

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 493**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2011 E 11815927 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2603512**

54 Título: **Derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona**

30 Prioridad:

13.08.2010 US 373483 P

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

05.04.2016

73 Titular/es:

**BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA. (100.0%)
Rua das Olimpíadas, 242 - 3 andar, Vila Olímpia
04551-000 São Paulo - SP, BR**

72 Inventor/es:

**SACURAI, SÉRGIO LUIZ;
ZAIM, MÁRCIO HENRIQUE;
TOUZARIM, CARLOS EDUARDO DA COSTA;
KEPPLER, ARTUR FRANZ y
DE NUCCI, GILBERTO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 565 493 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 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona

5 CAMPO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención describe una serie de derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, mezclas de ellos, sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los contienen, procesos para su preparación, el uso de dichos compuestos como inhibidores de los enzimas fosfodiesterasas y como inhibidores del enzima fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5). En particular el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o mezclas de ellos (en cualquier relación).

La presente invención también describe derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, mezclas de los mismos (en cualquier relación) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para emplearlos en el tratamiento de la disfunción eréctil, en trastornos y/o estados que se pueden tratar por relajación de los tejidos y en estados que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE-5. En particular el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o mezclas de ellos (en cualquier relación).

20 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

Antes de la aparición del primer tratamiento por vía oral, la impotencia sexual masculina se trataba con inyecciones intracavernosas y otros medios, debido en concreto a las dudas sobre las reacciones adversas que la administración oral podía producir en los humanos. En el tratamiento de la disfunción eréctil con inyecciones intracavernosas se usaba papaverina y pentoxifilina, por ejemplo. Otros medios menos eficientes de tratamiento eran por ejemplo las psicoterapias y los implantes quirúrgicos.

El tratamiento oral es el más aceptable para el hombre y surgió de la investigación clínica por el uso de inhibidores del GMPc-PDE, más específicamente del PDE-5. El precursor de estos compuestos era la 5-[2-etoxi-5-(4-metil-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, o sildenafil, que tiene propiedades vasodilatorias y potencia los efectos del óxido nítrico. El sildenafil es el ingrediente activo del fármaco Viagra®.

Más tarde se desarrollaron otros compuestos inhibidores del PDE-5 que están citados en numerosas publicaciones de la literatura técnica, así como en publicaciones de patentes, tales como el vardenafil, ingrediente activo del fármaco Levitra®, y el tadalafil, ingrediente activo del fármaco Cialis®.

Los compuestos de la presente invención, los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, también son inhibidores del enzima fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5).

DESCRIPCIÓN DE LA PRESENTE INVENCION

Por tanto la presente invención tiene por objeto proporcionar nuevos compuestos derivados de la 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, mezclas de ellos (en cualquier relación), sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los contengan y sean efectivas para el tratamiento de la disfunción eréctil, siendo dichos compuestos sustancias relajantes de los tejidos y/o inhibidoras de los enzimas fosfodiesterasas, que tienen propiedades vasodilatorias y efectos relajantes, en particular inhibidoras del PDE-5. En concreto el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o mezclas de ellos (en cualquier relación).

La presente invención también tiene por objeto proporcionar procesos de preparación de compuestos derivados de la 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y sus mezclas. En concreto del derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, de su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o de mezclas los mismos (en cualquier relación).

Además la presente invención tiene por objeto proporcionar composiciones farmacéuticas que contengan una cantidad efectiva de uno de los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona o de sus mezclas (en cualquier relación) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular composiciones farmacéuticas que contengan el derivado (*R*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (*S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o mezclas de ellos (en cualquier relación).

65

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento que lleve una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona o de sus mezclas (en cualquier relación) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular medicamentos que contengan el derivado (R)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, su enantiómero (S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o mezclas de ellos (en cualquier relación).

Otro objetivo más de la presente invención es el uso de uno de los derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona o de sus mezclas (en cualquier relación) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento curativo y/o profiláctico de la disfunción eréctil, de los trastornos y/o enfermedades que se pueden tratar por relajación de los tejidos y de trastornos que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE-5 en un animal. En particular del derivado (R)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona, de su enantiómero (S)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1H-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona y/o de mezclas de ellos (en cualquier relación).

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

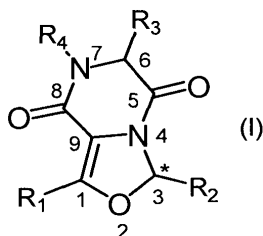
En la figura 1 se muestran los efectos relajantes del compuesto 2 (BL 106) en tejido de uréter humano aislado. La figura 1 representa la curva de respuesta a la concentración de BL 106 en uréter aislado de humano. Los datos son la media \pm ESM, n = 3 ensayos.

En la figura 2 se muestran los efectos relajantes del compuesto 2 (BL 106) en tejido arterial pulmonar aislado de conejo. La figura 2 representa la curva de respuesta a la concentración de BL 106 en arteria pulmonar aislada de conejo.

En la figura 3 se muestran los efectos relajantes del compuesto 2 (BL 106) en tejido de cuerpo cavernoso humano aislado (figura 3A) y en tejido de cuerpo cavernoso aislado de conejo (figura 3B). La figura 3 representa la curva de respuesta a la concentración de BL 106 en cuerpo cavernoso aislado de humano (A) y conejo (B). Los datos son la media \pm ESM, n = 3 ensayos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención describe derivados de 6,7-dihidro-3H-oxazolo[3,4-a]pirazin-5,8-diona con las estructuras representadas en la fórmula (I):



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R¹ representa un grupo aromático, condensado o no (opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones), un grupo heteroaromático que lleva uno o más heteroátomos o grupos indol (opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones), alquenil C₂₋₆-carbonilo (opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones), aromático bicíclico (opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones) o heteroaromático bicíclico que lleva uno o más heteroátomos (opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones);

R^B representa halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, aril-alquilo C₁₋₃, alquil- o heteroaril-alquilo C₁₋₃;

R² representa un grupo aromático que lleva uno o más heteroátomos o un grupo aromático bicíclico que lleva uno o más heteroátomos o grupos metilen-3,4-dioxifenilo, o un grupo heteroaromático que lleva uno o más heteroátomos;

R³ representa hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, aril-alquilo C₁₋₃, alquil- o heteroaril-alquilo C₁₋₃;

En un aspecto, el "alquenil C₂₋₆-carbonilo" de R¹ representa uno o más grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, conjugados o no con un grupo carbonilo.

