

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 262**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 229/50</b>	(2006.01)	<b>C07D 263/22</b>	(2006.01)
<b>C07C 255/54</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/27</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 211/76</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/197</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/277</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4015</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/421</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/45</b>	(2006.01)		
<b>C07D 231/12</b>	(2006.01)		

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013** **PCT/EP2013/065020**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14012935**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 13737256 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 2874993**

54 Título: **Ácidos aminoindano-carboxílicos y aminotetralin-carboxílicos sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

**20.07.2012 EP 12177283**

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

**24.02.2017**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 603 262 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

Ácidos aminoindano-carboxílicos y aminotetralin-carboxílicos sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos ácidos aminoindano-carboxílicos y aminotetralin-carboxílicos sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares y cardiopulmonares.

Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamíferos es el guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de guanosín trifosfato (GTP). Los representantes hasta ahora conocidos de esta familia pueden dividirse en dos grupos tanto según las características estructurales como según el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas individuales que pueden estimularse mediante péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse mediante NO. Las guanilato ciclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen lo más probablemente un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Esto tiene un significado esencial para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así se eleva claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) puede unirse al átomo central de hierro del grupo hemo, siendo claramente más reducida la estimulación mediante CO que la mediante NO.

Mediante la formación de GMPc y la regulación de las fosfodiesterasas, los canales de iones y las proteínas cinasas que resulta de ello, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y la proliferación de células del músculo liso, la adhesión y agregación plaquetaria y la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir por ejemplo a hipertensión, una activación de plaquetas, un aumento de la proliferación celular, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, que tenga como meta la influencia de la ruta de señalización de GMPc en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento prometedor debido a los efectos secundarios bajos y a la alta eficacia que ha de esperarse.

Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el agarre al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a los inconvenientes decisivos de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

En los últimos años se han identificado sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir sin liberación previa de NO. Con el derivado de indazol YC-1 se describió por primera vez un estimulador de GCs independiente de NO, sin embargo dependiente del grupo hemo [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. Partiendo de YC-1 se encontraron otras sustancias que tienen una potencia superior que YC-1 y no presenta inhibición relevante de las fosfodiesterasas (PDE). Esto conduce a la identificación de los derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman, junto con las sustancias CMF-1571 y A-350619 estructuralmente diversas, publicadas recientemente, la nueva clase de estimuladores de GCs [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. La característica común de esta clase de sustancias es una activación selectiva e independiente de NO de la GCs que contiene grupo hemo. Además, los estimuladores de GCs en combinación con NO muestran un efecto sinérgico sobre la activación de GCs que se basa en una estabilización del complejo nitrosilo-grupo hemo. Los sitios de unión exactos de los estimuladores de GCs en la GCs es hasta el momento objeto de discusión. Si se elimina de la guanilato ciclasa soluble el grupo hemo, la enzima muestra todavía una actividad basal catalítica detectable, es decir se forma GMPc igual que antes. La actividad basal catalítica que permanece de la enzima libre de grupo hemo no puede estimularse mediante ninguno de los estimuladores mencionados anteriormente [Evgenov *et al.*, *ibid.*].

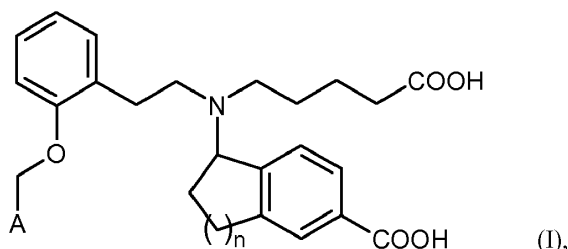
Además se han identificado activadores de GCs independientes de NO y grupo hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Las características comunes de estas sustancias son que ejercen en combinación con NO sólo un efecto aditivo sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o libre de grupo hemo en comparación con la enzima que contiene grupo hemo es claramente más fuerte [Evgenov *et al.*, *ibid.*; J.P. Stasch *et al.*, Br. J. Pharmacol. 136 (2002), 773; J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]. Ciertos estudios espectroscópicos pueden determinar que BAY 58-2667 desplaza el grupo hemo oxidado que está unido a la GCs sólo de manera débil mediante la debilitación de la unión de hierro-histidina. También se demostró que el motivo de unión GCs-grupo hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg es necesario forzosamente tanto para la interacción de los ácidos propiónicos cargados negativamente del grupo hemo como para la acción de BAY 58-2667. Ante este motivo se acepta que el sitio de unión de BAY 58-2667 en la GCs es idéntico al sitio de unión del grupo hemo [J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

Los compuestos descritos en la presente invención pueden activar ahora igualmente la forma libre de grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble. Esto se demuestra también porque estos activadores novedosos por un lado no muestran en la enzima que contiene grupo hemo ninguna acción sinérgica con NO y por otro lado no puede bloquearse su acción mediante el inhibidor dependiente de grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que incluso se potencia mediante éste [véase O.V. Evgenov *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755; J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

Por consiguiente era objetivo de la presente invención la facilitación de nuevos compuestos que actuaran de la manera descrita anteriormente como activadores de la guanilatociclasa soluble y pudieran usarse como tales en particular para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares y cardiopulmonares.

Por las solicitudes de patente 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 se conocen distintos derivados de ácido aminodicarboxílico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En los documentos WO 95/ 18617-A1 y WO 00/35882-A1 se describen derivados de 1-aminoindano y 1-aminotetralina para el tratamiento de enfermedades neurológicas. En el documento WO 2006/104826-A2 se divulgan 1-aminoindano-5-carboxamidas y 1-aminotetralin-6-carboxamidas N-aciladas como antagonistas del receptor de glucagón para el tratamiento de diabetes. En el documento WO 2011/141409-A2 se describen derivados de 8-alcoxi-2-aminotetralina para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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

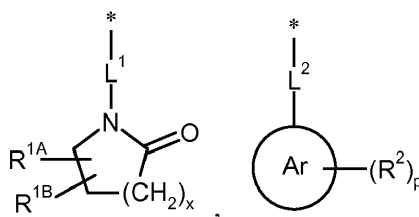


en la que

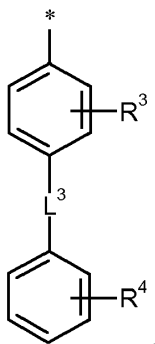
$n$  representa el número 1 o 2,

y

A representa un grupo de fórmula



o



en la que

\* señala el respectivo sitio de unión con el resto de la molécula,

- L<sup>1</sup> significa alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadena lineal,
- x significa el número 1, 2 o 3, pudiendo estar intercambiado uno de estos grupos CH<sub>2</sub> por -O-,
- R<sup>1A</sup> y R<sup>1B</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
- L<sup>2</sup> significa un enlace o alcanodiílo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de cadena lineal,
- 5 Ar significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie N, O y/o S,
- R<sup>2</sup> significa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,
- p significa el número 0, 1 o 2, en el que en el caso de que aparezca dos veces el sustituyente R<sup>2</sup>, sus respectivos significados pueden ser iguales o distintos,
- 10 L<sup>3</sup> significa un enlace, -O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-,
- y
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometoxilo,
- así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y
- 20 solvatos de las sales.
- Como sales se prefieren en el contexto 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 las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 25 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 habituales, tales como por ejemplo sales del 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.
- 30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (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 con 1 a 16 átomos de C, tal como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina,
- 35 dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitlohexilamina, dibencilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.
- Como solvatos se denominan, en el contexto 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 los solvatos, en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos
- 40 se prefieren, en el contexto de la presente invención, hidratos.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en distintas formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropoisómeros). La presente invención comprende, por tanto, los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de
- 45 enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida las partes constituyentes estereoisoméricamente unitarias; preferentemente, para esto se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.
- Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.
- 50 La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende a este

respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta a la masa atómica habitual o predominantemente presente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el organismo; debido a la capacidad de preparación y de detección comparativamente fácil, para esto son en particular adecuados compuestos marcados con isótopos  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ . Además, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; por tanto, tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención también pueden representar eventualmente una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse según los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo, según los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reflejadas en los ejemplos de realización, usándose según esto modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además describe esta citación también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa según esto compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, por vía metabólica o hidrolítica.

En particular comprende la presente invención como profármacos derivados de ésteres que pueden hidrolizarse de los ácidos carboxílicos de acuerdo con la invención de fórmula (I). Por esto se entienden ésteres que en medios fisiológicos, en las condiciones de las pruebas biológicas descritas más adelante y particularmente *in vivo*, pueden hidrolizarse de manera enzimática o química para dar los ácidos carboxílicos libres como los compuestos biológicamente activos principalmente. Como ésteres de este tipo se prefieren ésteres alquílicos ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado. Se prefieren especialmente éster metílico, etílico o *terc*-butílico.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique de otro modo:

alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Alcanodiilo ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ), alcanodiilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y alcanodiilo ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ ) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal,  $\alpha,\omega$ -divalente con 1 a 5, de 1 a 4 o de 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metileno, 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).

Alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo.

Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo (compuesto heteroaromático) aromático divalente con en total 5 ó 6 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente a través de un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: 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.

En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen múltiples veces su significado sea independiente entre sí. Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto que no se especifique lo contrario. Se prefiere una sustitución con uno o con dos sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere especialmente la sustitución con uno sustituyente.

Una forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

$n$  representa el número 2

y

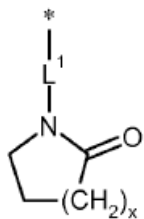
A tiene los significados indicados anteriormente,  
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

n representa el número 1 o 2,

5 y

A representa un grupo de fórmula



en la que

10 \* señala el sitio de unión con el resto de la molécula,  
L<sup>1</sup> significa alcanodílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

y

x significa el número 1 o 2, pudiendo estar intercambiado uno de estos grupos CH<sub>2</sub> por -O-,

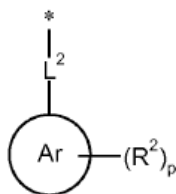
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

15 n representa el número 1 o 2,

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

20 \* señala el sitio de unión con el resto de la molécula,  
L<sup>2</sup> significa un enlace o alcanodílo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,  
Ar significa fenilo,  
R<sup>2</sup> un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

y

25 p significa el número 0, 1 o 2,  
en el que en el caso de que aparezca dos veces el sustituyente R<sup>2</sup>, sus respectivos significados pueden ser iguales o distintos,

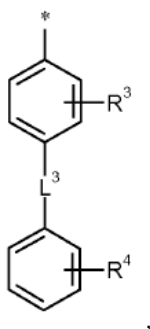
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

30 n representa el número 1 o 2,

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

- 5     \*        señala el sitio de unión con el resto de la molécula,  
       L<sup>3</sup>        significa un enlace, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-,

y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

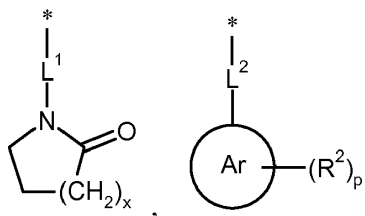
- 10    así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

n        representa el número 1 o 2,

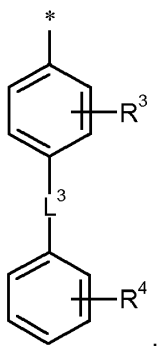
y

A        representa un grupo de fórmula



- 15

o



en la que

- 20     \*        señala el respectivo sitio de unión con el resto de la molécula,  
       L<sup>1</sup>        significa alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,  
       x        significa el número 1 o 2, pudiendo estar intercambiado uno de estos grupos CH<sub>2</sub> por -O-,  
       L<sup>2</sup>        significa un enlace o alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,  
       Ar        significa fenilo,

$R^2$  significa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y trifluorometilo,  
 $p$  significa el número 0 o 1,  
 $L^3$  significa un enlace o  $-CH_2-CH_2-$ ,

y

- 5  $R^3$  y  $R^4$  significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y trifluorometilo,

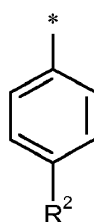
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

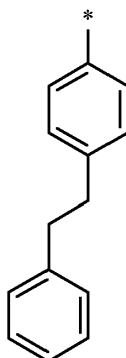
$n$  representa el número 1 o 2,

- 10 y

A representa un grupo de fórmula



o



- 15 en la que

\* señala el respectivo sitio de unión con el resto de la molécula

y

$R^2$  significa metilo, etilo, isopropilo o *tert*-butilo,

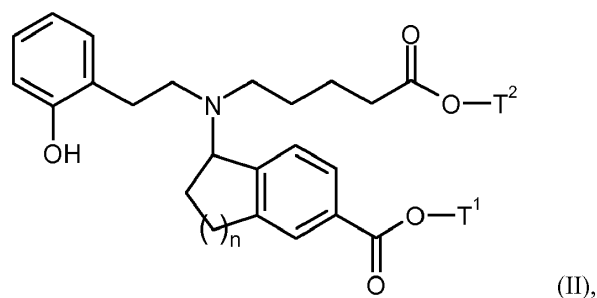
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 20 Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las combinaciones respectivas indicadas de los restos, de forma discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

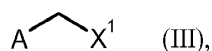
- 25 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se usa un compuesto de fórmula (II)





en la que n tiene los significados indicados anteriormente

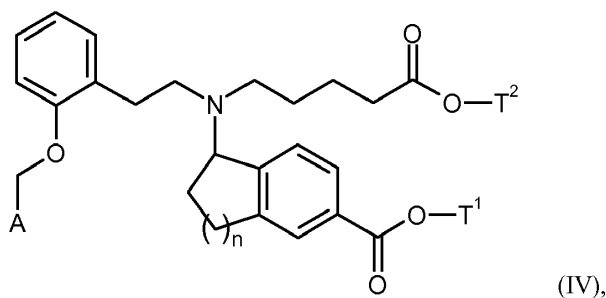
y  
T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> son iguales o distintos y representan alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
5 en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que A tiene los significados indicados anteriormente  
y

X<sup>1</sup> representa un grupo saliente tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

10 para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que n, A, T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,  
y éste se transforma entonces mediante hidrólisis de las agrupaciones éster -C(O)OT<sup>1</sup> y -C(O)OT<sup>2</sup> en el  
correspondiente ácido carboxílico de fórmula (I)  
15 y los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se separan eventualmente en sus enantiómeros y/o diastereómeros  
y/o se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus  
solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Como disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son adecuados por ejemplo éteres tales  
como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-  
20 metoxietil)-éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o  
fracciones de petróleo, o disolventes dipolares-apróticos tales como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, *N,N*-  
dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o  
*N*-metil-pirrolidinona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usa  
acetonitrilo o dimetilformamida.

