orden abierto a tal efecto, que porta el número de ensayo.

En el desarrollo convencional se miden cada 10 segundos de duración: (1) presión sanguínea sistólica: (SBP), (2) presión sanguínea diastólica (DBP), (3) presión media arterial (MAP) y (4) frecuencia cardiaca (HR).

- 40 El registro de valores medidos se repite a intervalos de 5 minutos con control de cálculo. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con el barómetro de medida real y se aportan en datos individuales. Otros detalles técnicos se indican en la documentación del fabricante (DSI).

- 45 La administración de las sustancias de ensayo se realiza el día del ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la aplicación se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas. Tras el final del ensayo se clasifican los datos individuales recogidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor cero se asume el punto de tiempo de 2 horas previas a la aplicación de sustancia, de modo que los datos seleccionados comprenden el intervalo temporal de 7:00 horas del día del ensayo a las 9:00 horas del día siguiente.

Los datos se revisan por un tiempo preajutable mediante determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos, valor medio de 30 minutos) y se transmiten como datos de texto a un soporte de datos. Los valores medidos preclasificados y comprimidos se trasladan a Excel y se representan en tablas.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

10 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido: 212 mg. Diámetro: 8 mm, radio de curvatura: 12 mm.

Preparación:

15 Se granulan la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución de PVP al 5 % (m/m) en agua. Tras el secado, se mezcla el granulado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para formato del comprimido, véase anteriormente) Como valor nominal para la compresión, se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

20 1.000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1.000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

Preparación:

25 Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel, se agita aproximadamente durante 6 horas

Solución administrable por vía oral:

Composición:

30 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

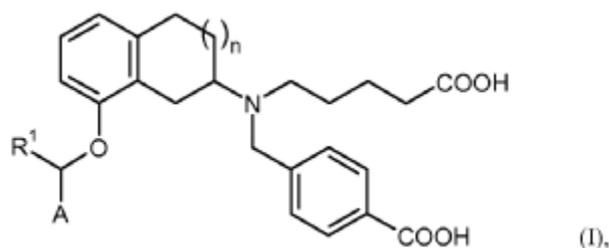
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la solución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución por vía i.v.:

35 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención a una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente tolerable (por ejemplo solución isotónica de sal común, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). Se esteriliza la solución por filtración dado el caso y/o se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

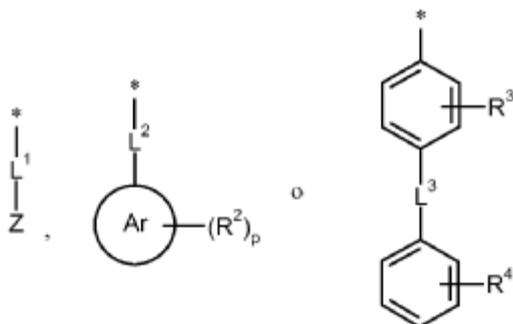
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 n representa el número 1,
 R¹ representa hidrógeno o metilo,
 y
 A representa un grupo de fórmula



- 10 en las que
 * caracteriza los puntos de unión respectivos con el resto de la molécula,
 L¹ significa alcano (C₁-C₅)-diílo de cadena lineal, que puede estar sustituido una o dos veces con metilo y una o dos veces con flúor,
 Z significa hidrógeno, flúor, ciano, trifluorometilo o un grupo de fórmula



- en la que
 ** caracteriza los puntos de unión con el grupo L¹,
 x representa los números 1, 2 ó 3, en donde uno de estos grupos CH₂ se puede intercambiar con -O-, y
 R^{5A} y R^{5B} representan independientemente uno de otro hidrógeno o metilo,
 20 L² significa un enlace o alcano (C₁-C₅)-diílo de cadena lineal,
 Ar significa fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros con hasta tres heteroátomos de anillo del grupo de N, O y/o S,
 R² significa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

p significa los números 0, 1 ó 2,

en donde en el caso de que el sustituyente R² aparezca dos veces sus significados individuales pueden ser iguales o diferentes,

L³ significa un enlace, -O-, -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-,

5 y

R³ y R⁴ significan independientemente uno de otro hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄) y trifluorometoxi,