En un aspecto, el "arilo" de R^B y R⁴, p.ej. aril-alquilo C₁₋₃, representa un grupo fenilo o fenilo sustituido una o más veces (p.ej. 1, 2 o 3) con halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o metilendioxi. En otro aspecto, el "heteroarilo" de R^B y R⁴, p.ej. heteroaril-alquilo C₁₋₃, representa un grupo furilo o piridilo sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆. En otro aspecto, el "cicloalquilo C₃₋₈" de R^B y R⁴, p.ej. cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₃, representa un

anillo monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los de cicloalquilo C₃₋₆: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alquilo" puede representar una cadena alquílica lineal o ramificada. Por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₄ puede representar metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo. El término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada, p.ej. grupos vinilo y alilo. El término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada, p.ej. acetileno. El término "halógeno" puede representar átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo C₁₋₆" puede representar un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono sustituido con uno o más (p.ej. 1, 2 o 3) átomos de halógeno.

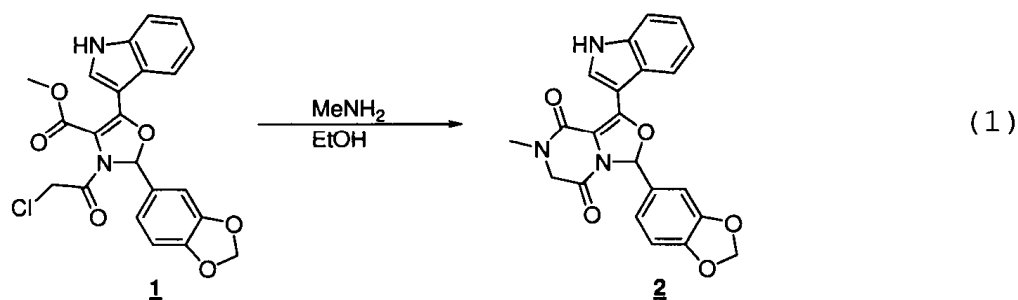
Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y existir por consiguiente como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Por ejemplo, en la fórmula (I) hay un centro quiral indicado con un asterisco. Por lo tanto la presente invención incluye uno o más enantiómeros y mezclas de los mismos (en cualquier relación).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir con diferentes formas tautómeras y la presente invención incluye una o más de ellas y sus mezclas (en cualquier relación).

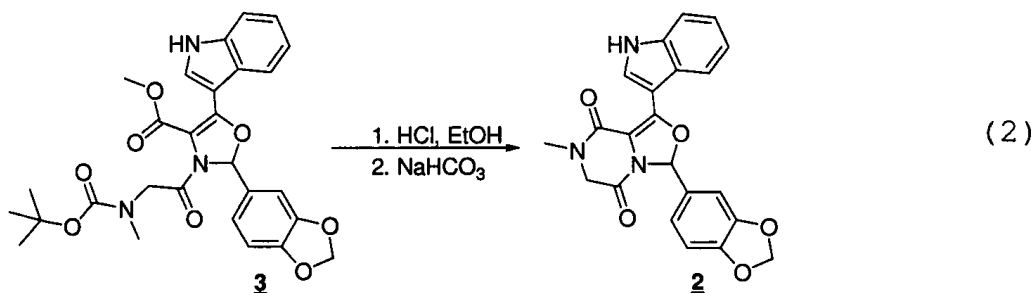
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) que poseen un centro básico están formadas por la adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos incluyen sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metansulfonato, bencenosulfonato y *p*-toluensulfonato. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en sales farmacéuticamente aceptables, concretamente en sales de metales alcalinos con bases. Por ejemplo sales de sodio y potasio.

En una forma de ejecución los compuestos de la presente invención tienen una estructura representada por la fórmula (I), donde R¹ representa un grupo indol, R² representa un grupo 3,4-metilendioxfenilo, R³ representa hidrógeno y R⁴ representa un grupo metilo. En una forma de ejecución preferida los compuestos de la presente invención son (*R*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona y/o su enantiómero (*S*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona.

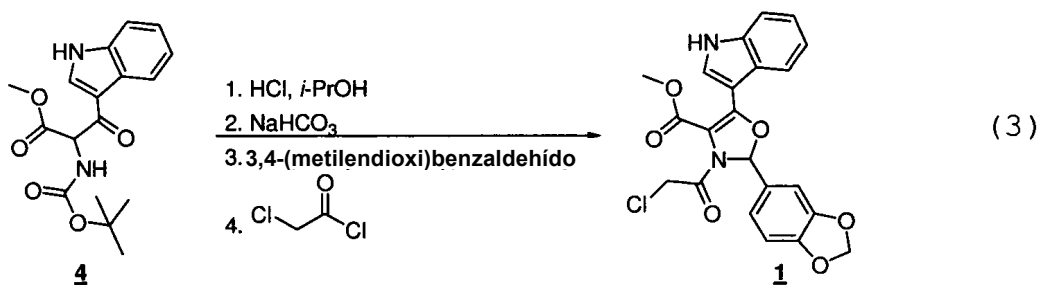
El compuesto (*R,S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (**2**) según la presente invención se puede preparar mediante la reacción del compuesto **1** en presencia de metilamina, usando etanol como disolvente, conforme al esquema 1:



Un método alternativo para la preparación del compuesto **2** es mediante la reacción del compuesto **3** con ácido en etanol, conforme al esquema 2:



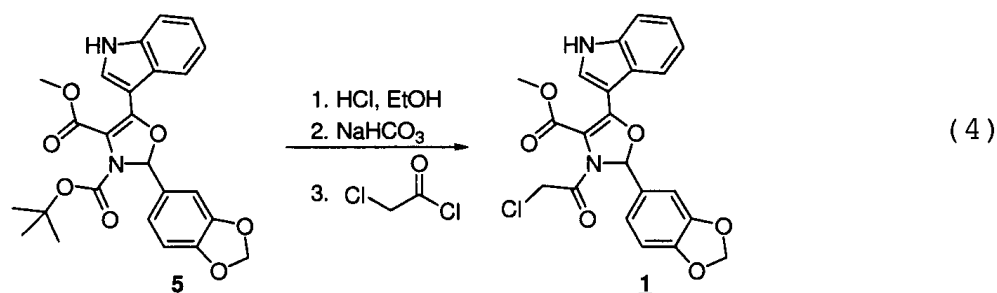
El compuesto **1** se puede preparar conforme al esquema 3:



El compuesto **4** se trata con ácido en isopropanol. Después de neutralizarlo con bicarbonato sódico se añade 3,4-(metilendioxi)benzaldehído. La última etapa de este método es la adición de cloruro de cloroacetilo.