25 Las bases adecuadas para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son en particular carbonatos alcalinos tales  
como carbonato de sodio, potasio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato  
de sodio o potasio o *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas  
tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)-amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, o compuestos  
organometálicos tales como *n*-butil-litio o fenil-litio. Preferentemente se usa carbonato de sodio, potasio o cesio  
30 como base. Eventualmente es ventajosa la adición de un catalizador de alquilación, tal 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) → (IV) se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C,  
preferentemente a +20 °C a +100 °C.

La hidrólisis de los grupos éster -C(O)OT<sup>1</sup> y -C(O)OT<sup>2</sup> en la etapa de procedimiento (IV) → (I) se realiza según  
procedimientos habituales, tratándose los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, transformándose en la  
última variante las sales producidas en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres.  
En el caso de los ésteres *tert*-butílicos se realiza la separación de ésteres preferentemente con ácidos.

En caso de grupos  $T^1$  y  $T^2$  distintos puede realizarse la hidrólisis eventualmente de manera simultánea en una reacción en un solo recipiente o en dos etapas de reacción separadas.

Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una separación de éster. A ello pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, o éteres tales como dietiléter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como diclorometano, acetona, metiletilcetona, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis de éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahydrofurano, metanol, etanol, dimetilformamida y/o dimetilsulfóxido. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno preferentemente tetrahydrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

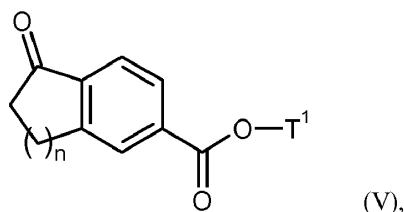
Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A ello pertenecen particularmente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren hidróxido de litio, sodio o potasio.

Como ácidos son adecuados para la separación del éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrogeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrogeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico u otras mezclas eventualmente con la adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrogeno o ácido trifluoroacético en el caso del éster *terc*-butílico y ácido clorhídrico en el caso del éster metílico.

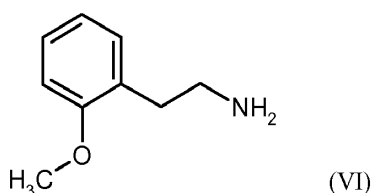
La separación del éster se realiza en general en un intervalo de temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Las etapas de procedimiento descritas anteriormente pueden realizarse a presión normal, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa); en general se trabaja en cada caso a presión normal.

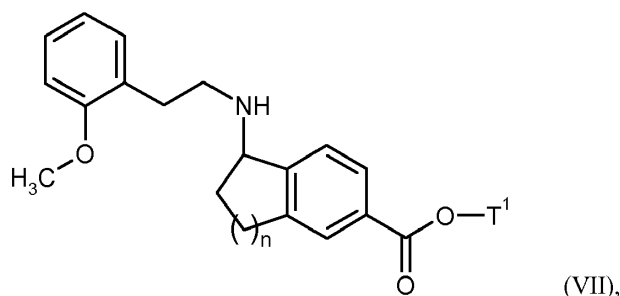
Los compuestos de fórmula (II) por su parte pueden prepararse debido a que se hace reaccionar un compuesto ceto de fórmula (V)



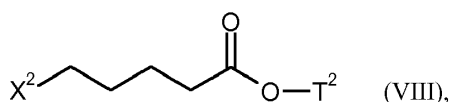
en la que  $n$  y  $T^1$  tienen los significados indicados anteriormente, en el transcurso de una aminación reductora con 2-(2-metoxifenil)etilamina (VI)



para dar una amina secundaria de fórmula (VII)



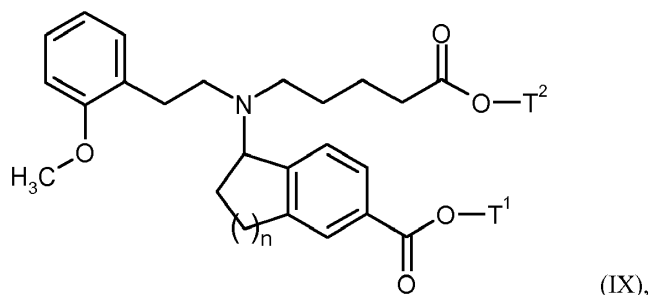
en la que  $n$  y  $T^1$  tienen los significados indicados anteriormente, a continuación se alquila en presencia de una base con un éster de ácido 5-haloaléxico de fórmula (VIII)



en la que  $\text{T}^2$  tiene el significado indicado anteriormente  
y

$\text{X}^2$  representa cloro, bromo o yodo,

5 para dar una amina terciaria de fórmula (IX)



en la que  $n$ ,  $\text{T}^1$  y  $\text{T}^2$  en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,  
y a continuación se disocia la agrupación metiléter fenólico mediante tratamiento con tribromuro de boro o bromuro  
de hidrógeno.

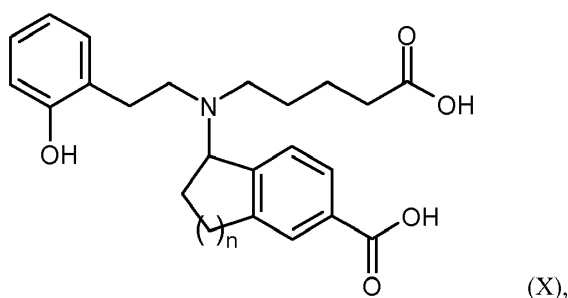
10 La reacción  $(\text{V}) + (\text{VI}) \rightarrow (\text{VII})$  se realiza en un disolvente habitual para aminaciones reductoras, inerte en las  
condiciones de reacción, eventualmente en presencia de un ácido y/o de un agente extractor de agua como  
catalizador. A estos disolventes pertenecen por ejemplo tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, 1,2-dicloroetano,  
15 *N,N*-dimetilformamida y alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol o isopropanol; también es posible usar  
mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usan metanol o etanol. Como catalizador se tienen en  
consideración ácidos orgánicos habituales tales como ácido acético o ácido *p*-toluenosulfónico.

Como agente de reducción para esta reacción de aminación son adecuados en particular borohidruros tales como  
por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de tetra-*n*-  
butilamonio; preferentemente se usa borohidruro de sodio.

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

La alquilación en la etapa de procedimiento  $(\text{VII}) + (\text{VIII}) \rightarrow (\text{IX})$  se realiza en condiciones de reacción análogas con  
respecto al disolvente, base y temperatura, tal como se ha descrito anteriormente en la reacción  $(\text{II}) + (\text{III}) \rightarrow (\text{IV})$ .  
Preferentemente se usan en este caso como base carbonatos alcalinos y como disolvente acetonitrilo. La alquilación  
se realiza por regla general en un intervalo de temperatura de  $+50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+100\text{ }^\circ\text{C}$ .

25 La separación del grupo metiléter fenólico en la etapa de procedimiento  $(\text{IX}) \rightarrow (\text{II})$  se realiza según procedimientos  
habituales mediante tratamiento con tribromuro de boro en diclorometano a 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 glacial o agua hasta de  $+100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+130\text{ }^\circ\text{C}$ . Si debían separarse en estas condiciones de reacción al mismo tiempo también las agrupaciones de éster -  
 $\text{C}(\text{O})\text{OT}^1$  y  $\text{C}(\text{O})\text{OT}^2$  total o parcialmente para dar los correspondientes ácidos carboxílicos libres de fórmula (X)



30 en la que  $n$  tiene el significado indicado anteriormente,  
entonces pueden esterificarse de nuevo éstos por ejemplo mediante tratamiento posterior con metanol o etanol en  
presencia de cloruro de hidrógeno o cloruro de tionilo.

Las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse a presión normal, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa); en general se trabaja en cada caso a presión normal.

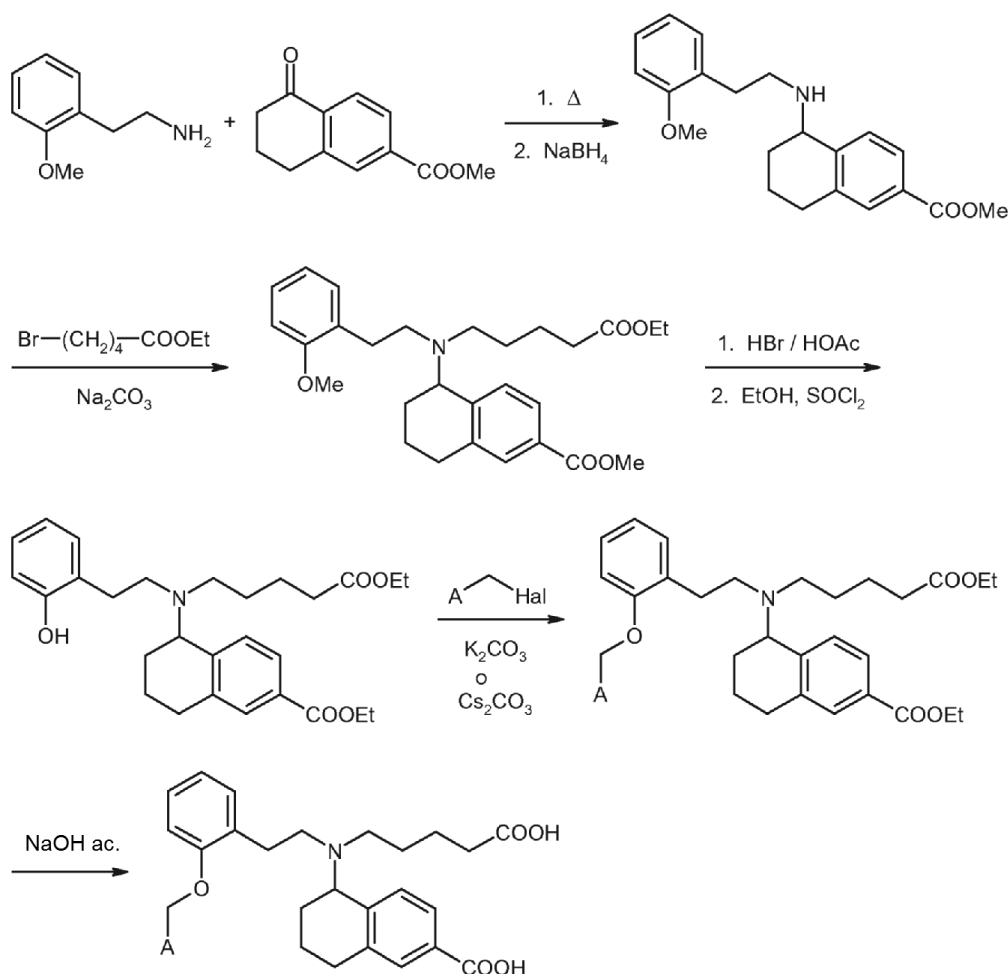
Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros puede realizarse eventualmente, según en cada caso la conveniencia, también ya en la fase de los compuestos (II), (IV), (VII), (IX) o (X), que entonces se hacen reaccionar posteriormente de forma separada de manera correspondiente a las secuencias de procedimiento descritas anteriormente. Una separación de los estereoisómeros de este tipo puede realizarse según procedimientos habituales, conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos cromatográficos en fases de separación aquirales o quirales; en el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales puede realizarse como alternativa también una separación a través de sales diastereoméricas con ayuda de bases quirales.

Los compuestos de fórmula (V) son accesibles según instrucciones de bibliografía [véase por ejemplo para éster etílico de ácido 1-oxo-indan-5-carboxílico ( $n = 1$ ): R. Takeuchi y H. Yasue, J. Org. Chem. 1993, 58 (20), 5386-5392; para éster metílico de ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-carboxílico ( $n = 2$ ): U. Gerlach y T. Wollmann, Tetrahedron Lett. 1992, 33 (38), 5499-5502].

Los compuestos de fórmulas (III), (VI) y (VIII) o bien pueden obtenerse comercialmente o como tales se describen en la bibliografía, o pueden prepararse de manera evidente para el experto en analogía a procedimientos publicados en la bibliografía. Numerosas instrucciones detalladas se encuentran también en la parte experimental en la sección para la preparación de los compuestos de partida y productos intermedios.