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

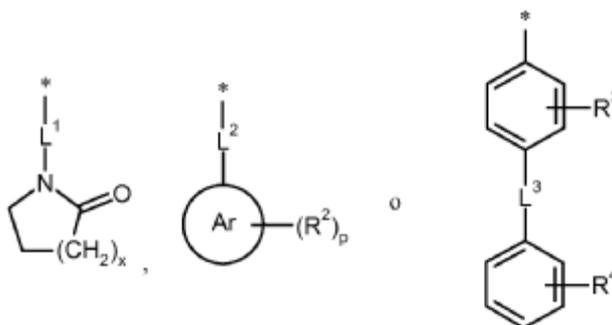
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

10 n representa el número 1,

R¹ representa hidrógeno,

y

A representa un grupo de fórmula



15 en la que

* caracteriza los puntos de unión respectivos con el resto de la molécula,

L¹ significa alcano (C₂-C₄)-diilo de cadena lineal,

x significa los números 1 ó 2, en donde uno de estos grupos CH₂ puede estar intercambiado con -O-,

L² significa un enlace o -CH₂-,

20 Ar significa fenilo, piridilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo,

R² significa un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

p significa los números 0, ó 1,

L³ significa un enlace o -CH₂-CH₂-,

y

25 R³ y R⁴ significan independientemente uno de otro hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo,

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

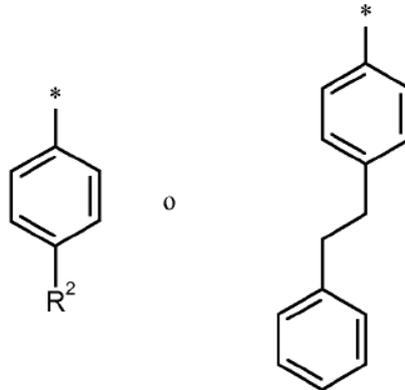
3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

n representa el número 1,

30 R¹ representa hidrógeno,

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

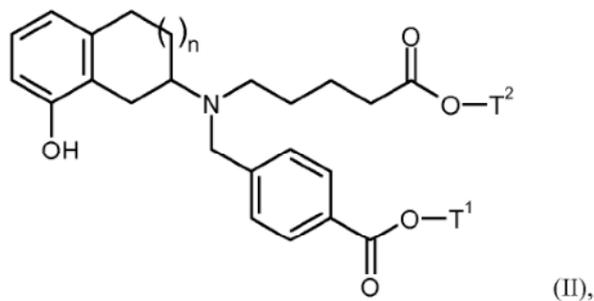
* caracteriza los puntos de unión respectivos con el resto de la molécula

5 y

R² significa metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo,

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

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



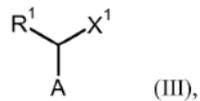
10

en la que n tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3

y

T¹ y T² son iguales o distintos y representan alquilo (C₁-C₄),

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



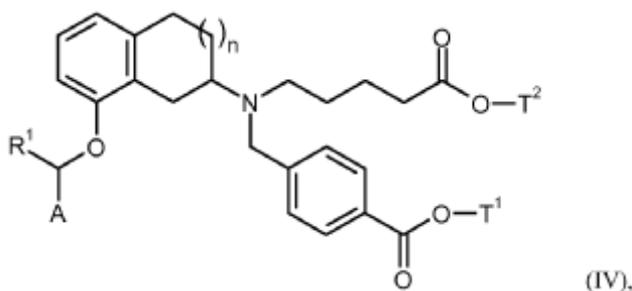
15

en la que R¹ y A tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3

y

X¹ representa un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

dando un compuesto de fórmula (IV)



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

y estos se transforman luego mediante hidrólisis de las agrupaciones éster $-C(O)OT^1$ y $-C(O)OT^2$ en el ácido dicarboxílico correspondiente de fórmula (I),

- 5 y se separan los compuestos así obtenidos de fórmula (I) dado el caso en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
5. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 6. Compuesto para el uso según reivindicación en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
7. Uso de un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
- 15 8. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
9. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de guanilatociclasa, agentes de efecto antitrombótico, agentes de reducción de la presión sanguínea así como los agentes de modificación del metabolismo.
- 20 10. Medicamento según las reivindicaciones 8 ó 9 para el tratamiento para el uso en el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

25