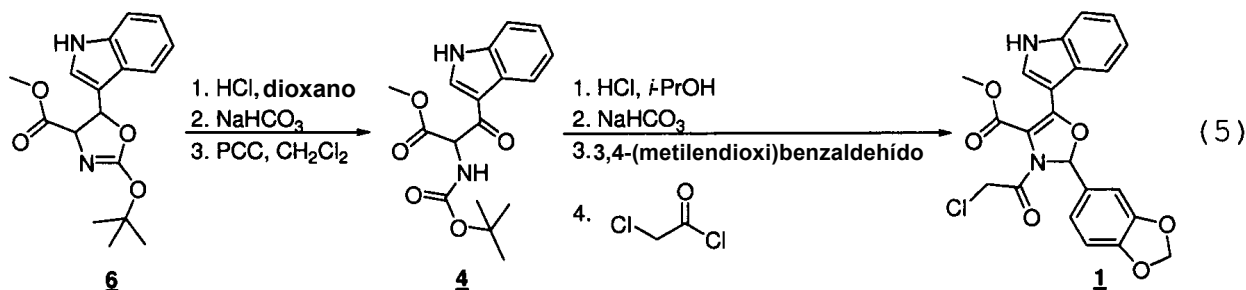
5

Como alternativa el compuesto **1** se puede preparar conforme al esquema 4:



En este método el compuesto **5** se trata con ácido en etanol. Después de neutralizarlo con bicarbonato sódico se añade cloruro de cloroacetilo.

El compuesto **1** también se puede preparar conforme al esquema 5:

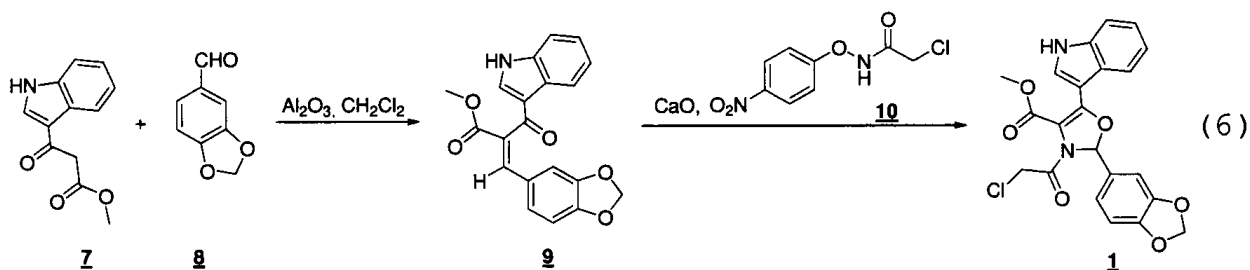


15

En este método el compuesto **6** se trata con ácido en dioxano. Después de neutralizarlo con bicarbonato sódico se efectúa una reacción de oxidación con clorocromato de piridina (PCC) que da lugar a la formación del intermedio **4**, el cual se trata con ácido en isopropanol. Después de neutralizarlo con bicarbonato sódico se añade 3,4-(metilendioxi)benzaldehído. La última etapa de este método es la adición de cloruro de cloroacetilo.

20

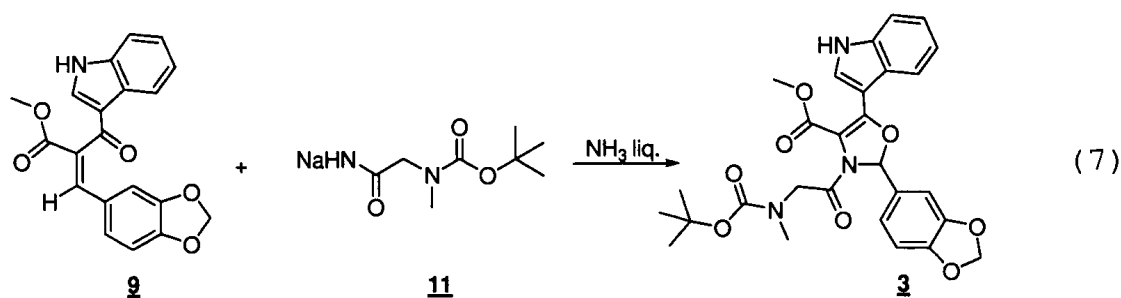
Otro método de preparación del compuesto **1** está indicado en el esquema 6:



25

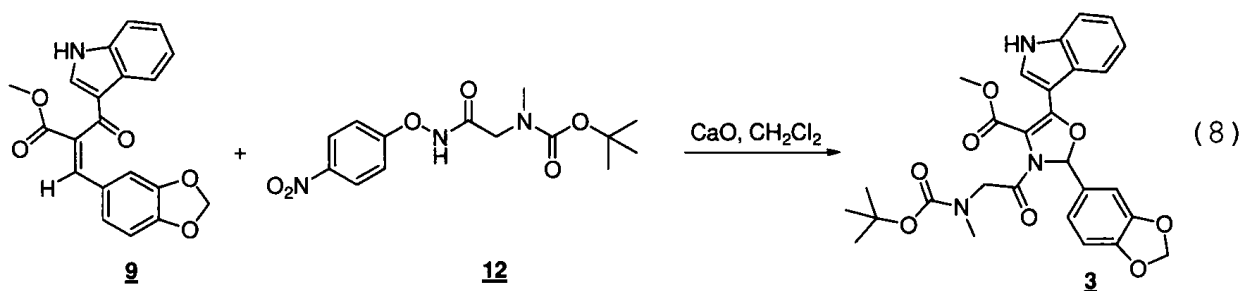
En este método la reacción de **7** y **8** en presencia de óxido de aluminio (Al₂O₃) en diclorometano da lugar a la formación del intermedio **9**, el cual reacciona con **10** en presencia de óxido cálcico (CaO).

El compuesto **3** se puede preparar conforme al esquema 7:



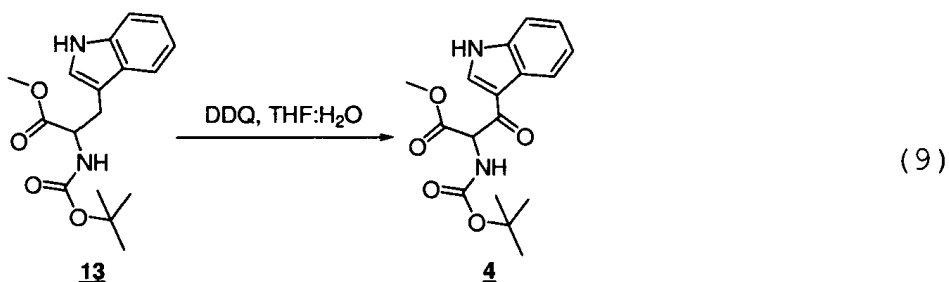
En este método el intermedio 9 reacciona con el compuesto 11, empleando amoníaco líquido como disolvente.