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

*Esquema 1*



Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

En el sentido de la presente invención comprende el término “tratamiento” o “tratar” una inhibición, retraso, detención, alivio, atenuación, limitación, reducción, supresión, contención o curación de una enfermedad, de una dolencia, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud, del desarrollo, del transcurso o del progreso de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. El término “terapia” se entiende según esto como sinónimo del término “tratamiento”.

Los términos “prevención”, “profilaxis” o “continencia” se usan en el contexto de la presente invención de manera sinónima y designan la evitación o reducción del riesgo de contraer, padecer, sufrir o tener una enfermedad, una dolencia, una afección, una lesión o un trastorno de la salud, un desarrollo o un progreso de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de una dolencia, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud pueden realizarse de manera parcial o completa.

Los compuestos de acuerdo con la invención representan activadores potentes de la guanilato ciclasa soluble. Éstos conducen a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una reducción de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario y de la microcirculación. Estas acciones están mediadas a través de una activación directa, independiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble y un aumento intracelular de GMPc.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en medida especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar arterial (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, alteraciones del ritmo de las aurículas y los ventrículos así como bloqueos aurículo-ventriculares tales como, por ejemplo, bloqueos aurículo-ventriculares de grado I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de Torsade de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia por reentrada de nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía de boxeador, aneurismas, choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, además para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardíaca, alteraciones de la perfusión periférica, daños por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, insuficiencia cardíaca, disfunción endotelial, daños micro- y macrovasculares (vasculitis), así como para el impedimento de reestenosis por ejemplo tras terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de bypass.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca tal como también formas de la enfermedad específicas o relacionadas de esto, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardíacas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de almacenamiento cardíacas así como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis, alteraciones del metabolismo lipídico, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposis (adiposidad), corpulencia (obesidad) así como del síndrome metabólico.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de fenómenos primarios y secundarios de Raynaud, alteraciones de la microcirculación, claudicación, tinnitus, neuropatías periféricas y del sistema autónomo, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomicosis así como de enfermedades reumáticas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para impedir daños de órganos o tejidos causados por isquemia y/o reperfusión y pueden usarse como aditivos para soluciones de perfusión y conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal, en particular en intervenciones quirúrgicas o en el sector de la medicina de trasplantes.

- 5 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal y fallo renal. En el sentido de la presente invención, los términos insuficiencia renal y fallo renal comprenden formas de manifestación tanto agudas como crónicas de esto, al igual que enfermedades renales subyacentes o relacionadas, tales como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades túbulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo de trasplante renal, enfermedades renales inducidas por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por medios de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse diagnósticamente, por ejemplo, mediante excreción reducida de manera anómala de creatinina y/o agua, concentraciones elevadas en sangre de manera anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamilsintetasa, osmolaridad de orina o cantidad de orina modificadas, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de una insuficiencia renal, tales como por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hipercalcemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

- Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema genitourinario, tales como por ejemplo síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), aumento benigno de próstata (BPE), alteraciones del vaciado de la vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS), vejiga hiperactiva neurógena (OAB), incontinencia tal como, por ejemplo, incontinencia mixta, de urgencia, por esfuerzo o paradójica (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos así como disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

- Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asmáticas, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC), del síndrome agudo de las vías respiratorias (ARDS) y de la lesión pulmonar aguda (ALI), de la deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), de la fibrosis pulmonar, del enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por humo de cigarrillos) y de la fibrosis quística (FQ) así como de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), que comprenden hipertensión pulmonar asociada con enfermedad del ventrículo izquierdo, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias, sarcoidosis, EPOC o fibrosis pulmonar.

- Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que están caracterizadas por alteraciones del sistema NO/GMPc. En particular son adecuados para mejorar la percepción, el rendimiento de concentración, el rendimiento de aprendizaje o el rendimiento de la memoria después de alteraciones cognitivas, tales como aparecen en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "*mild cognitive impairment*" (alteración cognitiva leve), alteraciones del aprendizaje y la memoria asociadas a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejía ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, alteraciones generales de la concentración, alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales debidas al sistema nervioso central y alteraciones del sueño así como para la regulación de alteraciones patológicas de la ingestión de alimentos, fruitivos y sustancias adictivas.

- Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la regulación de la perfusión cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir las consecuencias de acontecimientos de infarto cerebral (apoplejía cerebral) tales como ictus, isquemias cerebrales y de traumatismo craneoencefálico. Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para combatir estados de dolor.

- Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y, por tanto, pueden usarse como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la prevención de septicemia (SIRS), fallo multiorgánico (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoideas, enfermedades cutáneas inflamatorias así como enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos tales como, por ejemplo, del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y en particular del hígado, así como de fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en particular aquellas enfermedades tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas, nevus, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conjuntivo (por ejemplo sarcoidosis). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también para fomentar la cicatrización, para combatir la formación de cicatrices postoperatorias, por ejemplo tras operaciones de glaucoma, y para fines cosméticos en piel que envejece y que cornifica.

Debido a su perfil de acción son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión e hipertensión pulmonar así como de enfermedades tromboembólicas e isquemias, enfermedades vasculares, trastornos de la microcirculación, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un fármaco que contiene al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto descrito en el presente documento es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tal como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalatorio;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de la PDE 4 tal como roflumilast o revamylast e inhibidores de la PDE 5 tal como sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;
- estimuladores de la guanilato ciclase independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo, tales como en particular riociguat así como los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549;
- análogos de prostaciclina y agonistas del receptor IP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o NS-304;
- antagonistas del receptor de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan;
- compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana (HNE), tal como a modo de ejemplo y preferentemente sivelestat o DX-890 (Reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, en particular del grupo de los inhibidores de la tirosinasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib, masitinib o tandutinib;

- compuestos que inhiben la Rho-cinasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049;
  - agentes de acción anti-obstruktiva, tal como se usan por ejemplo para la terapia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o de asma bronquial, tal como a modo de ejemplo y preferentemente miméticos del receptor beta administrados de manera inhalativa o sistémica o sustancias anti-muscarinérgicas administradas de manera inhalativa;
  - agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, tal como se usan por ejemplo para la terapia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de asma bronquial o de una fibrosis pulmonar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente corticoesteroides administrados de manera sistémica o inhalativa;
  - agentes quimioterapéuticos, tal como se usan por ejemplo para la terapia de regeneraciones (neoplasias) del pulmón u otros órganos;
  - principios activos que se usan para el tratamiento sistémico y/o inhalativo de enfermedades pulmonares, tales como por ejemplo en fibrosis cística (alfa-1-antitripsina, aztreonam, ivacaftor, lumacaftor, ataluren, ampicilina, levofloxacino), enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC) (LAS40464, PT003, SUN-101), síndrome de las vías respiratorias agudo (ARDS) y daño pulmonar agudo (ALI) (interferón-beta-1a, traumacina), apnea durante el sueño obstructiva (VI-0521), bronquiectasia (manitol, ciprofloxacino), bronquiolitis obliterante (ciclosporina, aztreonam) y septicemia (pagibaximab, voluven, ART-123);
  - agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
  - principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
  - principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la lipasa, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).
- 30 Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin o clexane.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 45 En una forma de realización preferente 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 (LMW).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, cumarina.
- 50 Por agentes que reducen la tensión arterial se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos.



- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, neбиволol, epanolol o bucindolol.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina All, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o epleronona.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 30 Por agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT), tal como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

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

- 30 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, 35 películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 40 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 45 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles dosificadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral, la administración intrapulmonar (inhalativa) y la administración intravenosa.

- 50 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado 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 agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo

antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente a de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. En caso de administración intrapulmonar asciende la cantidad en general a de aproximadamente 0,1 a 50 mg por inhalación.

Aun así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de realización siguientes explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

#### A. Ejemplos

##### 20 **Abreviaturas y acrónimos:**

	abs.	absoluto
	Ac	acetilo
	ac.	acuoso, solución acuosa
	ATP	adenosin-5'-trifosfato
25	Brij®	polietilenglicoldodeciléter
	BSA	albúmina de suero bovina
	ej.	ejemplo
	c	concentración
	cat.	catalítica
30	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	de la teoría (en rendimiento)
	DTT	ditiotreitól
	ee	exceso enantiomérico
35	<i>ent</i>	enantioméricamente puro, enantiómero
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
	GTP	guanosin-5'-trifosfato
40	h	hora(s)
	Hal	halógeno
	HOAc	ácido acético
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	CL-EM	espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos
45	Me	metilo
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	cuant.	cuantitativa (en rendimiento)
50	<i>rac</i>	racémico, racemato
	RP	<i>reverse phase</i> (fase inversa, en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
	v.a.	véase anteriormente
55	TEA	trietanolamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectroscopía UV
	v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
60	junt.	junto

**Procedimientos de HPLC y CL-EM:****Procedimiento 1 (HPLC preparativa):**

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

**Procedimiento 2 (CL-EM):**

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu\text{m}$ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A  $\rightarrow$  1,2 min 5 % de A  $\rightarrow$  2,0 min 5 % de A; flujo: 0,40 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210-400 nm.

**Procedimiento 3 (CL-EM):**

Tipo de aparato de EM: Waters Micromass Quattro Micro; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu\text{m}$ , 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  $\rightarrow$  3,0 min 10 % de A  $\rightarrow$  4,0 min 10 % de A  $\rightarrow$  4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min)  $\rightarrow$  5,00 min 100 % de A; horno: 50 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 4 (CL-EM):**

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu\text{m}$ , 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  $\rightarrow$  0,1 min 90 % de A  $\rightarrow$  1,5 min 10 % de A  $\rightarrow$  2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

**Procedimiento 5 (HPLC analítica quiral):**

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

**Procedimiento 6 (HPLC analítica quiral):**

Fase estacionaria: Daicel OJ-H, 5  $\mu\text{m}$ ; columna: 250 mm x 4 mm; detección UV: 230 nm; eluyente: isohehexano/metanol/etanol 50:25:25 (v/v/v); flujo: 1,0 ml/min.

**Procedimiento 7 (HPLC analítica quiral):**

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

**Procedimiento 8 (CL-EM preparativa):**

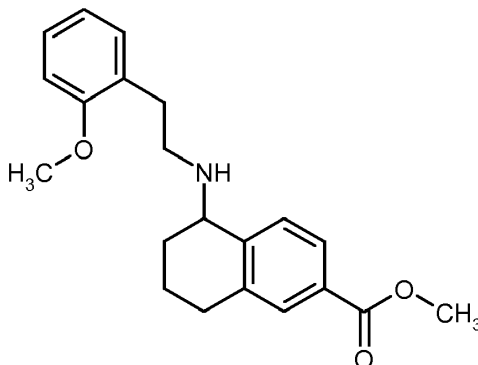
Instrumento EM: Waters, instrumento de HPLC: Waters; columna: Waters X-Bridge C18 5  $\mu\text{m}$ , 18 mm x 50 mm; eluyente A: agua + 0,05 % de trietilamina, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de trietilamina; gradiente: 0,0 min 95 % de A  $\rightarrow$  0,15 min 95 % de A  $\rightarrow$  8,0 min 5 %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

**Procedimiento 9 (CL-EM preparativa):**

Instrumento EM: Waters, instrumento de HPLC: Waters; columna: Phenomenex Luna 5  $\mu\text{m}$  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  $\rightarrow$  0,15 min 95 % de A  $\rightarrow$  8,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  9,0 min 5 % de A; flujo: 40 ml/min; detección UV: DAD, 210-400 nm.

**Procedimiento 10 (CL-EM):**

Instrumento EM: Waters SQD; instrumento de HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8  $\mu\text{m}$ ; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,025 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % de A  $\rightarrow$  0,9 min 25 % de A  $\rightarrow$  1,0 min 5 % de A  $\rightarrow$  1,4 min 5 % de A  $\rightarrow$  1,41 min 98 % de A  $\rightarrow$  1,5 min 98 % de A; horno: 40 °C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV: DAD, 210 nm.

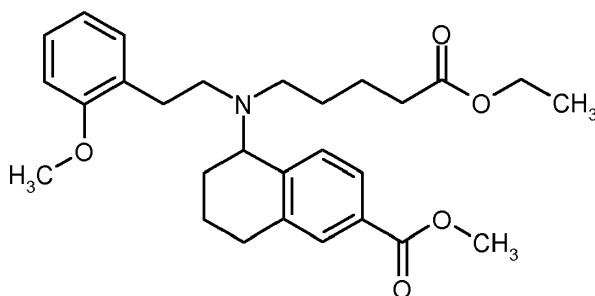
**Compuestos de partida y productos intermedios:****Ejemplo 1A***rac*-5-[[2-(2-Metoxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo

- 5 Se calentaron 15,2 g (74,5 mmol) de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo [U. Gerlach y T. Wollmann, Tetrahedron Lett. 1992, 33 (38), 5499-5502] y 11,5 g (74,5 mmol) de 2-(2-metoxifenil)etilamina en 50 ml de etanol durante 2 h con reflujo. Después se concentró a vacío hasta sequedad, se suspendió el residuo en 300 ml de metanol y se mezcló la suspensión en el intervalo de 20 min a TA con ligero enfriamiento externo en porciones con 5,6 g (149 mmol) de borohidruro de sodio. La solución parduzca se agitó durante 24 h a TA, entonces se vertió en 900 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo (24,5 g) se purificó mediante cromatografía ultra-rápida en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente.

Rendimiento: 21,0 g (83 % d. t.)

CL-EM (Método 4):  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 340$   $[M+H]^+$ 

- 15  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,56-7,79 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,04-7,28 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 2,61-2,91 (m, 6H), 1,59-1,95 (m, 5H).

**Ejemplo 2A***rac*-5-[(5-Etoxi-5-oxopentil)[2-(2-metoxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo

- 20 Se disolvieron 9,0 g (26,5 mmol) del compuesto del ejemplo 1A en 100 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 4,6 ml (6,1 g, 29,2 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromovalérico así como 5,65 g (53 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 3 días con reflujo. Tras adición de otros 1,3 ml (8,2 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromovalérico y 1,6 g (15,1 mmol) de carbonato de sodio se agitó otra vez durante la noche con reflujo. Se añadieron de nuevo las mismas cantidades de éster etílico de ácido 5-bromovalérico y carbonato de sodio y se calentó de nuevo una noche con reflujo, hasta que ya no pudo detectarse producto de partida según CL-EM. Después se concentró la mezcla de reacción, se mezcló con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto (14,6 g) se purificó mediante cromatografía ultra-rápida en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 como eluyente.

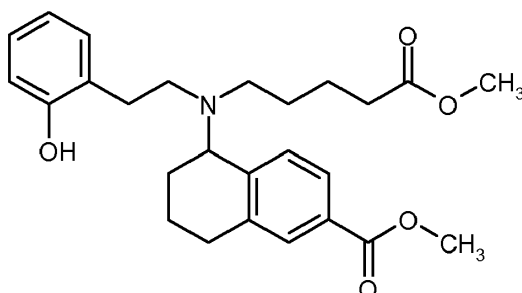
Rendimiento: 11,6 g de un aceite (87 % d. t.)

- 30 CL-EM (Método 2):  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 468$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,55-7,70 (m, 3H), 6,95-7,21 (m, 2H), 6,74-6,93 (m, 2H), 3,90-4,14 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 2,57-2,82 (m, 4H), 2,33 (t, 1H), 2,13-2,26 (m, 2H), 1,87-2,07 (m, 2H), 1,74-1,87 (m, 1H), 1,34-1,71 (m, 8H), 1,06-1,21 (m, 4H) [otras señales solapadas por el pico de DMSO].

**Ejemplo 3A**

*rac*-5-[[2-(2-Hidroxifenil)etil](5-metoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo



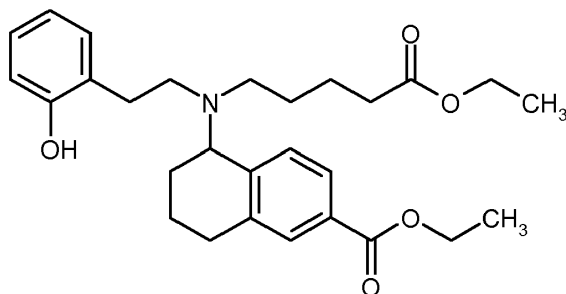
Se disolvieron 653 mg (1,4 mmol) del compuesto del ejemplo 2A bajo argón en 12 ml de diclorometano y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadieron gota a gota lentamente 4,6 ml (4,6 mmol) de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano y se agitó posteriormente la mezcla durante 4 h a 0 °C (solución amarilla transparente). A continuación se mezcló con 7 ml de metanol abs. y se calentó durante la noche con reflujo. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío hasta sequedad y se distribuyó el residuo entre acetato de etilo y solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la concentración se purificó el residuo (519 mg de un aceite marrón) mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: gradiente isohexano/4-32 % de acetato de etilo).

Rendimiento: 172 mg de un aceite amarillo (20 % d. t.)

CL-EM (Método 3):  $R_t$  = 1,62 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 440  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 4A**

*rac*-5-[(5-Etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de etilo



Se agitaron 8,7 g (18,6 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 90 ml de una solución al 33 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial durante la noche con reflujo. Tras la adición reiterada de 90 ml de la solución de bromuro de hidrógeno se agitó durante otra noche a 135 °C de temperatura del baño. Después se concentró la mezcla a vacío, se mezcló el residuo de nuevo con 40 ml de la solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y se agita de nuevo durante la noche a 110 °C de temperatura del baño. A continuación se concentra de nuevo hasta sequedad. El residuo, que contenía en el 77 % el compuesto de ácido dicarboxílico ácido 5-[(4-carboxibutil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico [CL-EM (procedimiento 2):  $R_t$  = 0,64 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 412  $[M+H]^+$ ], se disolvió en 190 ml de etanol y se mezcló gota a gota con 1,65 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C y se concentró entonces a vacío. El residuo (aproximadamente 13 g) se suspendió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa diluida de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto (8,8 g) se purificó por medio de cromatografía ultra-rápida en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 como eluyente.

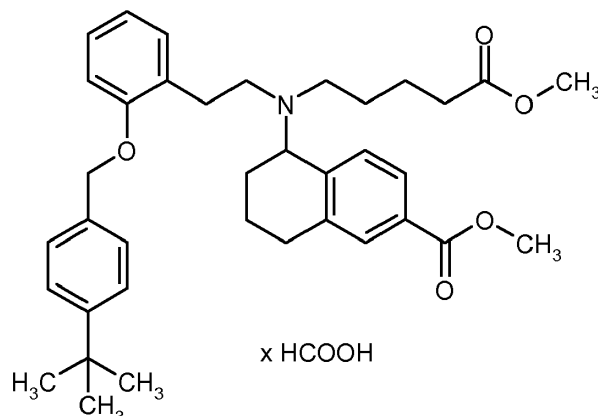
Rendimiento: 5,3 g (56 % d. t.)

CL-EM (Método 2):  $R_t$  = 0,86 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 468  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 9,21 (s, 1H), 7,54-7,76 (m, 3H), 6,93-7,04 (m, 2H), 6,61-6,78 (m, 2H), 4,29 (c, 2H), 4,21-4,36 (m, 2H), 3,92-4,11 (m, 4H), 2,66-2,81 (m, 3H), 2,35-2,66 (m, 6H), 2,13-2,27 (m, 2H), 1,89-2,08 (m, 3H), 1,36-1,69 (m, 6H), 1,31 (t, 3H), 1,11-1,22 (m, 4H).

**Ejemplo 5A**

Sal de ácido fórmico de *rac*-5-[(2-{2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-metoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo



- 5 Se agitaron 170 mg (0,387 mmol) del compuesto del ejemplo 3A, 104 mg (0,464 mmol) de bromuro de 4-*terc*-butilbencilo y 403 mg (1,238 mmol) de carbonato de cesio bajo argón en 3 ml de DMF durante 2 h a TA. La suspensión se mezcló después con 30 ml de agua y se acidificó con ácido fórmico 5 N hasta pH 5. Se extrajo varias veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo (340 mg de un aceite amarillo) se purificó a través de HPLC preparativa (procedimiento 1).

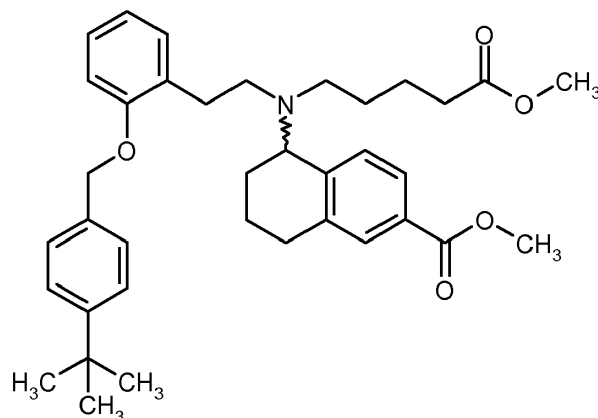
10 Rendimiento: 133 mg (52 % d. t.)

CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 586$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8,15 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,93 (dd, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,32-1,59 (m, 6H), 1,27 (s, 9H) [otras señales solapadas por el pico de DMSO].

**Ejemplo 6A y ejemplo 7A**

5-[(2-{2-[(4-*terc*-Butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-metoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (*enantiómero 1 y 2*)



- 20 Se separaron 100 mg del 5-[(2-{2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-metoxi-5-oxopentil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo racémico del ejemplo 5A mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [preparación de muestras: la sustancia se disolvió en 3 ml de isopropanol y 7 ml de isohexano; volumen de inyección: en cada caso 1 ml; columna: Daicel Chiralpak OD-H, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 50:50 (v/v); flujo: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 210 nm].

**Ejemplo 6A (*enantiómero 1*):**

Rendimiento: 25,5 mg

HPLC (Método 5):  $R_t = 4,34$  min, >99% ee

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,60 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,92 (dd, 2H), 3,88-3,98 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,59-2,86 (m, 4H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,80-1,99 (m, 2H), 1,31-1,64 (m, 6H), 1,27 (s, 9H) [otras señales solapadas por el pico de DMSO].

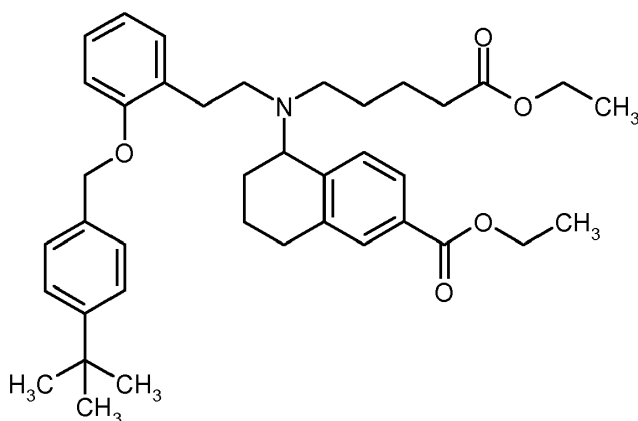
#### Ejemplo 7A (enantiómero 2):

5 Rendimiento: 22,6 mg

HPLC (Método 5):  $R_t$  = 4,72 min, 90,5% ee

#### Ejemplo 8A

*rac*-5-[(2-{2-[(4-*terc*-Butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de etilo



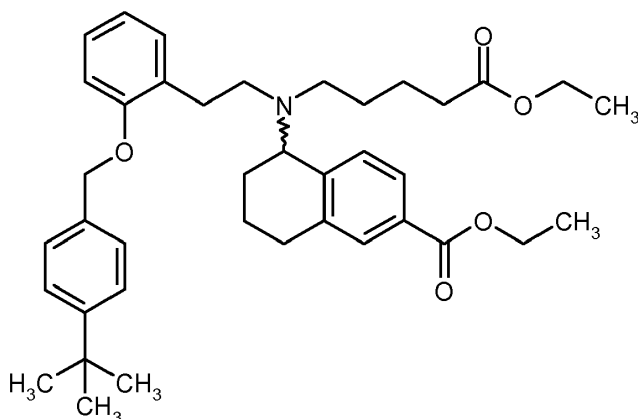
Se disolvieron 500 mg (1,07 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 20 ml de DMF, se mezclaron con 245  $\mu\text{l}$  (1,23 mmol) de bromuro de 4-*terc*-butilbencilo así como 1,12 g (3,4 mmol) de carbonato de cesio y se agitaron durante la noche a TA. La mezcla se mezcló después con agua. Tras adición de 1,4 ml de ácido fórmico 5 N se extrajo varias veces con tolueno y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

15 rendimiento: 655 mg (92 % de pureza, 91 % d. t.)

CL-EM (Método 2):  $R_t$  = 1,30 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 614  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 9A y ejemplo 10A

5-[(2-{2-[(4-*terc*-Butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de etilo (enantiómero 1 y 2)



Se separaron 430 mg del 5-[(2-{2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(5-etoxi-5-oxopentil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de etilo racémico del ejemplo 8A mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [preparación de muestras: la sustancia se disolvió en 20 ml de etanol y 20 ml de isohexano; volumen de inyección: en cada caso 0,5 ml; columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol/metanol 95:2,5:2,5 (v/v/v); flujo: 20 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm].



**Ejemplo 9A (enantiómero 1):**

Rendimiento: 112 mg

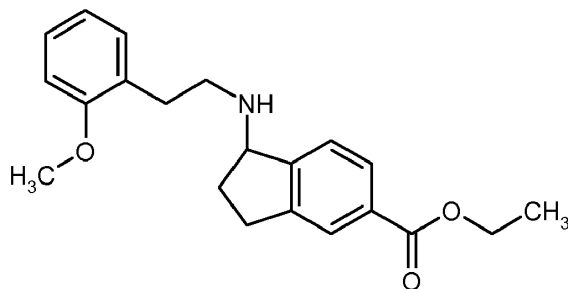
HPLC (Método 6):  $R_t = 5,65$  min, >99,5% eeCL-EM (Método 2):  $R_t = 1,31$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 614$   $[M+H]^+$ 

- 5  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,60 (s, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,94 (dd, 2H), 4,22-4,31 (m, 2H), 3,97-4,05 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,52-2,73 (m, 5H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,32-1,59 (m, 6H), 1,23-1,31 (m, 13H), 1,14 (t, 3H).

**Ejemplo 10A (enantiómero 2):**

Rendimiento: 79 mg

- 10 HPLC (Método 6):  $R_t = 7,095$  min, 82,7% ee

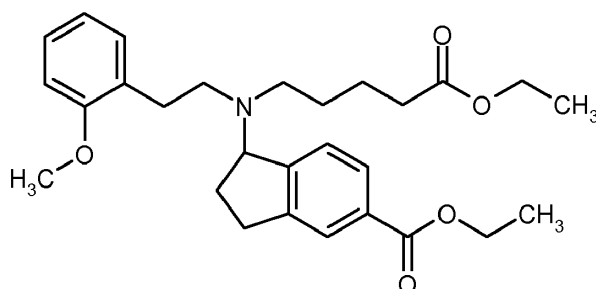
CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,32$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 614$   $[M+H]^+$ .**Ejemplo 11A***rac*-1-([2-(2-Metoxifenil)etil]amino)indan-5-carboxilato de etilo

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a las instrucciones del ejemplo 1A partiendo de 2,0 g (9,73 mmol) de 1-oxoindan-5-carboxilato de etilo [R. Takeuchi y H. Yasue, J. Org. Chem. 1993, 58 (20), 5386-5392].