5 Como alternativa el compuesto 3 se puede preparar conforme al esquema 8:



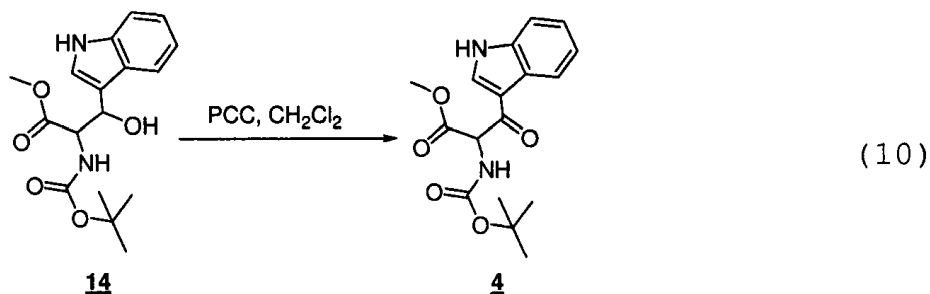
En este método el intermedio 9 reacciona con el compuesto 12 en presencia de óxido cálcico (CaO).

10 El compuesto 4 se puede preparar conforme al esquema 9:



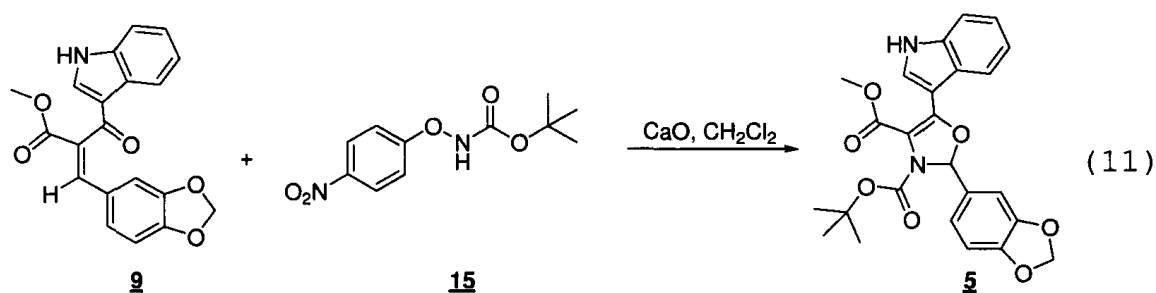
15 En este método el compuesto 13 se trata con (2,3)-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), usando una mezcla de tetrahidrofurano:agua como disolvente para la reacción:

Otro método de preparación del compuesto 4 está indicado en el esquema 10:



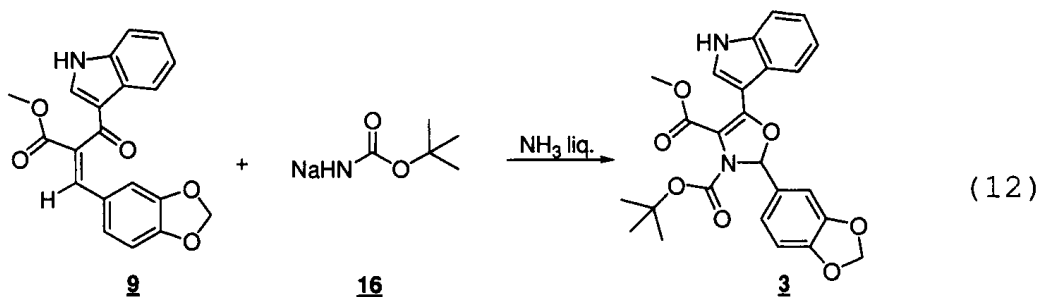
20 En este método el compuesto 14 se trata con cloruro de clorocromato de piridina (PCC), usando cloruro de metileno como disolvente para la reacción.

25 El compuesto 5 se puede preparar conforme al esquema 11:



En este método el intermedio 9 reacciona con el compuesto 15 en presencia de óxido cálcico (CaO).

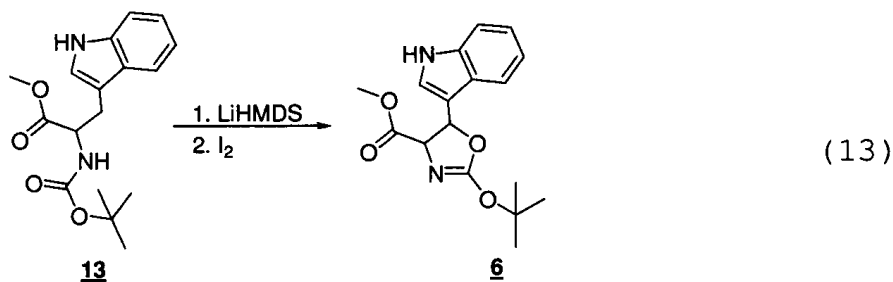
5 Como alternativa el compuesto 5 se puede preparar conforme al esquema 12:



En este método el intermedio 9 reacciona con el compuesto 16, usando amoníaco líquido como disolvente.

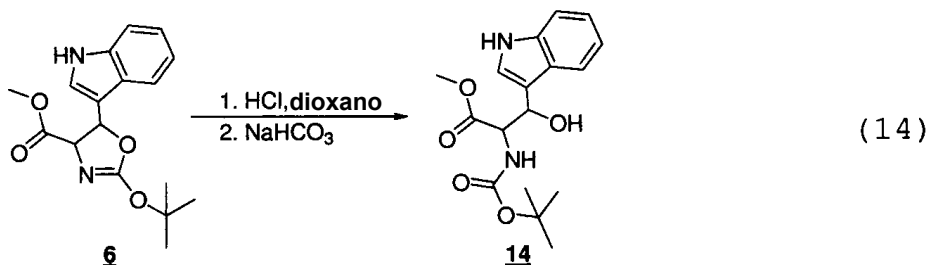
10

El compuesto 6 se puede preparar conforme al esquema 13:



15 En este método el compuesto 13 se trata con hexametildisilazida de litio (LiHMDS). La última etapa de este método es la adición de yodo (I_2).

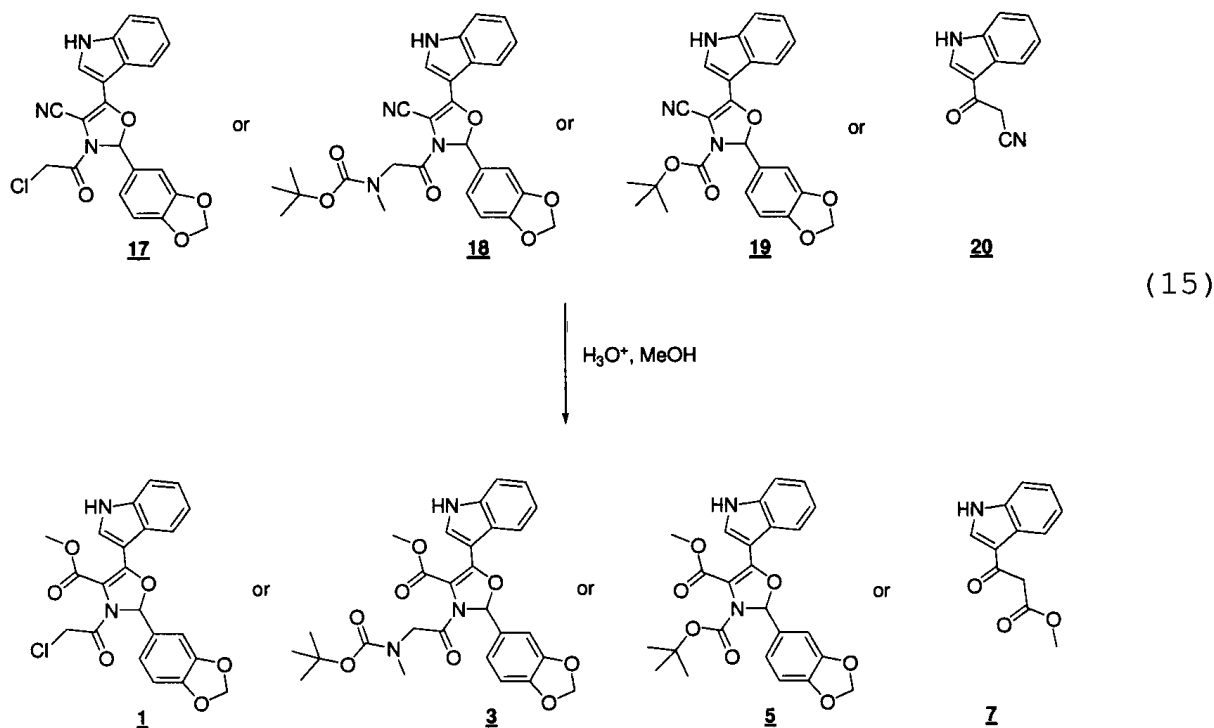
El compuesto 14 se puede preparar conforme al esquema 14:



20

En este método el compuesto 6 se trata con ácido en dioxano.

25 Todos los compuestos que contienen el grupo carboximeto, en particular 1, 3, 5 y 7, se pueden preparar a partir de (sus) derivados que llevan el grupo nitrilo, p.ej. conforme al esquema 15:



Por ejemplo, el compuesto 17 se trata con ácido en metanol. Este método también se puede usar individualmente con los compuestos 18, 19 y 20 para preparar los intermedios 3, 5 y 7 respectivamente.

- 5
- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, p.ej. una forma de dosificación adecuada que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 En una forma de ejecución la composición farmacéutica comprende además otros inhibidores de PDE-5 tales como sildenafil, vardenafilo y tadalafilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra forma de ejecución la composición farmacéutica comprende además uno o más compuestos adecuados para usar en el tratamiento de la disfunción eréctil o de trastornos que pueden tratarse con inhibidores de PDE-5.
- 15 En una forma de ejecución, la composición farmacéutica se puede administrar con una segunda composición farmacéutica que comprenda otros inhibidores de PDE-5, por ejemplo sildenafil, vardenafilo y tadalafilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra forma de ejecución dicha segunda composición farmacéutica comprende uno o más compuestos adecuados para usar en el tratamiento de la disfunción eréctil o de trastornos que pueden tratarse con inhibidores de PDE-5. La administración puede ser conjunta o secuencial.
- 20 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por métodos bien conocidos del estado técnico. Para preparar una formulación adecuada según la presente invención se puede utilizar apropiadamente la guía Remington's Pharmaceutical Sciences o fuentes de información similares.
- 25 Las composiciones farmacéuticas de administración oral se pueden presentar en unidades discretas tales como cápsulas, tabletas, tabletas efervescentes, tabletas masticables, píldoras, polvos, gránulos y geles o similares formas farmacéuticas. Otras formas de formulación oral incluyen suspensiones o emulsiones en un vehículo acuoso o no acuoso.
- 30 En las formas de dosificación sólidas los compuestos de la fórmula (I) se pueden mezclar con un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprenda al menos un componente elegido del grupo formado por diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y saborizantes. Como ejemplos de diluyentes inertes cabe citar: carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, cálcico tribásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrinas, ciclodextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manita, sorbita, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible y azúcar glas. Como aglutinantes se pueden usar una o más sustancias, p.ej. metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, etil celulosa, polivinil alcohol, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginato sódico, propilenglicol y alginato. Como desintegrante puede usarse una o más sustancias elegidas entre hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio,
- 35
- 40 croscarmelosa sódica, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón y almidón parcialmente pregelatinizado.

Como ejemplos de lubricantes cabe citar ácido esteárico, estearato magnésico, estearato cálcico, talco, aceite de ricino hidrogenado y sacarosa.

En el caso de cápsulas, tabletas, tabletas efervescentes y píldoras, las formas de dosificación también comprender agentes tampón. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar de manera que contengan una mezcla de los compuestos de la fórmula (I) y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los compuestos de la fórmula (I) en combinación con un vehículo sólido en polvo tal como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados celulósicos de gelatina. Además las tabletas y las píldoras se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En una forma de ejecución, las formas de dosificación son del tipo controlado/retardado/modulado, que se basa en vehículos o matrices, incluyendo, sin limitación, polímeros biocompatibles, matrices poliméricas farmacéuticamente aceptables, liposomas, liposomas de PEG o una matriz de ciclodextrina o derivada de ciclodextrina.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por varias vías, incluyendo, sin limitarse a ellas, la vía de administración oral, la inyección intracavernosa, la administración tópica y transdérmica a través de varios sitios de la piel o vías parenterales. La elección del modo concreto de administración depende de los compuestos presentes en la composición, del grado de disfunción eréctil, de los trastornos y/o estados tratables por relajación del tejido o mediante inhibidores de PDE-5 y de la dosis que requiera la eficacia terapéutica. Las composiciones de la presente invención están preferiblemente en forma de administración oral por comodidad del paciente y por la posología.

Los relajantes de tejidos se han usado directamente o como adyuvantes con el fin de para promover la distensión de varios tejidos en el tratamiento, procedimiento o cirugía relacionada con la litiasis (Korkes, F. y otros, J Bras Nefrol. (2009) 31(1): 55), en el agrandamiento de la próstata (p.ej. en la hiperplasia benigna de la próstata, en la prostatitis) (WO 9911279) y en la constricción del uréter (Van der werf y otros, BJU International (2002) 90:588). En el estado técnico se conocen y describen otros trastornos y/o enfermedades que pueden tratarse por relajación de los tejidos.