Rendimiento: 2,46 g de un aceite parduzco (pureza del 87 %)

CL-EM (Método 3):  $R_t = 1,58$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 340$   $[M+H]^+$ .**Ejemplo 12A**

- 20 *rac*-1-((5-Etoxi-5-oxopentil)[2-(2-metoxifenil)etil]amino)indan-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó de manera análoga a las instrucciones del ejemplo 2A partiendo de 2,2 g (6,48 mmol) del compuesto del ejemplo 11A.

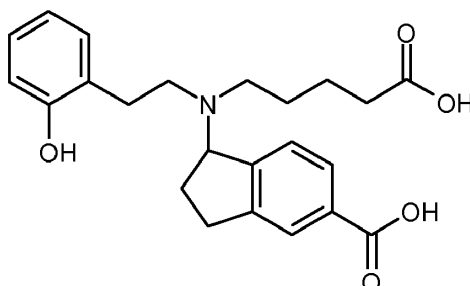
Rendimiento: 1,87 g (62 % d. t.) de un aceite amarillento

- 25 CL-EM (Método 2):  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 468$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,69-7,79 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (t,  $J = 7,34$  Hz, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,29 (c, 2H), 4,03 (c, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,56-2,95 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,37-1,61 (m, 4H), 1,31 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

**Ejemplo 13A**

Ácido *rac*-1-[(4-carboxibutil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]indan-5-carboxílico



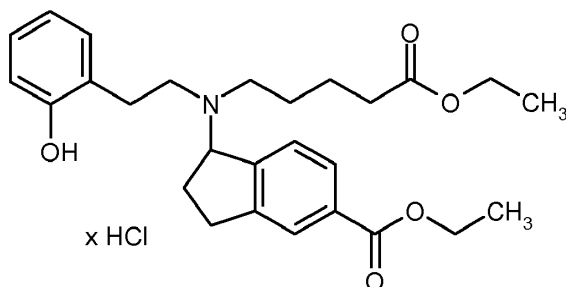
De manera análoga a las instrucciones del ejemplo 3A se obtuvieron, partiendo de 1,8 g (3,85 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 1,65 g del diéster de fenol bruto *rac*-1-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]indan-5-carboxilato de etilo [contenido del 19 %; CL-EM (procedimiento 2):  $R_t = 0,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 454$   $[M+H]^+$ ]. Este producto bruto se calentó en 10 ml de THF, 15 ml de metanol y 0,8 ml de solución de hidróxido de sodio 5 N durante 2 h con reflujo. La mezcla se concentró entonces hasta un volumen de aproximadamente 5 ml y se acidificó con ácido fórmico 5 N hasta pH 5-6. A este respecto se depositó un precipitado amorfo, que se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/4-34 % de metanol) y posterior HPLC preparativa (procedimiento 1).

Rendimiento: 64 mg (4 % d. t.) de un sólido incoloro

CL-EM (Método 2):  $R_t = 0,66$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 398$   $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 14A**

Clorhidrato de *rac*-1-[(5-etoxi-5-oxopentil)[2-(2-hidroxifenil)etil]amino]indan-5-carboxilato de etilo



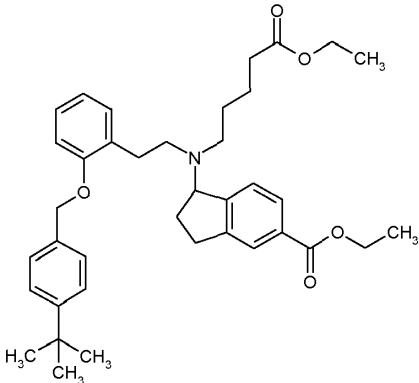
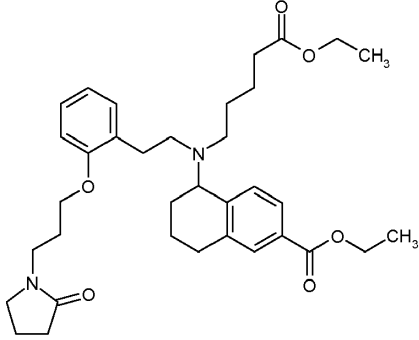
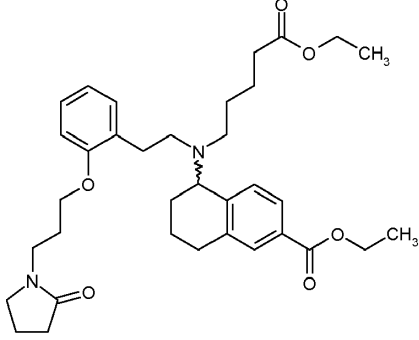
Se disolvieron 53 mg (0,133 mmol) del compuesto del ejemplo 13A en 3 ml de etanol, se mezclaron con 19  $\mu$ l (0,27 mmol) de cloruro de tionilo y se agitaron durante 4 h a 75 °C. A continuación se añadieron otra vez 200  $\mu$ l de cloruro de tionilo y se agitó la mezcla posteriormente durante la noche a 75 °C. Después se concentró hasta sequedad y se evaporó conjuntamente el residuo dos veces con etanol.

Rendimiento: 60 mg (88 % d. t.) de un sólido incoloro, amorfo

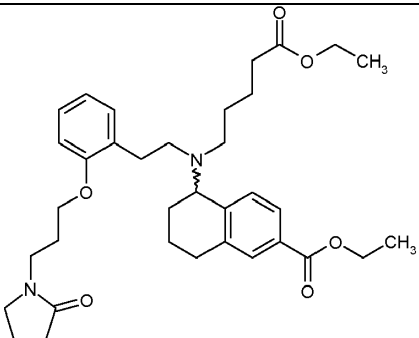
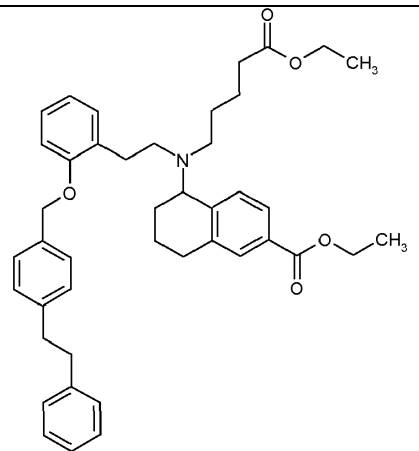
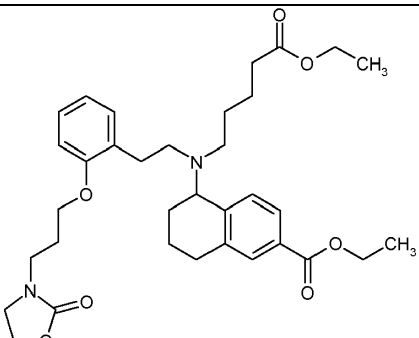
CL-EM (Método 2):  $R_t = 0,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 454$   $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,21-10,67 (ancho, 1H), 7,83-8,06 (m, 3H), 6,96-7,20 (m, 2H), 6,65-6,90 (m, 2H), 5,20-5,42 (m, 1H), 4,33 (c, 2H), 3,96-4,13 (m, 2H), 2,85-3,21 (m, 7H), 2,68-2,81 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,23 (t, 1H), 1,38-1,97 (m, 4H), 1,33 (t, 3H), 1,07-1,22 (m, 3H) [otras señales solapadas por el pico de agua y DMSO].

De manera análoga a las instrucciones del ejemplo 5A se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Productos de partida	Estructura	Rendimiento; datos analíticos
<b>15A</b>	Ej. 14A / bromuro de 4- <i>terc</i> -butil-bencilo	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	66 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 600$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm] = 7,67-7,77 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,07-7,21 (m, 3H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,79-6,88 (m, 1H), 4,90-5,02 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 2H), 3,95-4,07 (m, 2H), 2,59-2,90 (m, 4H), 2,31-2,44 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,34-1,55 (m, 4H), 1,20-1,34 (m, 14H), 1,15 (s, 3H).
<b>16A</b>	Ej. 4A / (3-cloropropil)-pirrolidin-2-ona	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	66 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 593$ $[M+H]^+$ .
<b>17A</b>	Ej. 16A <sup>1)</sup>	 <p>(<i>Enantiómero 1</i>)</p>	45 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 593$ $[M+H]^+$ ; HPLC (Método 6): $R_t = 4,89$ min, 99,5% ee

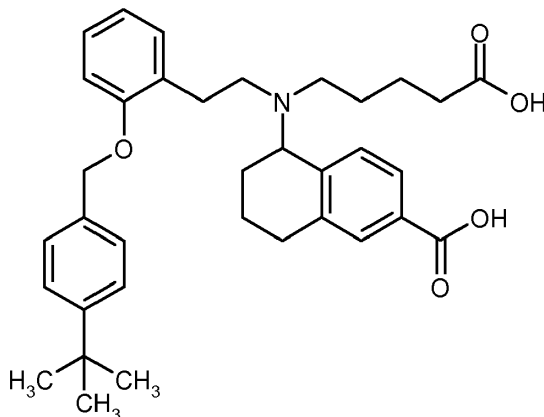
(continuación)

Ejemplo	Productos de partida	Estructura	Rendimiento; datos analíticos
18A	Ej. 16A <sup>1)</sup>	 <p>(Enantiómero 2)</p>	59 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 593$ $[M+H]^+$ ; HPLC (Método 6): $R_t = 7,16$ min, 99,5% ee
19A	Ej. 4A / 1-(clorometil)-4-(2-feniletíl)-benceno	 <p>(Racemato)</p>	72 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 1,34$ min, $m/z = 662$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm] = 7,55-7,64 (m, 3H), 7,05-7,31 (m, 12H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,85-4,99 (m, 2H), 4,26 (c, 2H), 4,01 (c, 2H), 3,92 (s a, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,54-2,82 (m, 6H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 1,83-1,99 (m, 2H), 1,32-1,61 (m, 6H), 1,28 (t, 3H), 1,14 (t, 3H) [señales parcialmente solapadas por el pico de DMSO].
20A	Ej. 4A / 3-(3-cloropropil)-1,3-oxazolidin-2-ona	 <p>(Racemato)</p>	76 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 595$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm] = 7,56-7,66 (m, 3H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,78-6,89 (m, 2H), 4,19-4,34 (m, 4H), 3,93-4,07 (m, 3H), 3,78-3,93 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,55-2,82 (m, 5H), 2,16-2,26 (m, 2H), 1,86-2,07 (m, 2H), 1,80 (quin, 2H), 1,36-1,68 (m, 6H), 1,31 (t, 3H), 1,15 (t, 3H) [señales parcialmente solapadas por el pico de DMSO].

<sup>1)</sup> Procedimiento de separación de enantiómeros: preparación de muestras: se disolvieron 71 mg del racemato en 8 ml de isopropanol y la solución se mezcló con 10 ml de isohexano; volumen de inyección: en cada caso 0,8 ml; columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol/metanol 50:25:25 (v/v/v); flujo: 20 ml/min; temperatura: 25 °C; detección UV: 230 nm.

**Ejemplos de realización:****Ejemplo 1**

Ácido *rac*-5-[(2-{2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(4-carboxibutil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico



- 5 Se disolvieron 200 mg del compuesto del ejemplo 8A (92 % de pureza, 0,3 mmol) en 4 ml de THF y 2 ml de metanol y tras adición de 345  $\mu$ l (1,73 mmol) de solución de hidróxido de sodio 5 N se agitó durante 1,5 h con reflujo. A continuación se diluyó con agua y entonces se extrajo el disolvente a vacío. Se añadieron 650  $\mu$ l de ácido acético 5 N, se enfrió algo, se separó por filtración con succión el sólido incoloro precipitado y se secó éste durante la noche a alto vacío.

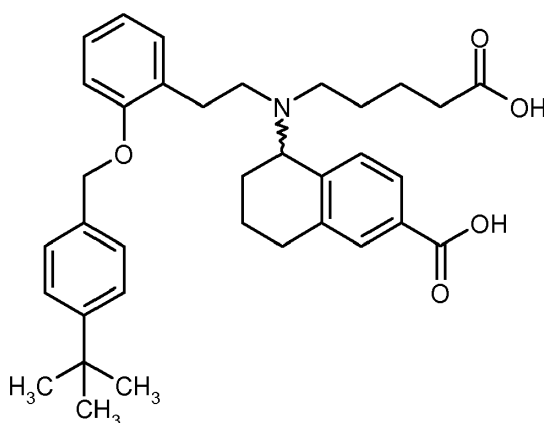
10 Rendimiento: 172 mg (cuant.)

CL-EM (Método 2):  $R_t$  = 1,03 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 558  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,53-7,64 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,93 (dd, 2H), 3,87-3,97 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,55-2,72 (m, 4H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,81-1,99 (m, 2H), 1,33-1,59 (m, 6H), 1,27 (s, 9H) [señales solapadas parcialmente por el pico de DMSO].