Los inhibidores de PDE-5 se han usado para bloquear la degradación del GMPc, a fin de prolongar los efectos del óxido nítrico (NO) en varios tejidos, p.ej. para mantener la relajación de las vías respiratorias y vasos inducida por NO (Barnes, P. J., y otros, (1995)) y para mantener la protección de los tejidos inducida por NO (Duffin, R., y otros, Br J. Pharmacol. (2008) 153(4): 623). Se ha demostrado que estas acciones sobre los tejidos son beneficiosas para el tratamiento de varios trastornos – aquí, los que pueden tratarse mediante inhibidores del PDE-5 – incluyendo la hipertensión pulmonar (que se trata comercialmente con citrato de sildenafil), la bronquitis, el asma crónica, la hipertensión (EP 758653, U.S. Pat. No. 7,569,572), el fenómeno de Raynaud (Ghofrani H. A., y otros, Nat Rev Drug Discov. 2006, 5:689), la insuficiencia cardíaca derecha incipiente (Ghofrani y otros (2003) AJRCCM 167(8): 1139), la recuperación de la neurogénesis y la rehabilitación funcional después de una apoplejía (Zhang y otros (2002) Stroke 33: 2675-2680), la relajación arterial coronaria (Halcox y otros (2002) J Am Coll Cardiol 40: 1232), los trastornos de la excitación sexual femenina (Nehra y otros (2001) World J Urol. 19(1): 115), la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca congestiva (Reffelmann y otros Circ. (2003) 108(2): 239). En el estado técnico se conocen y describen otros trastornos que pueden tratarse con inhibidores del PDE-5.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de la disfunción eréctil es aquella que es suficiente para lograr una mejoría de la función eréctil o un alivio de sus síntomas o incluso la restauración de la capacidad eréctil. Una cantidad terapéuticamente efectiva para el tratamiento de los trastornos que pueden medicarse con inhibidores del PDE-5 es aquella que es suficiente para lograr una mejoría de dichos trastornos o un alivio de sus síntomas. Las cantidades efectivas dependerán del trastorno concreto tratado y de su gravedad; de las características individuales del paciente, incluyendo la edad, el estado físico, la estatura y el peso; de los tratamientos concurrentes, y del modo de administración. Estos factores son bien conocidos de los especialistas en la materia y pueden establecerse sin experimentación excesiva. En general las dosis de los compuestos de la fórmula (I) variarán aproximadamente entre 0,01 mg/kg de peso corporal por día y 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente entre 0,1 mg/kg de peso corporal por día y 10 mg/kg de peso corporal por día. Se pueden contemplar dosis múltiples diarias para lograr unos niveles sistémicos adecuados de los ingredientes activos existentes en la composición de la presente invención.

Los siguientes ejemplos describen la presente invención con mayor detalle. Debe tenerse en cuenta que la presente invención no está limitada por la siguiente descripción.

EJEMPLO 1

Preparación del compuesto (2) (*R,S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo-[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona

Preparación del compuesto intermedio 4

A una solución de DDQ (228,0 g; 1,0 mol) en 1000 ml de una mezcla de THF:H₂O (9:1) se le añadió 2-[(*tert*-butoxi-carbonil)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo (80,0 g; 0,251 moles). La mezcla reactiva se agitó durante 3 horas. Se agregaron alícuotas adicionales de DDQ hasta que se consumió el material de partida (CCF). Después la

mezcla reactiva se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y secaron con MgSO₄. Se eliminó parcialmente el disolvente y se añadieron 3 g de carbón activo a esta mezcla, la cual se agitó durante 30 minutos y se filtró después de equilibrarla a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por rotoevaporación hasta sequedad. El aceite resultante se disolvió calentando en acetona (70,0 ml). La solución se enfrió y se puso en un baño de hielo, dando lugar a la precipitación del 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)oxopropanoato de metilo, el cual se filtró y se secó a 60°C en una estufa.

Preparación del compuesto intermedio 1

A una suspensión de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)oxopropanoato de metilo (6,23 g; 19,0 mmoles) 4 en 200 ml de isopropanol se le añadieron 2,0 ml de HCl al 36%. La mezcla reactiva se agitó durante 3 horas. Se agregaron alícuotas adicionales de HCl al 36% hasta que se consumió el material de partida. Una vez completada la reacción, la mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron alícuotas de NaHCO₃ para neutralizar la solución. Después se agregó 3,4-(metilendioxi)benzaldehído (2,86 g; 19 mmoles) a la solución y la mezcla reactiva resultante se homogeneizó bajo agitación magnética durante 24 horas, dando lugar a la precipitación de 2-[(*E*)-(1,3-benzodioxol-5-ilmetiliden)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanoato de metilo, el cual se filtró y se secó a 60°C en una estufa.

Se añadió 2-[(*E*)-(1,3-benzodioxol-5-ilmetiliden)amino]-3-(1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanoato de metilo (5,46 g; 15,0 mmoles) a una solución de piridina (10 ml) en 50 ml de cloruro de metileno seco. Esta suspensión se mezcló bajo agitación magnética con un tubo secante de CaCO₃ durante 30 minutos. Se disolvió cloruro de cloroacetilo (2,3 ml; 30,0 mmoles) en 2,5 ml de cloruro de metileno seco. Esta solución se añadió gota a gota a la mezcla reactiva a lo largo de un periodo de 30 minutos. Tras un periodo adicional de 3 horas se agregaron a la mezcla reactiva 100 ml de una solución saturada de CuSO₄. La fase orgánica se extrajo en un embudo de decantación y se separó. La fase acuosa se lavó con 50 ml de cloruro de metileno y se separó la fase orgánica. Se combinaron las fases orgánicas. Este procedimiento de lavado se repitió otras dos veces. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó y se secó con MgSO₄. El disolvente se eliminó por rotoevaporación, dando lugar a la separación de 3-(cloroacetil)-5-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2,3-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo 1.

Preparación del compuesto 2

A una solución 3-(cloroacetil)-5-(1*H*-indol-3-il)-2-fenil-2,3-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (5,46 g; 12,4 mmoles) 1 en 100 ml de etanol se le añadieron 10 ml de una solución acuosa de metilamina al 40%. Esta mezcla reactiva se homogeneizó bajo agitación magnética durante 24 horas, dando lugar a la precipitación de (*R,S*)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(1*H*-indol-3-il)-7-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo-[3,4-*a*]pirazin-5,8-diona (2). El producto obtenido presentó las siguientes características: P.F. 279-281°C. HRMS (EI): *m/z* calculado para [C₂₂H₁₈N₃O₅] 404, 1246; hallado: 404, 1239. IR (KBr): 3322, 1647, 1613, 1467 cm⁻¹. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*6): δ = 11,87 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,48 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,14 (m, 5H); 7,00 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 6,06 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,94 (s, 3H), RMN C¹³ (125 MHz, DMSO-*d*6): δ = 158,3; 156,7; 148,2; 147,5; 147,3; 135,7; 130,9; 130,7; 125,1; 122,0; 121,2; 120,4; 120,2; 112,0; 108,1; 106,4; 104,7; 102,2; 101,3; 90,1; 52,7; 32,2.

EJEMPLO 2

Efecto del compuesto 2 en el cuerpo cavernoso y en el uréter humanos, y en el cuerpo cavernoso y en la arteria pulmonar de conejo

Tejido

El cuerpo cavernoso y el uréter se obtuvieron de tejidos descartados de cirugías, los cuales se pusieron en solución de Krebs enfriada con hielo para su rápido transporte al laboratorio.

Se usaron conejos blancos macho de Nueva Zelanda (2-2,5 kg) para obtener los tejidos de pene y arteria pulmonar, los cuales se extirparon y se transfirieron a solución de Krebs enfriada con hielo. De cada cuerpo cavernoso y arteria pulmonar se obtuvieron dos tiras y cuatro anillos, respectivamente.

Registro de la tensión isométrica

Las tiras de tejido cavernoso, el tejido de arteria pulmonar y de uréter se montaron en cámaras de órganos de 10 ml que contenían solución de Krebs a 37°C, pH 7,4, con burbujeo continuo de una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂. Los tejidos se estiraron hasta una fuerza de relajación de 5 mN y se dejaron equilibrar durante 60 min. Los cambios de fuerza isométrica se registraron mediante un sistema de adquisición de datos PowerLab 4/30 (programa Chart software, versión 7.0; ADInstruments, Colo. Springs, Colo.). Se obtuvieron las curvas acumulativas de respuesta a la concentración del compuesto 2 (nombrado BL 106 en las figuras 1, 2 y 3) (0,001-10 μM) en tiras de tejido cavernoso, en anillos de arteria pulmonar y en tejido de uréter contraídos con noradrenalina (NOR 10 μM) (Sigma, St. Louis, Mo.). Las curvas de respuesta a la concentración del compuesto 2 (nombrado BL 106 en las figuras 1, 2 y 3) fueron representadas para cada muestra. En el caso de la arteria pulmonar, las curvas de respuesta a la concentración del

compuesto 2 también se construyeron en presencia o en ausencia del inhibidor de la guanilato ciclasa soluble 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ 10 μM) (Sigma, St. Louis, Mo.). Asimismo se ensayaron anillos de control (tratados con DMSO 40 mM) en paralelo con las tiras y anillos experimentales.

5 Relajación del uréter humano

La noradrenalina provocó una contracción prolongada en el tejido de uréter humano. El compuesto 2 (BL 106) (0,0001-1 μM) produjo relajaciones dependientes de la concentración en el tejido de uréter (pEC_{50} : 6,29 y E_{max} 49%, $n = 3$) (figura 1).

10

Relajación de la arteria pulmonar de conejo

La noradrenalina (3 o 10 μM) provocó una contracción prolongada en la arteria pulmonar de conejo (17,4 mN). El compuesto 2 (BL 106) (0,001-1 μM) produjo relajaciones dependientes de la concentración en los anillos de arteria pulmonar (pEC_{50} : 6,23 [588 nM] y E_{max} 62%, $n = 3$) (figura 2).

15

Relajación del cuerpo cavernoso humano

La noradrenalina provocó una contracción prolongada en el cuerpo cavernoso humano. El compuesto 2 (BL 106) (0,0001-1 μM) produjo relajaciones dependientes de la concentración en el cuerpo cavernoso (pEC_{50} : 7,65 y E_{max} 71%, $n = 3$) (figura 3A).

20

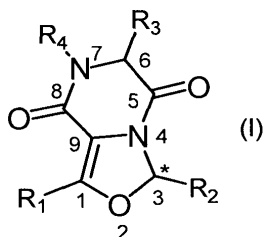
Relajación del cuerpo cavernoso de conejo

La noradrenalina (3 o 10 μM) provocó una contracción prolongada en el cuerpo cavernoso de conejo (13,8 mN). El compuesto 2 (BL 106) produjo relajaciones dependientes de la concentración en el cuerpo cavernoso (pEC_{50} : 5,92 y [1,2 μM] E_{max} 91%, $n = 3$) (figura 3B).

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



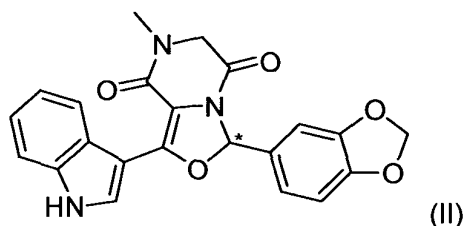
5

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

- R^1 es un grupo aromático, opcionalmente condensado, opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones; un grupo heteroaromático que lleva uno o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^B o un grupo indol en una o más posiciones; un grupo alquenil C_{2-6} -carbonilo, opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones; un grupo aromático bicíclico, opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones; o un grupo heteroaromático bicíclico que lleva uno o más heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^B en una o más posiciones);
 R^B es halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{1-3} , alquil- o heteroaril-alquilo C_{1-3} ;
 R^2 es un grupo aromático que lleva uno o más heteroátomos, un grupo heteroaromático que lleva uno o más heteroátomos, un grupo aromático bicíclico que lleva uno o más heteroátomos o grupos metilen-3,4-dioxifenilo;
 R^3 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} ; y
 R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-3} , aril-alquilo C_{1-3} , alquil- o heteroaril-alquilo C_{1-3} ;

20

2. El compuesto según la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual está representado por la fórmula (II):



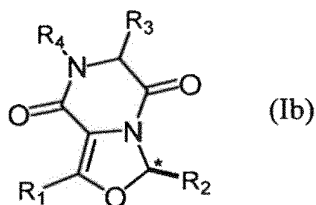
25

3. El compuesto según la reivindicación 2, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual es un isómero (*R*).

4. El compuesto según la reivindicación 2, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual es un isómero (*S*).

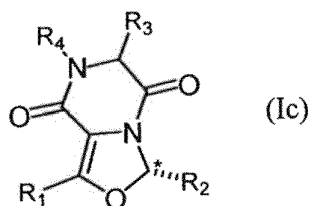
30

5. El compuesto según la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual es un isómero (*R*) representado por la fórmula (Ib):



35

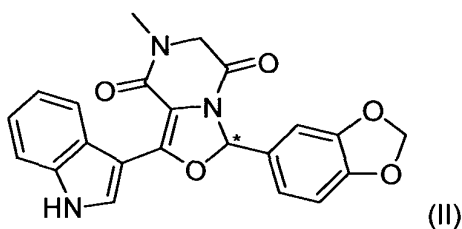
6. El compuesto según la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual es un isómero (*S*) representado por la fórmula (Ic):



7. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos según la reivindicación 1, o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

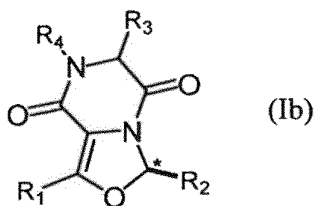
5

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende un compuesto de fórmula (II):



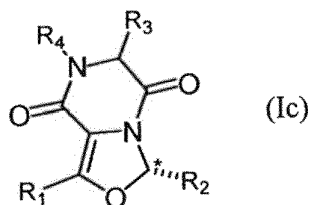
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la cual el compuesto es un isómero (R) representado por la fórmula (Ib):

10



10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la cual el compuesto es un isómero (S) representado por la fórmula (Ic):

15



11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-10 para emplearla en la inhibición de los enzimas fosfodiesterasas en un paciente.