**Ejemplo 2**

Ácido 5-[(2-{2-[(4-*terc*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(4-carboxibutil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (enantiómero 1)



- 20 Se disolvieron 23 mg (0,039 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 1 ml de THF/agua (5:1) y se agitaron con 0,4 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N durante la noche a TA. Después se añadieron 0,2 ml de metanol y se agitó la mezcla durante otras 2 h a TA. Se añadieron entonces 0,08 ml de ácido fórmico 5 N y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 1).

Rendimiento: 14 mg (62 % d. t.) de un sólido incoloro

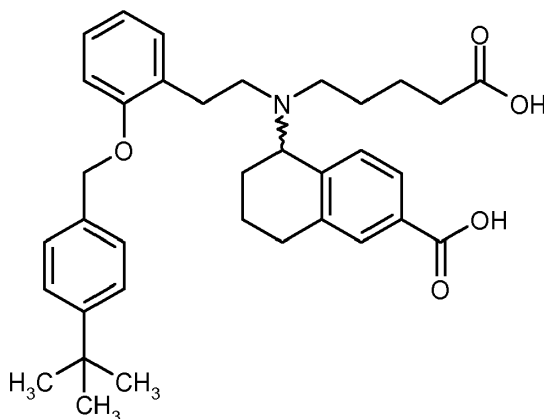
25 CL-EM (Método 2):  $R_t$  = 1,02 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 558  $[M+H]^+$

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,55-7,62 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (d, 1H),

6,98 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,93 (dd, 2H), 3,88-3,97 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,58-2,73 (m, 4H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,82-1,99 (m, 2H), 1,32-1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 9H) [señales solapadas parcialmente por el pico de DMSO].

### Ejemplo 3

- 5 Ácido 5-[(2-{2-[(4-*tert*-butilbencil)oxi]fenil}etil)(4-carboxibutil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (enantiómero 2)



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a las instrucciones del ejemplo 2 a partir de 21 mg (0,036 mmol) del compuesto del ejemplo 7A.

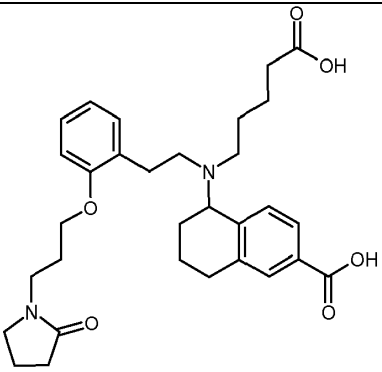
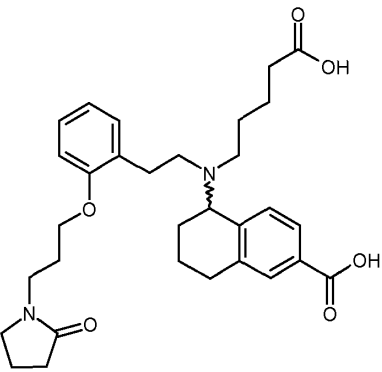
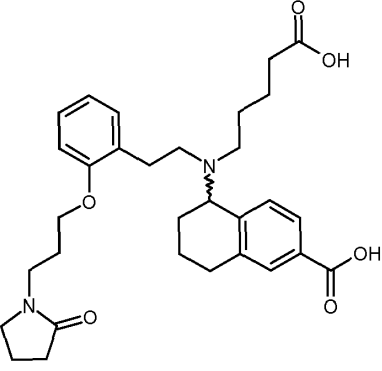
- 10 Rendimiento: 15,8 mg (79 % d. t.) de un sólido incoloro

CL-EM (Método 2):  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 558$   $[M+H]^+$ .

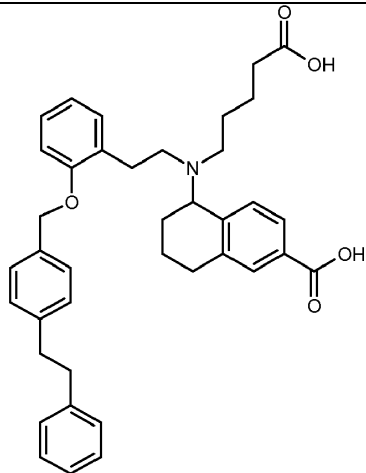
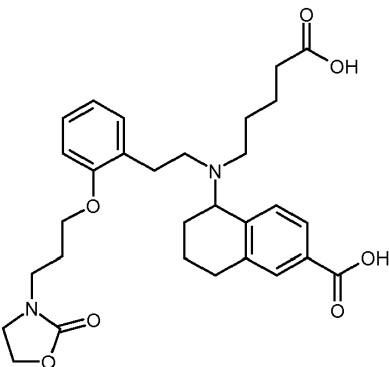
De manera análoga a las instrucciones de los ejemplos 1 y 2 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Producto de partida	Rendimiento; datos analíticos
4	<p>x HCOOH</p> <p>(<i>Racemato</i>)</p>	15A <sup>(14)</sup>	89 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 544$ $[M+H]^+$

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Producto de partida	Rendimiento; datos analíticos
5	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	16A <sup>2/4)</sup>	93 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 537$ $[M+H]^+$
6	 <p>(<i>Enantiómero 1</i>)</p>	17A <sup>3/4)</sup>	20 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 537$ $[M+H]^+$
7	 <p>(<i>Enantiómero 2</i>)</p>	18A <sup>3/4)</sup>	26 % d. t.; CL-EM (Método 2): $R_t = 0,73$ min, $m/z = 537$ $[M+H]^+$

(continuación)

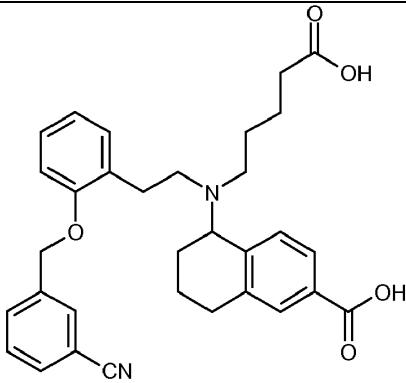
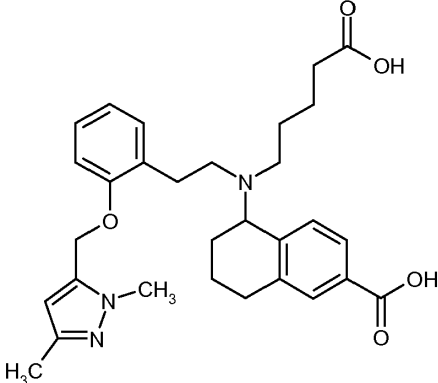
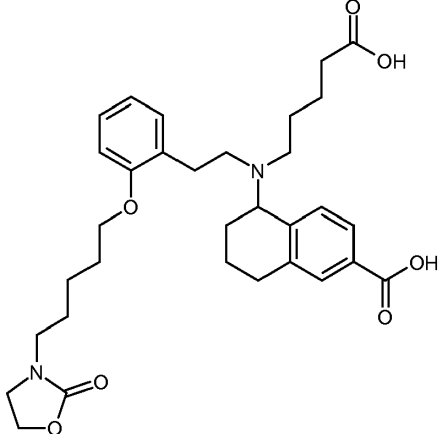
Ejemplo	Estructura	Producto de partida	Rendimiento; datos analíticos
8	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	19A <sup>1/4)</sup>	<p>62 % d. t.; CL-EM (Método 2): Rt = 1,05 min, m/z = 606 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,51-7,64 (m, 3H), 7,05-7,32 (m, 11H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,92 (dd, 2H), 3,91 (s a, 1H), 2,82-2,92 (m, 4H), 2,55-2,82 (m, 6H), 2,43</p> <p>(ancho, 2H), 2,06-2,23 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 2H), 1,31-1,62 (m, 6H).</p>
9	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	20A <sup>2/4)</sup>	<p>72 % d. t.; CL-EM (Método 2): Rt = 0,73 min, m/z = 539 [M+H]<sup>+</sup></p>
<p><sup>1)</sup> La hidrólisis de ésteres se realizó con solución de hidróxido de sodio 5 N en THF/metanol (1 h con reflujo);  <sup>2)</sup> La hidrólisis de ésteres se realizó con solución de hidróxido de sodio 5 N en THF/metanol (durante la noche a TA);  <sup>3)</sup> La hidrólisis de ésteres se realizó con solución de hidróxido de sodio 5 N en DMSO (durante la noche a TA);  <sup>4)</sup> La purificación del producto bruto se realizó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 1).</p>			

Instrucciones generales para la preparación de otros ejemplos de realización por medio de síntesis paralela:

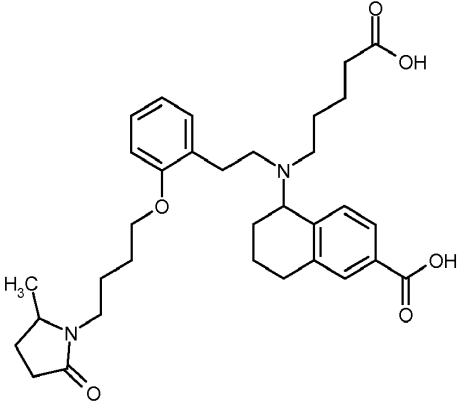
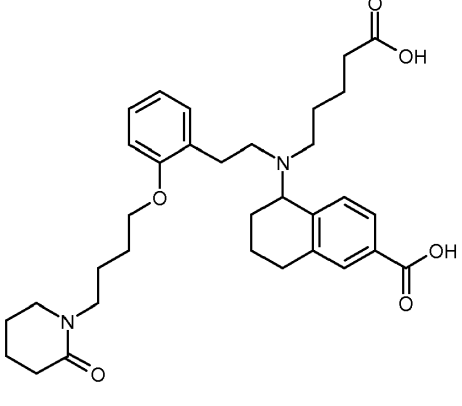
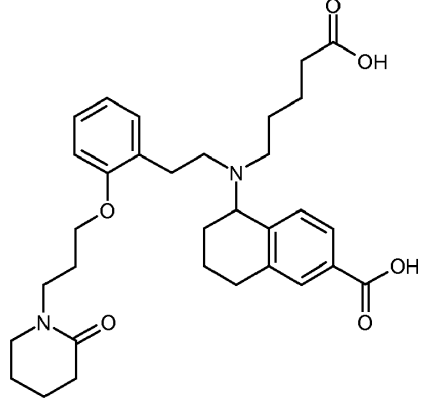
- 5 En cada caso se disponen 1,2 equivalentes (0,12 mmol) del respectivo haluro de alquilo en un pocillo de una placa de microtitulación de 96 "pocillos" y se mezcló con una solución de 47 mg (0,1 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 0,6 ml de DMF. A esta mezcla se añadieron 44 mg (0,32 mmol) de carbonato de potasio. La placa de microtitulación se cubrió y se agitó durante la noche a 80 °C. Entonces se filtró, se mezcló el filtrado con 0,6 ml de solución de hidróxido de sodio 4 N, se cubrió de nuevo y se agitó a 60 °C durante la noche. Después se separó el disolvente por evaporación. El residuo se suspendió en 0,6 ml de DMSO y directamente se purificó a través de CL-EM preparativa (procedimiento 8 o 9). Las fracciones que contienen producto se concentraron por medio de una secadora centrífuga a vacío. El residuo de las fracciones individuales se disolvió en cada caso en 0,6 ml de DMSO y se purificó. Finalmente se separó el disolvente por evaporación completamente en una secadora centrífuga.
- 10

Según estas instrucciones se obtuvieron los siguientes compuestos:

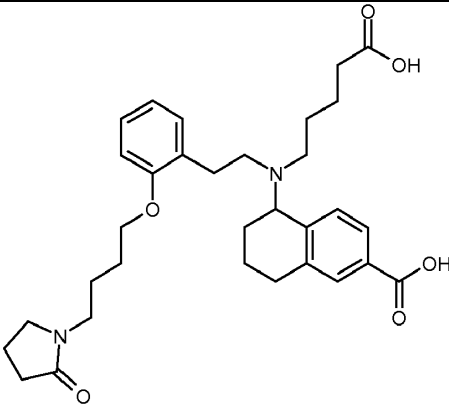


Ejemplo	Estructura	CL-EM (procedimiento 10)
10	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	R <sub>t</sub> = 0,87 min, m/z = 527 [M+H] <sup>+</sup>
11	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	R <sub>t</sub> = 0,84 min, m/z = 520 [M+H] <sup>+</sup>
12	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	R <sub>t</sub> = 0,87 min, m/z = 567 [M+H] <sup>+</sup>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL-EM (procedimiento 10)
<b>13</b>	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	$R_t = 0,88 \text{ min}$ , $m/z = 565 [M+H]^+$
<b>14</b>	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	$R_t = 0,88 \text{ min}$ , $m/z = 565 [M+H]^+$
<b>15</b>	 <p>(<i>Racemato</i>)</p>	$R_t = 0,86 \text{ min}$ , $m/z = 551 [M+H]^+$

(continuación)

Ejemplo	Estructura	CL-EM (procedimiento 10)
16	 <p>(Racemato)</p>	$R_t = 0,85 \text{ min}$ , $m/z = 551 [M+H]^+$

**B. Evaluación de la actividad farmacológica**

La acción farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

5 B-1. Acción en línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante

Se determina la acción celular de los compuestos de acuerdo con la invención en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder *et al.*, Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

En la tabla 1 están expuestos los resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 1: acción de activación de GCs en la célula indicadora CHO *in vitro*

N.º de ejemplo	MEC [nM]
1	0,3
2	0,2
3	0,65
4	3,0
8	0,3
10	1000
(MEC = concentración eficaz mínima).	

10

B-2. Estimulación de la actividad enzimática de GCs

La guanilato ciclasa soluble (GCs) transforma con estimulación GTP en GMPc y pirofosfato (PPi). PPi se detecta con ayuda de la siguiente prueba descrita. La señal generada en la prueba aumenta con la transformación progresiva y sirve como medida para determinar la actividad enzimática de GCs con la estimulación dada.

- 15 Para realizar la prueba se disponen 29  $\mu\text{l}$  de solución enzimática [guanilato ciclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka *et al.*, J. Mol. Med. 77, 14-23 (1999)) en TEA 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij<sup>®</sup>, pH 7,5] en una microplaca y se añade 1  $\mu\text{l}$  de la sustancia que va a someterse a prueba (como solución diluida en serie en DMSO). La mezcla de reacción se incuba durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20  $\mu\text{l}$  de mezcla de detección [luciferasa de luciérnaga 1,2 nM (luciferasa de *Photinus pyralis*, empresa Promega), deshidro-luciferina 29  $\mu\text{M}$  (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72, 358 (1957)), luciferina 122  $\mu\text{M}$  (empresa Promega), ATP 153  $\mu\text{M}$  (empresa Sigma) y DTT 0,4 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij<sup>®</sup>, pH 7,5]. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 20  $\mu\text{l}$  de solución de sustrato [guanosín-5'-trifosfato 1,25 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  2
- 20

mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij<sup>®</sup>, pH 7,5] y se mide continuamente de manera luminométrica. La medida de la estimulación mediante la sustancia que va a someterse a prueba puede determinarse con respecto a la señal de la reacción no estimulada.

- 5 Mediante la adición de 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ) 25  $\mu$ M a la solución enzimática e incubación posterior de 30 minutos se somete a ensayo la activación de la guanilato ciclasa libre de grupo hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

En la tabla 2 están expuestos los resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 2: acción de activación en la enzima GCs *in vitro*

N.º de ejemplo	MEC [nM]	CE <sub>50</sub> [nM]
1	0,34	3
2	0,11	2,5
3	5	43
4	0,21	4,5
8	0,32	7,2
10	270	
11	610	
13	55	
16	600	
(MEC = concentración eficaz mínima; CE <sub>50</sub> = concentración en el 50 % de la actividad máxima).		

#### 10 B-3. Acción relajante vascular *in vitro*

- Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se desangran. Se extrae la arteria safena y se divide en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente en cada caso en un par de ganchos triangulares, abiertos en el extremo compuestos de alambre especial de 0,3 mm de grosor (Remanium<sup>®</sup>). Cada anillo se llevó con tensión previa a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, caliente a 37 °C de la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; CaCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O 1 mM; MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O 1,4 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2 mM; NaHCO<sub>3</sub> 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina sérica bovina al 0,001 %. La fuerza de contracción se determina con células Statham UC2, se refuerza y se digitaliza mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra de manera paralela en registradores de trazo continuo. Las contracciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.
- 15 Tras varios ciclos de control (generalmente 4) se añade la sustancia que va a someterse a ensayo en cada paso posterior en dosificación creciente y se compara el nivel de la contracción obtenida con la influencia de la sustancia de prueba con el nivel de la contracción alcanzada en el último paso previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la contracción alcanzada en el control previo en un 50 % (valor CI<sub>50</sub>). El volumen de administración convencional asciende a 5  $\mu$ l. La proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.
- 20
- 25

En la tabla 3 están expuestos los resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabelle 3: acción relajante vascular *in vitro*

N.º de ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]
1	6
2	3,8
3	58
4	31

B-4. Acción broncodilatadora *in vitro* e *in vivo*B-4.1 Broncorrelajación *in vitro*

Se extraen anillos bronquiales (2-3 segmentos) de rata, ratón o cobaya y se montan individualmente en cada caso en un par de ganchos triangulares, abiertos en el extremo compuestos por alambre especial de 0,3 mm de grosor (Remanium®). Cada anillo se lleva con tensión previa a baños de órganos de 5 ml con solución tampón (por ejemplo solución de Krebs-Henseleit) gasificada con carbógeno, caliente a 37 °C. Los anillos bronquiales se contraen previamente con metacolina (1 µM) para someter a estudio entonces la broncorrelajación mediante adición de concentraciones crecientes ( $10^{-9}$  a  $10^{-6}$  M) de la respectiva sustancia de prueba. Los resultados se evalúan como relajación porcentual en relación con la constricción previa mediante metacolina.

10 B-4.2 Prueba experimental con animales para someter a estudio la acción sobre la broncoconstricción en el modelo de asma

Todos los animales (ratas, ratones) se tratan de manera intragástrica por sonda esofágica o de manera inhalativa antes del inicio del ensayo de provocación. A este respecto reciben los animales de los grupos de tratamiento la sustancia de prueba, los animales control reciben de manera correspondiente una solución de vehículo. Tras el transcurso de la fase de espera se anestesian los animales y se entuban. Tras colocar un catéter de esófago y alcanzar un estado estable de la respiración se mide en primer lugar la función pulmonar antes de la provocación. Los parámetros de medición son entre otros la resistencia pulmonar (RL) y la adaptabilidad dinámica (Cdyn) así como volumen de respiración (VT) y frecuencia de respiración (f). El almacenamiento de datos y la evaluación estadística se realizan con programas informáticos desarrollados especialmente para este ensayo de función pulmonar (Notocord HEM).

Después sigue una exposición inhalativa definida de los animales de ensayo frente a un aerosol de metacolina (MCh) (modelo de una broncoconstricción asmática inducida de manera inespecífica). Durante y 3 min tras la exposición se continúa el registro de los parámetros de función pulmonar. La concentración y la dosis de MCh en el aire de inhalación se controlan con un sistema desarrollado de control de dosis de retroalimentación y se monitorizan (por medio de la medición de la concentración de aerosol y del volumen minuto). Al alcanzar la dosis objetivo se finaliza el ensayo. Por medio del aumento de la resistencia se determina, en comparación con el control positivo tratado de manera simulada, la acción inhibidora de las sustancias de prueba.

Estudio en el modelo de asma alérgico:

Todos los animales hasta el control negativo se sensibilizan sistémicamente con el alérgeno ovoalbúmina y adyuvantes (aluminio). El grupo de control negativo recibe en lugar de esto solución de cloruro de sodio fisiológica (NaCl). Todos los grupos se provocan entonces con ovoalbúmina. En el estudio se usan 6 grupos de tratamiento (2 sustancias de prueba en cada caso en 3 grupos de dosis), para ello se usa un grupo de referencia tratado i.p. con dexametasona, un grupo control negativo provocado y tratado de manera simulada y un grupo control positivo tratado de manera simulada y provocado con ovoalbúmina. Protocolo de sensibilización, tratamiento y provocación: en el día 0, 14 y 21 se sensibilizan i.p. todos los animales con ovoalbúmina y adyuvantes, el control negativo se trata con NaCl. En el día 28 y 29 se provocan los animales con una administración intratraqueal de una solución de ovoalbúmina. Las sustancias de prueba se administran por vía intragástrica o de manera inhalativa 1 h antes de cada provocación con alérgeno intratraqueal. Un grupo de referencia se trata i.p. 18 h y 1 h antes de cada provocación con alérgeno intratraqueal con dexametasona. El grupo control positivo y el grupo control negativo se tratan de manera correspondiente con el vehículo.

Hiperreactividad de las vías respiratorias y respuesta inflamatoria:

En primer lugar se someten a ensayo los animales para determinar la hiperreactividad de las vías respiratorias frente a estímulos inespecíficos. Para ello se realiza aproximadamente 24 h tras la provocación con ovoalbúmina un ensayo de hiperreactividad en forma de una provocación con metacolina inhalativa gradualmente creciente.

Los animales se anestesian, se entuban por vía orotraqueal y se mide la función pulmonar antes de la provocación por pletismografía de cuerpo entero (incluyendo los parámetros tales como volumen de respiración, frecuencia de respiración, adaptabilidad dinámica y resistencia pulmonar). Tras concluir las mediciones se construye para cada animal la curva de acción de dosis y se evalúa la hiperreactividad del control positivo frente al control negativo o su inhibición en los grupos de tratamiento.

Después se sacrifican los animales sin dolor, se extraen muestras de sangre y se lavan los pulmones (BAL). A partir del líquido de lavado se determina el número de células totales y el cuadro de células diferenciales, incluyendo el número de eosinófilos en el BAL. Las cantidades residuales de líquido BAL se congelan en primer lugar. Eventualmente pueden determinarse entonces posteriormente aún otros parámetros (por ejemplo citocinas). El tejido pulmonar se conserva para un estudio histopatológico opcional.

55

B-5. Corazón perfundido aislado según Langendorff

Se anestesian ratas Wistar macho (especie HsdCpb:WU) con un peso corporal de 200-250 g con Narcoren® (100 mg/kg). Tras abrir el tórax se prepara libremente el corazón, se corta y mediante canulación de la aorta se sujeta en un aparato Langendorff. El corazón se perfunde con flujo constante de 9 ml/min de manera retrograda con una solución tampón de Krebs-Henseleit (gasificada con el 95 % de O<sub>2</sub> y el 5 % de CO<sub>2</sub>, pH 7,4, 35 °C; composición en mmol/l: NaCl 118; KCl 3; NaHCO<sub>3</sub> 22; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2; MgSO<sub>4</sub> 1,2; CaCl<sub>2</sub> 1,8; glucosa 10; piruvato de Na 2). Para el registro de la fuerza de contracción del corazón se introduce por una abertura en la aurícula atrial izquierda un balón fijado en un tubo flexible de PE y relleno con agua de lámina de plástico delgada en el ventrículo izquierdo. El balón se une con un absorbedor de presión. La presión diastólica final se ajusta a 5-10 mmHg por el volumen del balón. La presión de perfusión se detecta con ayuda de un segundo absorbedor de presión. Los datos se envían a través de un amplificador en puente a un ordenador y se registran.

Tras un tiempo de estabilización de 40 min se añade la respectiva sustancia de prueba en una concentración final de 10<sup>-7</sup> mol/l de la solución de perfusión durante 20 min, lo que conduce como indicación de la dilatación coronaria a una reducción de la presión de perfusión. Después se perfunden los corazones durante otros 120 min sin sustancia de prueba (fase de lavado). Para la determinación de la reversibilidad de la reducción de la presión de perfusión (*wash out-score*, puntuación de lavado) se relaciona el valor de la presión de perfusión tras 60 min de la fase de lavado con la máxima reducción de presión de perfusión mediante la sustancia de prueba y se representa de manera porcentual. La puntuación de lavado así obtenida se califica como medida para el tiempo de permanencia de la sustancia de prueba en el sitio de acción.

B-6. Hemodinámica en lechón anestesiado

Se usan Göttinger Minipigs® Ellegaard (Ellegaard, Dinamarca) sanos de 2-6 kg de peso de ambos sexos. Los animales se sedan mediante administración i.m. de aproximadamente 25 mg/kg de ketamina y aproximadamente 10 mg/kg de azaperona. El inicio de la anestesia se realiza mediante administración i.v. de aproximadamente 2 mg/kg de ketamina y aproximadamente 0,3 mg/kg de midazolam. El mantenimiento de la anestesia se realiza mediante administración i.v. de aproximadamente 7,5-30 mg/kg/h de ketamina y aproximadamente 1-4 mg/kg/h de midazolam (velocidad de infusión 1-4 ml/kg/h) así como aproximadamente 150 µg/kg/h de bromuro de pancuronio (por ejemplo Pancuronium-Actavis). Tras la intubación se insuflan los animales a través de la máquina de respiración asistida con volumen de respiración constante (10-12 ml/kg, 35 respiraciones/min; Avea®, Viasys Healthcare, EE.UU., o Engström Carestation, GE Healthcare, Freiburg, Alemania), de modo que se consiga una concentración de CO<sub>2</sub> la final de la exhalación de aproximadamente el 5 %. La respiración asistida se realiza con aire ambiente, enriquecido con aproximadamente un 40 % de oxígeno (normoxia). Para la medición de los parámetros hemodinámicos, tales como por ejemplo tensión arterial pulmonar (PAP), tensión arterial (BP) y frecuencia cardíaca (HR), se sumergen catéteres en la aorta carótida para la medición de la tensión arterial y un catéter Swan-Ganz® a través de la vena yugular en la arteria pulmonar. Las señales hemodinámicas se registran por medio de absorbedores de presión (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Alemania) / Verstärkern und Ponemah® como software de registro de datos y se evalúan.

Tras finalizar la instrumentación de los animales se inicia una infusión permanente con un análogo de tromboxano A<sub>2</sub> para el aumento de la tensión arterial pulmonar. Se infunden aproximadamente 0,3-0,75 µg/kg/min de 9,11-didesoxi-9α,11α-epoximetanoprostaglandina F<sub>2α</sub> (U-44069; Sigma, n.º de catálogo D0400, o Cayman Chemical Company, n.º de catálogo 16440), disueltos en solución de cloruro de sodio fisiológico, para conseguir un aumento de la tensión arterial pulmonar promedio hasta valores por encima de 25 mmHg. 30 minutos tras el inicio de la infusión se alcanza una meseta y se inicia el experimento.