20

12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-10 para emplearla en la inhibición del enzima fosfodiesterasa de tipo 5 en un paciente.

25

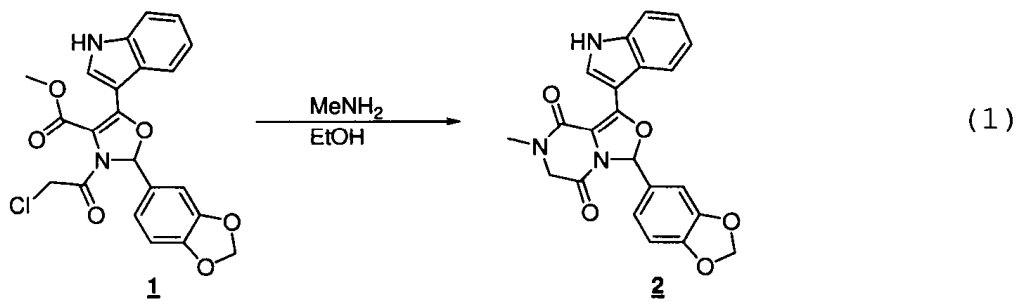
13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-10 para emplearla en el tratamiento o la prevención de la disfunción eréctil en el hombre.

14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-10 para usarla en el tratamiento o la prevención de la litiasis, la hiperplasia prostática, la hipertensión pulmonar, la constricción del uréter, la disfunción sexual femenina y/o la disfunción sexual masculina.

30

15. Método para preparar el compuesto de la reivindicación 2, que consiste en hacer reaccionar el compuesto 1 con metilamina en etanol para obtener el compuesto 2.

35



16. Método para preparar el compuesto de la reivindicación 2, que consiste en hacer reaccionar el compuesto 3 con ácido clorhídrico en etanol y luego neutralizar con bicarbonato sódico, para obtener el compuesto 2.

5

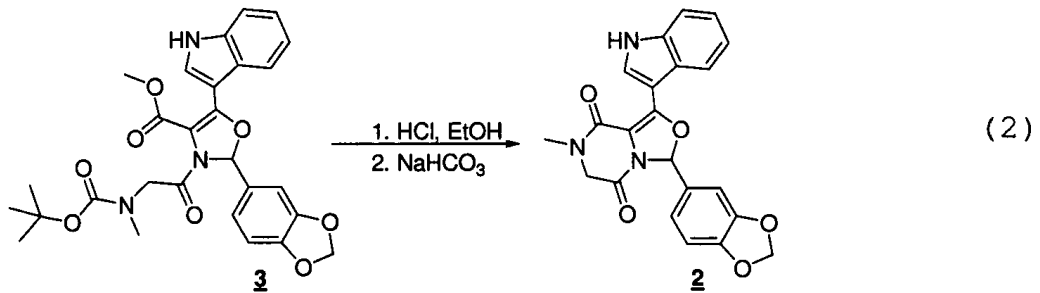


FIG. 1

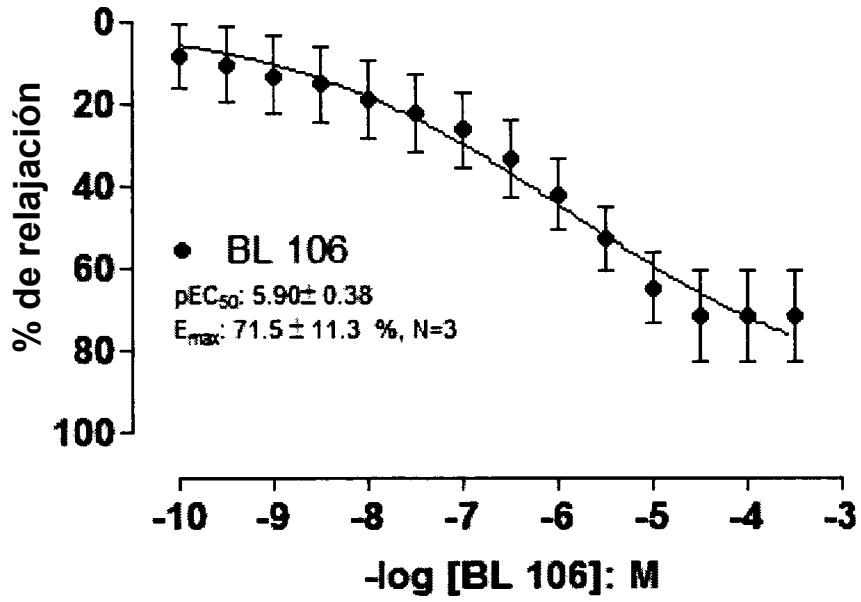


FIG. 2

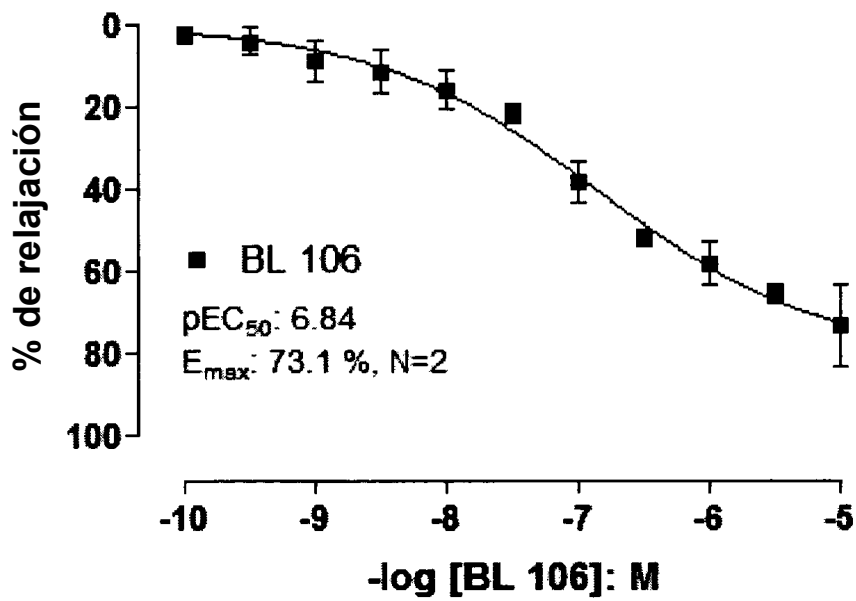


FIG. 3