Las sustancias de prueba se administran como infusión i.v. o por inhalación. Para la preparación de la solución de inhalación se procede de la siguiente manera: para un animal de 4 kg de peso se pesa para la preparación de la solución madre (300 µg/kg) 1,2 mg del compuesto de prueba y se disuelven en 3 ml de volumen total (1 % de DMSO, 99 % de solución al 0,2 % de ácido cítrico, solución de hidróxido de sodio 1 N para el ajuste del pH a 8). La solución se diluye entonces con ácido cítrico al 0,2 %, que se ajustó anteriormente con solución de hidróxido de sodio hasta pH 8, hasta obtener la concentración usada. Por ensayo se nebulizan por animal de 4 kg 3 ml de la solución de compuesto de prueba por medio del sistema nebulizador Aeroneb® Pro en el lado de inhalación del ciclo de respiración. El tiempo promedio de nebulización asciende aproximadamente a 7 min tras el inicio de la nebulización.

B-7. Administración inhalativa de activadores de GCs en modelos de animal PAH

Los experimentos se realizan en minicerdos Göttinger anestesiados, ratas anestesiadas o perros despiertos, instrumentalizados teleméricamente. Se induce la hipertensión pulmonar aguda por ejemplo mediante infusión de un análogo de tromboxano A<sub>2</sub>, mediante tratamiento de hipoxia aguda o de varias semanas y/o mediante administración de monocrotalina. La nebulización de las sustancias de prueba se realiza usando el sistema de nebulizador Nebutech® o Aeroneb® Pro, a través de aplicadores de polvo y/o solución para la administración intratraqueal experimental (Liquid MicroSprayer®, Dry Powder Insufflator™, MicroSprayer®, Penn-Century Inc., Wyndmoor, PA, EE.UU.) o tras la nebulización de sólidos, que se conectan en el lado de inspiración de la

respiración asistida. Las sustancias se usan dependiendo de la estructura molecular como sólidos o soluciones. Las señales hemodinámicas se registran por medio de absorbedores de presión (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Alemania) / Verstärkern und Ponemah® o CardioMems® como software de registro de datos y se evalúan. Tras experimentos a largo plazo (por ejemplo rata con monocrotalina) puede realizarse también una

#### B-8. Medición radiotelemétrica de la tensión arterial y frecuencia cardiaca en ratas despiertas

Para las mediciones descritas a continuación en ratas despiertas se usa un sistema de telemetría que puede obtenerse en el comercio de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU. El sistema está constituido por 3 componentes principales: (1) emisores implantables (transmisor de telemetría Physiotel®), (2) receptores (receptor Physiotel®), que están unidos a través de un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) con un (3) ordenador de adquisición de datos. La instalación de telemetría posibilita un registro continuo de presión sanguínea, frecuencia cardiaca y movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

Los ensayos se realizan en ratas Wistar hembras adultas con un peso corporal de >200 g. Los animales de ensayo se mantienen tras la implantación del emisor individualmente en jaulas de makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a pienso convencional y agua. El ritmo de día/noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación ambiente a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

#### Implantación de los emisores:

Los emisores de telemetría (TA11PA - C40) usados se implantan a los animales de experimentación al menos 14 días antes de la primera intervención de ensayo quirúrgicamente en condiciones asépticas. Los animales así instrumentalizados pueden usarse reiteradamente después de la curación de la herida y el arraigo del implante.

Para la implantación, los animales en ayunas se anestesian con pentobarbital (Nembutal®, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasuran y desinfectan ampliamente en el lado abdominal. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición cargado con líquido del sistema por encima de la bifurcación cranealmente hacia la aorta descendente y se fija con adhesivo tisular (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente en la musculatura de la pared abdominal y se cierra capa a capa la herida. Post-quirúrgicamente, para la profilaxis frente a infecciones se administra un antibiótico (Oxytetracyclin® 10 %, 60 mg/kg s.c., 0,06 ml/100 g de peso corporal, Beta-Pharma GmbH, Alemania) así como un analgésico (Rimadyl®, 4 mg/kg s.c., Pfizer, Alemania).

#### Sustancias y soluciones:

Si no se describe de otro modo, las sustancias que van a examinarse se administran por vía oral mediante sonda esofágica respectivamente a un grupo de animales (n = 6). De forma correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas adecuadas de disolventes o se suspenden en tilosa al 0,5 %. Como control se usa un grupo de animales tratado con disolvente.

#### Desarrollo del ensayo:

El equipo de medición de telemetría está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

A las ratas instrumentalizadas que viven en la instalación está asignada respectivamente una antena de recepción propia (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados pueden activarse desde el exterior a través de un conmutador magnético instalado y se conmutan a emisión durante el transcurso del ensayo. Las señales irradiadas pueden registrarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y pueden procesarse de manera correspondiente. El depósito de los datos se realiza respectivamente en una carpeta abierta para ello que lleva el número de ensayo.

En el procedimiento convencional se miden durante cada 10 segundos de duración: (1) tensión arterial sistólica (TAS), (2) tensión arterial diastólica (TAD), (3) tensión media arterial (TAM), (4) frecuencia cardiaca (FC) y (5) actividad (ACT).

El registro de los valores de medición se repite de manera controlada por ordenador en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor, APR-1) y se depositan en datos individuales. Otros detalles técnicos se mencionan en la exhaustiva documentación de la empresa productora (DSI).

Si no se describe de otro modo, la administración de las sustancias de prueba se realiza el día del ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden los parámetros que se han descrito anteriormente durante 24 horas.

Evaluación:

Después de finalizar el ensayo, los datos individuales obtenidos se clasifican con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis). Como valor en blanco se acepta el momento 2 horas antes de la administración de la sustancia, de tal manera que el conjunto de datos seleccionado abarca el espacio de tiempo desde la 7:00 horas del día de ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

Los datos se ajustan a lo largo de un tiempo preajutable mediante la determinación del valor medio (15 minutos de promedio) y se transfieren a un soporte de datos como archivo de texto. Los valores de medición preclasificados y comprimidos así se transfieren a plantillas de Excel y se representan de forma tabulada. El archivo de los datos obtenidos se realiza por día de ensayo en una carpeta propia que lleva el número de ensayo. Los resultados y protocolos de ensayo se archivan en forma de papel clasificados por números en carpetas.

Bibliografía:

K. Witte, K. Hu, J. Swiatek, C. Müssig, G. Ertl y B. Lemmer, Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial  $\beta$ -adrenergic signaling, Cardiovasc. Res. 47 (2): 350-358 (2000).

**C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

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) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

**Suspensión administrable por vía oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

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

**Solución administrable por vía oral:**

Composición:

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

Preparación:

El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.



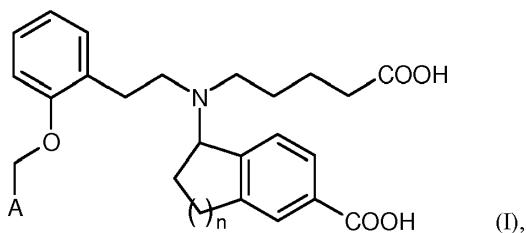
**Solución i.v.:**

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

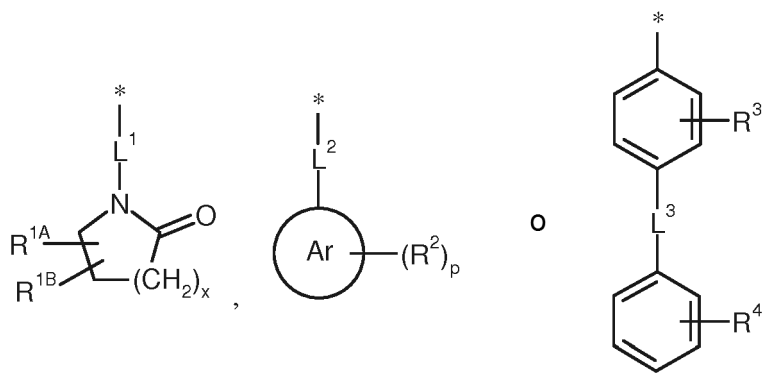


en la que

5 n representa los números 1 o 2

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

- 10 \* señala el respectivo sitio de unión con el resto de la molécula,  
 $L^1$  significa alcanodiilo ( $C_1-C_5$ ) de cadena lineal,  
x significa los números 1, 2 o 3, pudiendo estar intercambiado uno de estos grupos  $CH_2$  por  $-O-$ ,  
 $R^{1A}$  y  $R^{1B}$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,  
 $L^2$  significa un enlace o un alcanodiilo ( $C_1-C_5$ ) de cadena lineal,  
15 Ar significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta tres heteroátomos de la serie de N, O y/o S,  
 $R^2$  significa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_4$ ) y trifluorometoxilo,  
p significa los números 0, 1 o 2, en el que en el caso de que aparezca dos veces el sustituyente  $R^2$ , sus respectivos significados pueden ser iguales o distintos,  
20  $L^3$  significa un enlace,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  o  $-CH=CH-$ ,

y

$R^3$  y  $R^4$  significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo ( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo, alcoxilo ( $C_1-C_4$ ) y trifluorometoxilo,

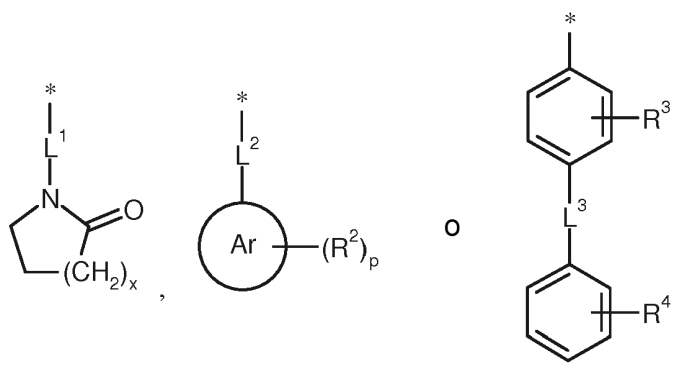
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

n representa los números 1 o 2

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

\* señala el respectivo sitio de unión con el resto de la molécula,

L<sup>1</sup> significa alcanodiilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

x significa los números 1 o 2, pudiendo estar intercambiado uno de estos grupos CH<sub>2</sub> por -O-,

L<sup>2</sup> significa un enlace o un alcanodiilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal,

Ar significa fenilo,

R<sup>2</sup> significa un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

p significa los números 0 o 1,

L<sup>3</sup> significa un enlace o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o un sustituyente seleccionado de la serie de flúor, cloro, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y trifluorometilo,

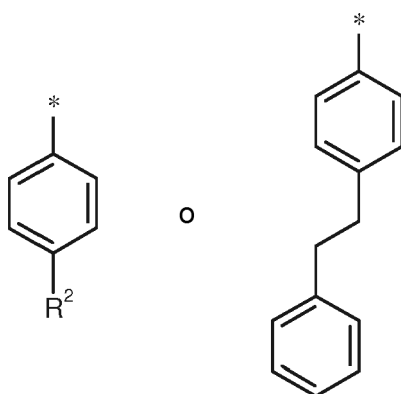
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

n representa los números 1 o 2,

y

A representa un grupo de fórmula



en la que

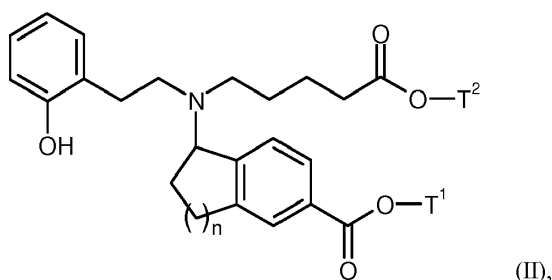
\* señala el respectivo sitio de unión con el resto de la molécula

y

R<sup>2</sup> significa metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo,

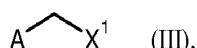
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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



en la que n tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3

y  
 T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> son iguales o distintos y representan alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)

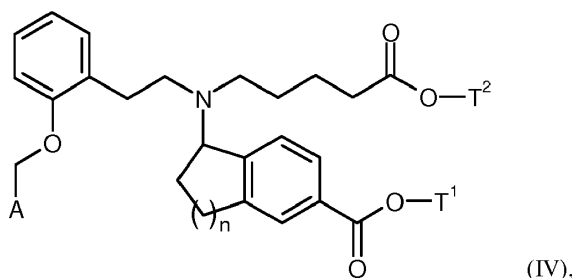


en la que A tiene los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3

y

X<sup>1</sup> representa un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

para dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que n, A, T<sup>1</sup> y T<sup>2</sup> en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,  
 y éste se transforma entonces mediante hidrólisis de las agrupaciones éster -C(O)OT<sup>1</sup> y -C(O)OT<sup>2</sup> en el  
 correspondiente ácido dicarboxílico de fórmula (I)

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

5. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento y/o la  
 prevención de enfermedades.

6. Compuesto, tal como se define en la reivindicación 5, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la  
 prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades  
 tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos de microcirculación, insuficiencia renal,  
 enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

7. Uso de un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un fármaco  
 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión  
 pulmonar, enfermedades tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos de microcirculación,  
 insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

8. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con  
 uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

9. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en la reivindicación 8, en combinación con uno o varios  
 principios activos adicionales seleccionados del grupo que está constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO,  
 inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes que  
 reducen la tensión arterial así como agentes que modifican el metabolismo lipídico.

10. Fármaco según las reivindicaciones 8 o 9 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia  
 cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades tromboembólicas, isquemias,  
 enfermedades vasculares, trastornos de microcirculación, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y  
 arteriosclerosis.